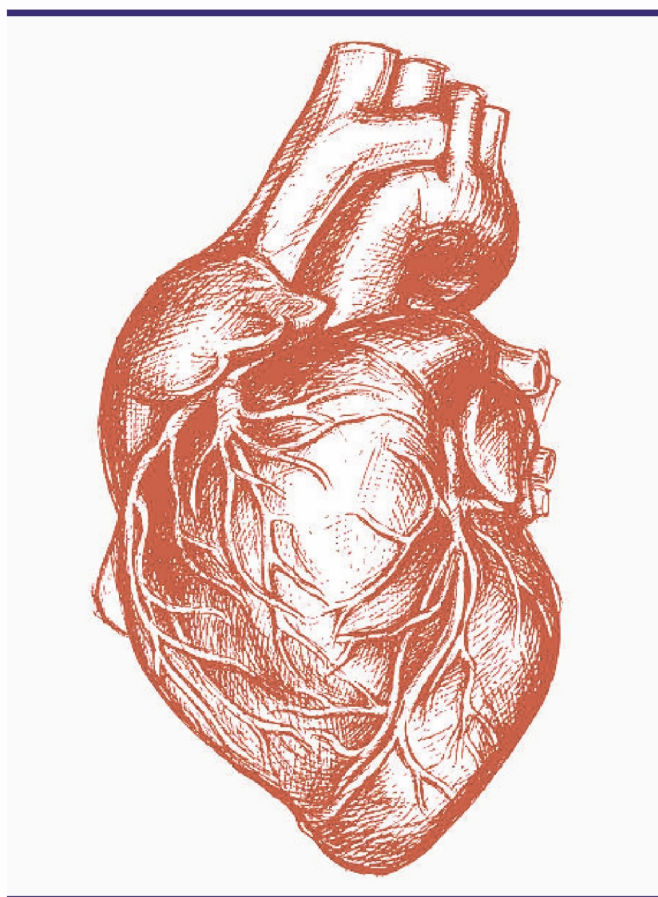




Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН Л. С. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

академик РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

академик РАН Б. Г. Алесян (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, Москва, РФ)
академик РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)
д-р мед. наук Т. Н. Брескина (Москва, РФ)
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)
д-р мед. наук, проф. РАН О. В. Груздева (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)
д-р мед. наук А. В. Концевая (Москва, РФ)
д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук О. В. Куш (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)

чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)
д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)
академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)
чл.-корр. РАН А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)
д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)
проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)
д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)
д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)
д-р мед. наук, Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)
д-р мед. наук, проф. Г. Виджейрагхаван (Тируванантапурам, Индия)

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г., ЭЛ № ФС77-75552 от 12 апреля 2019 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, 3.1.18. Внутренние болезни, 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, 3.3.3. Патологическая физиология. Индексируется в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Информация о подписке: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. Подписка по каталогу «Урал-пресс»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>).

EDITOR-IN-CHIEF

RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS

RAS academician O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR

PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

EDITORIAL BOARD

RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)
PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)
RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. S. A. Berns (Kemerovo, Moscow, RF)
RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)
PhD T. N. Breskina (Moscow, RF)
RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)
RAS cor. member A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)
PhD, Prof. S. P. Chumakova (Tomsk, RF)
PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)
PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)
PhD, Prof. A. I. Grican (Krasnoyarsk, RF)
PhD, RAS Prof. O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)
PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)
RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)
PhD V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
RAS cor. member M. Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF)
PhD A. V. Koncevaya (Moscow, RF)
PhD O. V. Korpacheva (Omsk, RF)
PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)

PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)
PhD O. V. Kushch (Kemerovo, RF)
RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)
RAS cor. member V. V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)
PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)
PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. L. N. Maslov (Tomsk, RF)
RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)
RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V. A. Rudnov (Yekaterinburg, RF)
PhD, Prof. A. B. Salmina (Moscow, RF)
PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)
PhD, Prof. E. Yu. Sherstoboev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)
RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)
PhD D. L. Shukevich (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)
PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)
PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)
RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)
PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)
MD, J. A. Reiss (Washington, USA)
Prof. A. M. Seifalian (London, UK)
PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)
PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)
PhD, Prof. G. Vijayaraghavan (Thiruvananthapuram, India)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor; PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015, EL № FC77-75552 issued of April 12, 2019).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 3.1.20 Cardiology, 3.1.15 Cardiovascular Surgery, 3.1.18 Internal diseases, 3.2.3. Public health, organization and sociology of healthcare, 3.3.3. Pathological Physiology. Indexed in the international bibliographic and abstract database Scopus.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

For subscription: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. The subscription index in the catalog «Ural-press» – 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author's manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisements.

Published: 4 issues per year. The schedule is presented in the web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>)



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
А.А. Румянцева, В.А. Каменева Компаративный анализ показателей рецептивной и экспрессивной речи у младших школьников с септальными врожденными пороками сердца	6	A.A. Rumiantseva, V.A. Kameneva Comparative analysis of receptive and expressive language indicators in primary schoolchildren with septal congenital heart defects	
В.В. Кашталап, А.В. Садовников, Н.В. Садовникова, Т.Е. Тупикова, Т.Д. Згурская, Т.Н. Зверева, Л.С. Гофман, Е.Д. Баздырев Особенности течения инфаркта миокарда у пациентов с COVID-9	13	V.V. Kashtalap, A.V. Sadovnikov, N.V. Sadovnikova, T.E. Tupikov, T.D. Zgurskay, T.N. Zvereva, L.S. Hoffman, E.D. Bazdyrev Features of the course of myocardial infarction in patients with novel coronavirus infection	
К.Е. Кривошапова, Д.А. Цыганков, Д.П. Цыганкова, О.Л. Барбараш Распространенность преастении и синдрома старческой астении у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла	25	K.E. Krivoshapova, D.A. Tsygankov, D.P. Tsygankova, O.L. Barbarash Prevalence of pre-frailty and frailty in patients with multivessel coronary artery disease	
С.А. Помешкина, Н.В. Архипова, Н.Б. Лебедева, Ю.А. Аргунова, О.Л. Барбараш Эффективность применения оригинальной методики дыхательных упражнений, включающих техники мобилизации диафрагмального дыхания в комплексной ранней медицинской реабилитации пациентов, перенесших коронарное шунтирование	34	S.A. Pomeschkina, N.V. Arhipova, N.B. Lebedeva, Yu.A. Argunova, O.L. Barbarash Effectiveness of applying original method of breathing exercises, including techniques for mobilizing diaphragmal breathing in complex early medical rehabilitation of patients who have undergone coronary bypass graft	
И.В. Тарасова, Д.С. Куприянова, И.Д. Сырова, А.С. Соснина, О.А. Трубникова Изменения плотности источников тета-активности у кардиохирургических пациентов после мультизадачного когнитивного тренинга	44	I.V. Tarasova, D.S. Kupriyanova, I.D. Syrova, A.S. Sosnina, O.A. Trubnikova The density of theta current sources changes in cardiac surgery patients after multi-tasking cognitive training	
КАРДИОЛОГИЯ / ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА CARDIOLOGY / DIAGNOSTIC RADIOLOGY			
К.Г. Мажирина, Н.А. Хрущева, А.А. Савелов, А.В. Шурунова, К.В. Калгин, М.Б. Штарк Факторы риска развития нозокомальной пневмонии при хирургической реконструкции дуги аорты	53	KG. Mazhirina, N.A. Khrushcheva, A.A. Savelov, A.V. Shurunova, K.V. Kalgin, M.B. Stark Risk factors for the development of nosocomial pneumonia after aortic arch surgery	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY			
С.Е. Семаев, Е.В. Шахтшнейдер, Д.Е. Иванощук, В.С. Фишман, Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, А.М. Чернявский, И.С. Мурашов, А.М. Волков, Ю.И. Рагино Экспрессия генов биомолекул, ассоциированных с этиопатогенезом атеросклероза, в атеросклеротических бляшках коронарных артерий	65	S.E. Semaev, E.V. Shakhtschneider, D.E. Ivanoshchuk, V.S. Fishman, Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova, A.M. Chernyavsky, I.S. Murashov, A.M. Volkov, Yu.I. Ragino Expression of genes of biomolecules associated with the etiopathogenesis of atherosclerosis in atherosclerotic plaques of coronary arteries	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / TRANSPLANTOLOGY			
Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Д.К. Шишкова, Н.А. Ефремова, П.С. Онищенко, Л.С. Барбараш Биодеградируемые противоспаечные мембраны с антибактериальными свойствами для применения в хирургии	80	Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, D.K. Shishkova, N.A. Efremova, P.S. Onishchenko, L.S. Barbarash Biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial properties for use in surgery	
М.А. Резвова, П.А. Никишев, С.В. Костюк, М.И. Макаревич, П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, Е.А. Овчаренко Биосовместимые эластичные полимерные нанокомпозиты с многостенными углеродными нанотрубками для сердечно-сосудистой хирургии	90	M.A. Rezvova, P.A. Nikishau, S.V. Kosjuk, M.I. Makarevich, P.S. Onishchenko, K.Yu. Klyshnikov, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, E.A. Ovcharenko Biocompatible elastic polymer nanocomposites based on multiwalled carbon nanotubes for application in cardiovascular surgery	
К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, П.С. Онищенко, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, М.А. Резвова, О.Л. Барбараш Численное исследование модели клапана для первичной бесшовной имплантации	102	K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, P.S. Onishchenko, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, M.A. Rezvova, O.L. Barbarash Numerical investigation of the valve model for primary sutureless implantation	
Л.В. Антонова, Е.А. Великанова, Е.А. Сенокосова, Р.А. Мухамадияров, Е.О. Кривкина, В.А. Кошелев, А.В. Миронов, А.Р. Шабает, Е.С. Сардин, Е.С. Прокудина, М.Ю. Ханова, Л.С. Барбараш Особенности ремоделирования матрикса из полиуретана в экспериментах на модели овцы	110	L.V. Antonova, E.A. Velikanova, E.A. Senokosova, R.A. Mukhamadiyarov, E.O. Krivkina, V.A. Koshelev, A.V. Mironov, A.R. Shabaev, E.S. Sardin, E.S. Prokudina, M.Y. Khanova, L.S. Barbarash Features of polyurethane matrix remodeling in sheep model experiments	

Е.А. Сенокосова, Е.С. Прокудина, В.Г. Матвеева, Е.А. Великанова, Т.В. Глушкова, В.А. Кошелев, Т.Н. Акентьева, Л.В. Антонова, Л.С. Барбараш Тканеинженерный матрикс на основе полиуретана: исследование <i>in vitro</i>	120	E.A. Senokosova, E.S. Prokudina, V.G. Matveeva, E.A. Velikanova, T.V. Glushkova, V.A. Koshelev, T.N. Akentyeva, L.V. Antonova, L.S. Barbarash Tissue engineering matrix based on polyurethane: <i>in vitro</i> research
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
М.Д. Васильев, А.В. Лазарев, А.А. Калининская, М.В. Кизеев Медико-демографические показатели населения старше трудоспособного возраста	131	M.D. Vasiliev, A.V. Lazarev, A.A. Kalininskaya, M.V. Kizeev Health and demographic indicators in population over working age
С.А. Макаров, И.А. Друшляк, А.Н. Попсуйко, Н.И. Милиневский, А.В. Алексеенко, Г.В. Артамонова Организационные решения повышения доступности ме- дицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе	141	S.A. Makarov, I.A. Drushlyak, A.N. Popsujko, N.I. Milinevskij, A.V. Alekseenko, G.V. Artamonova Organizational solutions to increase the availability of medical care to patients with cardiovascular diseases in the Kemerovo region – Kuzbass
О.Б. Карпова, А.А. Загоруйченко, Е.Ю. Башкуева Динамические изменения показателей здоровья сельского населения Сибирского федерального округа	154	O. B. Karpova, A.A. Zagoruychenko, E.Yu. Bashkueva Dynamic changes in health indicators of the population of the Siberian Federal District
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEW
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
В.С. Иванченко, А.А. Гагарина, И.Я. Горянская, О.В. Солдатова, А.В. Ушаков Патогенетические механизмы формирования хрониче- ской сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	162	V.S. Ivanchenko, A.A. Gagarina, I.Ya. Goryanskaya, O.V. Soldatova, A.V. Ushakov Pathogenic mechanisms of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus
КАРДИОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOLOGY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, Е.И. Цой, А.Ю. Фальковская Участие иммуновоспалительных процессов в патогенезе атеросклероза	173	V.F. Mordovin, I.V. Zyubanova, M.A. Manukyan, E.I. Coj, A.Yu. Fal'kovskaya Immunoinflammatory processes in the pathogenesis of atherosclerosis
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Н.М. Трошкинев, Р.С. Тарасов Транскатетерное закрытие множественных дефектов межпредсердной перегородки: интервенционные подхо- ды и результаты	184	N.M. Troshkinev, R.S. Tarasov The problem of transcatheter closure of multiple atrial septal defects: interventional approaches and results. Literature review
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, А.Е. Овчаренко Имплантация биологических протезов клапанов сердца как разновидность трансплантации: иммунологи- ческие следствия новой концепции	196	A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, A.E. Ovcharenko Bioprosthetic valve implantation as type of transplantation: immunological consequences of new concept
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ		EXPERT OPINION
О.Л. Барбараш, О.М. Рейтблат, О.Ю. Кореннова, А.А. Ефремушкина, С.А. Устюгов, Н.А. Храмцова, С.А. Макаров, А.В. Алексеенко, А.А. Гарганеева, О.В. Дуничева, Т.А. Петричко, В.А. Невзорова, Т.Б. Печерина, Н.В. Бабкова Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Совер- шенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в рамках федерального проекта “Борьба с сердечно-сосу- дистыми заболеваниями”. Фокус на ХСН»	206	O.L. Barbarash, O.M. Rejtblat, O.Yu. Korennova, A.A. Efremushkina, S.A. Ustyugov, N.A. Hramcova, S.A. Makarov, A.V. Alekseenko, A.A. Garganeeva, O.V. Dunicheva, T.A. Petrichko, V.A. Nevzorova, T.B. Pecherina, N.V. Babkova Resolution on the results of the Council of Experts: “Improving the system of medical care for patients with cardiovascular diseases in the Siberian and Far Eastern Federal Districts within the framework of the federal project “Combating cardiovascular diseases”. Focus on CHF”

Дата выхода в свет: 29.12.2023 г.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. (3842) 34-53-89,
email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор Л.С. Барбараш).

Дорогие читатели!

Специальный выпуск журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» посвящен актуальным вопросам кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Открывает номер междисциплинарная статья кемеровских авторов – педиатра-кардиолога и лингвиста (А.А. Румянцева, В.А. Каменева), содержащая результаты лингвистического анализа у детей школьного возраста с врожденными пороками сердца. Авторы представили варианты коррекции выявленных психолингвистических нарушений и отметили положительное влияние хирургического вмешательства у больных младшего возраста.

К.Е. Кривошапова и коллеги представили данные о распространенности феномена «хрупкости» среди пациентов с ишемической болезнью сердца, направленных на выполнение коронарного шунтирования, а также проанализировали влияние данного состояния на эффективность хирургического вмешательства. Следует отметить, что в стандартные шкалы оценки хирургического риска «хрупкость» в настоящее время не входит.

В статье «Особенности течения инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19» (В.В. Кашталап и соавторы) по результатам регистрового исследования оценены особенности течения инфаркта миокарда у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и без нее. Авторы подтвердили негативное воздействие кардиометаболической коморбидности на частоту развития острой сердечной недостаточности у лиц с инфарктом миокарда и COVID-19.

Две статьи авторов из НИИ КПССЗ (научные коллективы под руководством С.А. Помешкиной и И.В. Тарасовой) посвящены вопросам оптимизации программ реабилитации, в том числе с целью профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и показаниями для выполнения коронарного шунтирования.

Статья новосибирских авторов (К.Г. Мажирин и соавторы) включает актуальные вопросы реабилитации лиц, перенесших инсульт, а также доказывает возможность трансляции полученных в исследовании результатов в клиническую практику.

Раздел патологической физиологии в данном номере открывает статья новосибирских авторов под руководством члена-корреспондента РАН Ю.И. Рагино. Авторы представили оригинальные результаты генетической предикции атерогенеза на основе фундаментальных исследований биологического материала атеросклеротических бляшек, что подчеркивает новизну и актуальность данного направления.

В память о выдающемся российском ученом и хирурге – академике РАН Леониде Семеновиче Барбараше – в номере опубликованы шесть статей учеников, характеризующие современное состояние научных исследований в области, которой

Леонид Семенович посвятил последние 40 лет своей работы: инновационное биопротезирование структур сердечно-сосудистой системы.

Оригинальными результатами с читателями журнала также поделились Ю.А. Кудрявцева, Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева и А.Е. Костюнин. Следует отметить значимый вклад в финансирование научных исследований по данному направлению федеральной программы частно-государственного партнерства в области развития собственных наукоемких технологий для их последующего внедрения в серийное промышленное производство (комплексная научно-техническая программа полного инновационного цикла «Чистый уголь – зеленый Кузбасс»), которая выполняется по решению Президента РФ В.В. Путина под патронажем Губернатора Кемеровской области – Кузбасса С.Е. Цивилева.

Специальность «Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения» представлена тремя статьями авторов из Кемерово, Москвы и Улан-Удэ («Организационные решения повышения доступности медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе», «Анализ заболеваемости и демографические показатели населения старше трудоспособного возраста», «Динамические изменения показателей здоровья сельского населения Сибирского федерального округа»). Все три работы освещают вопросы корректной регистрации и современных подходов к анализу статистических данных здоровья населения регионов Сибирского федерального округа и России в целом, а также возможности повышения доступности медицинской помощи пациентам с патологиями сердечно-сосудистой системы на примере Кузбасса. Полученные исследователями результаты будут интересны как организаторам здравоохранения, врачам по медицинской профилактике, так и врачам первичного звена здравоохранения, поскольку именно эти специалисты ежедневно участвуют в реализации всероссийской программы по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Интерес для практикующих сердечно-сосудистых хирургов представляет обзорная статья, выполненная под руководством главного областного специалиста Кузбасса по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению Р.С. Тарасова: в работе освещены результаты эндоваскулярной коррекции множественных дефектов межпредсердной перегородки и способы установки окклюдеров.

Надеемся, что последний в 2023 г. выпуск нашего журнала заинтересует широкий круг специалистов, следящих за новостями кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, охраны здоровья населения и российской биомедицины.

Редакция журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний»



УДК 61.616. 1/9

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-6-12

КОМПАРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЦЕПТИВНОЙ И ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С СЕПТАЛЬНЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

А.А. Румянцева¹, В.А. Каменева²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• Врожденные пороки сердца в последние годы занимают лидирующие позиции по распространенности. Мнения по поводу здоровья детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство, разнятся: так, в литературе есть данные, согласно которым речевые нарушения после кардиохирургического вмешательства представлены в 56% случаев, нарушения когнитивной функции – в 21% случаев.

Цель

Исследовать уровень развития экспрессивной и рецептивной речи у младших школьников с септальными врожденными пороками сердца (ВПС) до кардиохирургического вмешательства.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование детей ($n = 90$) с септальными дефектами (дефект межпредсердной перегородки, $n = 75$; дефект межжелудочковой перегородки, $n = 15$) до оперативного вмешательства в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово). У пациентов изучены анамнез, особенности клинической картины, гемодинамики, проведена оценка речевых навыков (экспрессивной и рецептивной речи) до операции.

Результаты

У детей с септальными пороками сердца в 82% случаев отмечены нарушения речевого статуса: 56% детей имели общие нарушения речевого развития, 26% – задержку речевого развития. Для экспрессивной речи чаще характерна задержка речевого развития, которая проявляется такими нарушениями, как грубое нарушение звукопроизношения, сформированности и грамматического строя речи, выраженное расстройство использования звуков и грамматических норм в конкретных предложениях. Статистически значимых различий между уровнем экспрессивного речевого развития и видом ВПС не определено ($p = 0,125$).

Заключение

Даже при отсутствии грубых нарушений внутрисердечной гемодинамики у детей с септальными ВПС в дооперационном периоде обнаружена задержка нейрокогнитивного развития, что требует применения междисциплинарного подхода в ведении детей с подобной патологией.

Ключевые слова

Когнитивная лингвистика • Экспрессивная речь • Рецептивная речь • Нейрокогнитивный статус • Врожденный порок сердца • Хроническая сердечная недостаточность

Поступила в редакцию: 08.10.2023; поступила после доработки: 13.11.2023; принята к печати: 06.12.2023

Для корреспонденции: Александра Александровна Румянцева, anikaa@kemcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Aleksandra A. Rumiantseva, anikaa@kemcardio.ru; address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

COMPARATIVE ANALYSIS OF RECEPTIVE AND EXPRESSIVE LANGUAGE INDICATORS IN PRIMARY SCHOOLCHILDREN WITH SEPTAL CONGENITAL HEART DEFECTS

A.A. Rumiantseva¹, V.A. Kameneva²

¹ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• In recent years, congenital heart defects (CHD) have remained the most prevalent diseases in young children. Opinions on the health of children who have undergone cardiac surgery vary: for example, there are data in the literature indicating that speech disorders following cardiac surgery are present in 56% of cases, whereas cognitive disorders are present in 21% of cases.

Aim	To study the level of development of receptive and expressive language in primary schoolchildren with septal congenital heart defects before surgical correction.
Methods	The prospective study of children (n = 90) with septal congenital heart defects (atrium septal defect, n = 75; ventricle septal defect n = 15) before surgical correction was conducted at the Scientific Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo). The anamnesis, clinical symptoms, hemodynamics and the level of speech development (receptive and expressive language) were studied.
Results	In children with septal heart defects, speech disorders were noted in 82% of cases: 56% of children had common speech disorders, 26% had delayed speech development. Expressive language skills of these children can be often characterized by delayed development, which manifests in the form of articulation disorder, difficulties with grammar syntax and morphology, and pronunciation disorders. There were no statistically significant differences between the level of expressive language and the type of CHD (p = 0.125).
Conclusion	Even in the absence of intracardiac hemodynamic disorders in children with septal CHD, detected neurodevelopmental delays at the preoperative period necessitates the implementation of the interdisciplinary approach in the management of children with such pathology.
Keywords	Cognitive linguistics • Expressive language • Receptive language • Neurocognitive status • Congenital heart defects • Heart failure

Received: 08.10.2023; received in revised form: 13.11.2023; accepted: 06.12.2023

Введение

В педиатрии, как и любой другой детской специальности, когнитивный статус (когнитивный интеллект) определяет качество жизни самого пациента и его семьи, отношение к болезни, отношения в семье, общение в школе, прием лекарств, возможность обучения и многое другое [1]. В докладе Всемирной организации здравоохранения о состоянии здравоохранения в мире обозначено, что справляться с проблемами здоровья гораздо труднее, чем осуществлять технические назначения по лечению заболевания, так как пациента следует понимать целостно, учитывая его физическое, эмоциональное и социальное состояние, его прошлое и будущее, а также реалии мира, в которых он живет. Именно поэтому патология когнитивной сферы так значима, ведь она

является причиной социальной дезадаптации детей при соматических заболеваниях [1].

Распространенность когнитивных нарушений у детей и подростков с врожденной сердечной патологией недостаточно учтена. Есть данные о наиболее негативных состояниях – ближе к диагнозам психиатрического спектра [1]. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью отмечен у 7,6% школьников, дислексия – у 5%, задержка психоречевого развития – у 36% неуспевающих школьников [2].

Одна из главных когнитивных функций – речь. Чаще всего расстройства речи возникают в детском возрасте и, как правило, связаны с сопутствующими соматическими заболеваниями, носящими в том числе хронический характер [3]. В тяжелых случаях речевых нарушений ребенок не только не

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

может ясно и четко говорить сам, он также плохо воспринимает и усваивает чужую звучащую речь, с трудом строит фразы и предложения, имеет ограниченный словарный запас [3]. Это касается как активного словаря (осмысленно употребляемые в речи слова), так и пассивного (слова в речи других людей, воспринимаемые на слух) [3].

Рецептивная и экспрессивная речь проявляются по-разному и могут развиваться независимо друг от друга. Рецептивная речь зачастую предшествует экспрессивной [4]. Рецептивная речь трактуется и как циклическая, и как линейная речевая деятельность. В ракурсе цикличности рецептивная речь определяется как адекватная реакция на речь другого человека [5]. С позиции линейного подхода – как способность понимать сказанную, написанную информацию и информацию, передаваемую невербально другими людьми. В то время как экспрессивная речь относится к способности ребенка самому говорить, рецептивная речь относится к способности ребенка понимать информацию, передаваемую устно, письменно или невербально [6, 7].

Обобщенно под экспрессивной речью понимают выражение человеком своих повседневных желаний, потребностей и чувств [7, 8]. Устную и письменную речь, язык тела, включая мимику и язык жестов, относят к навыкам экспрессивной речи [7]. В узком смысле под экспрессивной речью понимают устное или письменное высказывание, начинающееся с осознания мотива, потребности и целей высказывания, с обязательным этапом вероятностного прогнозирования результатов на основе имеющегося опыта или учета коммуникативной ситуации, переходящее в этап по отбору лексических средств и корректных грамматических форм с последующим звуковым или графическим оформлением высказывания, заканчивающееся анализом и корректировкой [7]. Обе трактовки экспрессивной речи, в узком и широком смыслах, подчеркивают деятельностный характер речи как с психофизиологических позиций, так и лингвистических [9].

Поскольку речь – сложный психофизиологический процесс, когнитивные нарушения могут приводить к сбоям в понимании и высказываниях на определенных этапах реализации, что требует особого внимания и коррекции в случае с пациентами школьного возраста. Детям школьного возраста необходимо не только понимать объяснения материала учителем, использовать язык в рамках школьной программы для освоения материала разных дисциплин, но и сам язык и совершенствование речи выступают одной из главных задач развития и обучения [10].

Цель исследования – изучить уровень развития экспрессивной и рецептивной речи у младших школьников с септальными врожденными пороками сердца (ВПС) до кардиохирургического вмешательства.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) в период 2020–2022 гг. Критериями включения служили возраст пациента от 7 до 10 лет и наличие септального ВПС (дефект межпредсердной, дефект межжелудочковой перегородки или их сочетание), который требовал оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения. Выборка составила 90 пациентов, дети были включены в исследование с письменного согласия родителей или иных законных представителей, одобренного локальным этическим комитетом.

Исследование носило проспективный характер; у детей изучены анамнез и клиническо-гемодинамические особенности (степень хронической сердечной недостаточности, функциональный класс, риск кардиохирургического вмешательства по шкале RACHS – The Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery).

В табл. 1 представлена характеристика исследуемых пациентов по характеру порока сердца, гендерной принадлежности, среднему возрасту и шкале RACHS. Как показывают данные, в выборке превалировал дефект межпредсердной перегородки, при этом все дети имели первую степень сердечной недостаточности и второй функциональный класс. Подобная клиническая характеристика отмечена и для дефекта межжелудочковой перегородки. Выбор данных видов пороков сердца был обусловлен тем, что именно эти пороки стали операбельными раньше других, что говорит в пользу разработки четких критериев отбора детей на оперативное лечение. Кроме того, отработана тактика до- и послеоперационного ведения таких детей, что позволяет ожидать хорошие отдаленные результаты.

Шкалу RACHS используют для определения сложности кардиохирургического вмешательства.

Таблица 1. Характеристика исследуемых детей
Table 1. Characteristics of the studied groups

Характеристика / Characteristics		ДМПП / ASD	ДМЖП / VSD
Количество / Number, n		75	15
Пол / Sex	Мужской / Male	38	8
	Женский / Female	37	7
XCH / HF	1	74	12
ФК / FC	2	74	12
Средний возраст, лет / Mean age, years		8,4	7,2
RACHS		2	2

Примечание: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ФК – функциональный класс; XCH – хроническая сердечная недостаточность.

Note: ASD – atrial septal defect; HF – heart failure; FC – functional class; VSD – ventricular septal defect.

Система оценки рисков имеет шесть градаций, расположенных по возрастанию риска смертности оперативного вмешательства, и косвенно дает представление о тяжести самого ВПС на основании степени нарушения внутрисердечной гемодинамики с учетом сложности кардиохирургического вмешательства. Все исследуемые дети в выборке имели риск по шкале RACHS 2.

Гендерных различий в структуре выбранных пороков сердца не зарегистрировано.

Оценка речевого статуса проведена по пособию диагностики речевых нарушений школьников с использованием нейропсихологических методов (под редакцией Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной). Выбранное пособие включает в себя два блока. Блок 1, направленный на проверку экспрессивной речи, состоял из пяти серий: состояние уровня моторной реализации, проверка сформированности словообразовательных данных, грамматического структурирования, обследование состояния связной речи и проверка номинативной функции речи [11]. Блок 2 был направлен на исследование импрессивной речи и состоял из трех серий: понимание слов, сложных логико-грамматических конструкций и исследование особенностей фонематического восприятия [11, 12].

Результаты

Исследование речевых навыков у детей с ВПС до оперативного вмешательства показало, что отсутствие нарушений отмечено лишь в 18% случаев, в том время как 56% детей имели общие нарушения, а 26% – задержку речевого развития. При этом значимых различий между видом порока сердца и степенью задержки речевого развития не выявлено (табл. 2).

Как уже описано ранее, пособие включает несколько блоков. Блок 1 направлен на исследование уровня экспрессивной речи у младших школьников, который позволяет оценить состояние уровня моторной реализации, словообразовательных навыков, проверяет возможности грамматического структурирования и состояния связной речи, а также номинативную функцию речи [11]. Методика имеет балльную систему оценки, полученные баллы сравниваются со средними нормативными баллами за выполненные задания [13].

Полученные результаты показывают, что для экспрессивной

речи чаще выявляется задержка речевого развития по сравнению с общими нарушениями. Задержка развития экспрессивной речи включает в себя такие нарушения, как грубые нарушения звукопроизношения, сформированности речи и грамматического строя, выраженное расстройство использования звуков и грамматических норм в конкретных предложениях [14]. При этом среди всех исследуемых компонентов экспрессивной речи наиболее нарушены словообразование и грамматический строй, для которых получены наибольшие баллы в пользу общих нарушений либо задержки развития. Статистически значимых различий между уровнем экспрессивного речевого развития и видом ВПС не отмечено (табл. 3).

Исследование рецептивной речи включает пробы на понимание далеких по значению и звучанию слов, обозначающих названия предметов или действий, понимание сложных логико-грамматических конструкций и особенностей фонематического восприятия [11]. На успешность выполнения этого задания помимо акустических трудностей влияют недостаточность моторного компонента и трудности серийной организации речевых движений [11].

Полученные результаты в исследуемой выборке детей показывают, что для рецептивной речи чаще характерны общие нарушения речи, которые включают замедленное понимание сложных предложений и заданий: ребенку требовались больше времени для обозначения названных предметов и

Таблица 2. Уровень развития экспрессивной и рецептивной речи у детей с врожденным пороком сердца до оперативного вмешательства
Table 2. Expressive and receptive language in children with congenital heart disease before surgery

Уровень развития речи / Level of language development	ДМПП / ASD		ДМЖП / VSD		p
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
Норма / Standard, n = 17 (18%)	11	64	6	36	0,402
OHP / Common speech disorders, n = 50 (56%)	28	57	22	43	0,625
ЗРР / DSD, n = 23 (26%)	15	66	8	44	0,125

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ЗРР – задержка речевого развития; OHP – общие нарушения речи.

Note. Here and further in Tables 3, 4: ASD – atrial septal defect; DSD – delayed speech development; VSD – ventricular septal defect.

Таблица 3. Уровень развития экспрессивной речи у младших школьников с врожденным пороком сердца до оперативного вмешательства
Table 3. Expressive language in primary school children with congenital heart disease before surgery

Уровень развития речи / Level of language development	ДМПП / ASD		ДМЖП / VSD		p
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
Норма / Standard, n = 15 (16%)	9	58	6	42	0,625
OHP / Common speech disorders, n = 31 (28%)	20	64	11	36	0,012
ЗРР / DSD, n = 44 (56%)	29	66	15	44	0,125

действий или повторное произношение. Статистически значимых различий между уровнем экспрессивного речевого развития и видом ВПС не установлено (табл. 4).

Таким образом, полученные в ходе исследования данные позволяют утверждать о наличии нарушений когнитивного статуса, а именно речевого развития, у ребенка с ВПС до оперативного вмешательства, при этом экспрессивная речь, включающая способность ребенка произносить вслух, затрагивается в большей по сравнению с рецептивной степени.

Обсуждение

Как физическая и психоэмоциональная сферы, нейрокогнитивный статус ребенка четко связан с состоянием внутренней среды организма и реагирует на заболевания той или иной системы своими расстройствами и нарушениями [15]. Основным фактором риска дизонтогенеза речевого развития у детей с ВПС является нарушение церебрального кровотока с выраженным ограничением доставки кислорода как внутриутробно, так и после рождения [3]. Согласно результатам недавних исследований, наличие тяжелого ВПС ассоциировано с внутриутробной задержкой развития головного мозга [16]. Фетальный и неонатальный периоды – критические этапы созревания головного мозга, миелинизации и развития нейронной сети. Дефицит церебрального кровотока и незрелость тканевых и сосудистых компонентов головного мозга может привести к увеличению риска когнитивных нарушений [15]. «Золотым стандартом» хирургического лечения ВПС является операция в условиях искусственного кровообращения. Существуют работы, подтверждающие, что кардиохирургическое вмешательство может запустить каскад развития когнитивных расстройств [17].

Результаты настоящего исследования показывают, что даже в дооперационном периоде у ребенка уже возможны речевые нарушения, и ВПС оказывает влияние на его нейрокогнитивное развитие. Тяжесть порока, безусловно, имеет весомое значение в развитии когнитивных нарушений. Так, по данным ряда зарубежных исследований, к группе высокого риска относятся дети с син-

дромом гипоплазии левых отделов сердца [18], транспозицией магистральных сосудов [18], единым желудочком сердца [19], которые переносят многоэтапную или радикальную коррекцию в периоде новорожденности. Однако речевые навыки таких детей могут быть оценены лишь в отдаленном послеоперационном периоде, так как пороки с подобной гемодинамикой оперируются в первые дни и недели жизни ребенка. Настоящее же исследование было посвящено изучению влияния самого порока сердца на речь ребенка в дооперационном периоде. Несмотря на то что септальные пороки сердца не влекут за собой грубых нарушений внутрисердечной гемодинамики и не приводят к развитию хронического гипоксемического синдрома, 82% детей имели те или иные нарушения речевого развития.

Вопрос о психофизиологической природе составляющих речевого процесса был детально проанализирован А.Р. Лурием [20]. Профессор показал, что речевые операции осуществляются двумя системами головного мозга, имеющими свою функциональную и структурную специфику. Одна из них находится в передних (премоторных и лобных) отделах коры мозга и связана с организацией двигательных процессов, их нормальным и плавным протеканием во времени и соответствием этих функций исходным программам. Эти отделы мозга отвечают за предикативно построенное, связное речевое высказывание, то есть за синтагматическую организацию речи [20]. Другая система расположена в задних (теменно-височно-затылочных) отделах и обеспечивает функцию приема, переработки и хранения информации, а также создает основу для кодирования этой информации в парадигматические (фонематические, лексико-семантические, логико-грамматические) системы языка. Расстройство операций комбинирования вызывает нарушение преимущественно экспрессивной речи [20], что и было выявлено в выборке детей настоящего исследования.

Заключение

Несмотря на отсутствие хронической гипоксии, больше характерной для ВПС с цианозом, ацианотичные пороки сердца влекут за собой задержку

нейрокогнитивного развития ребенка младшего школьного возраста уже в дооперационном периоде. Полученные данные позволяют задуматься о необходимости расширения стандартных клинических методов обследования ребенка с ВПС путем внедрения оценки качества жизни в общем и нейрокогнитивного статуса в частности для обеспечения полноценной программы реабили-

Таблица 4. Уровень развития рецептивной речи у младших школьников с врожденным пороком сердца до оперативного вмешательства
Table 4. Receptive language in primary school children with congenital heart disease before surgery

Уровень развития речи / Level of language development	ДМПП / ASD		ДМЖП / VSD		P
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
Норма / Standard, n = 14 (15%)	8	61	6	39	0,404
ОНР / Common speech disorders, n = 52 (58%)	28	54	26	46	0,732
ЗРР / DSD, n = 24 (27%)	16	67	8	33	0,458

литации после кардиохирургического вмешательства с применением междисциплинарного подхода.

Конфликт интересов

А.А. Румянцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Каменева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Румянцева Александра Александровна, кандидат медицинских наук врач – детский кардиолог отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Каменева Вероника Александровна, доктор филологических наук профессор кафедры педагогики и психологии института образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Вклад авторов в статью

РАА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-28-00002 «Проблема когнитивно-дискурсивной параметризации медицинского дискурса пациентов с ВПС (врожденным пороком сердца) в кардиохирургическом стационаре»).

Author Information Form

Rumiantseva Aleksandra A., PhD, Pediatric Cardiologist at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Kameneva Veronika A., PhD, Professor at the Department of Pedagogy and Psychology, Institute of Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Author Contribution Statement

RAA – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейркогнитивного развития детей и подростков. Вестник РАМН. 2012;8:26-33.
2. Маслова О. И., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Каркашадзе Георгий Арчилович, Мамедьяров А. М., Лазарев М. Л., Мурадова О. И., Константиныди Т. А., Аникин А. В., Кузнецова Л. М., Лазуренко С. Б., Немкова С. А., Ильин А. Г. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка. Педиатрическая фармакология. 2012. 9(6): 72-78.
3. Игишева Л.Н., Аникеенко А.А., Шмудевич С.А., Сизова И.Н. К вопросу комплексной оценке здоровья детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. 8(4S): 42-50. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50.
4. Piñon M. Theoretical background and structure of the bayley scales of infant and toddler development. In: Weiss L.G., Oakland T., Aylward G.P., editors. Bayley-III Clinical Use and Interpretation. 3rd ed. Elsevier Inc.; 2010. p. 1-28. doi: 10.1016/B978-0-12-374177-6.10001-7.
5. Grow L., LeBlanc L. Teaching receptive language skills: recommendations for instructors. Behav Anal Pract. 2013;6(1):56-75. doi: 10.1007/BF03391791.
6. Frazier M.S. Expressive language. In: Goldstein S., Naglieri J.A., editors. Encyclopedia of Child Behavior and Development. Boston, MA: Springer; 2011. p. 620-621. doi: 10.1007/978-0-387-79061-9_1060.
7. Frazier M.S. Receptive language. In: Goldstein S., Naglieri J.A., editors. Encyclopedia of Child Behavior and Development. Boston, MA: Springer; 2011. p. 1228-1229. doi: 10.1007/978-0-387-79061-9_2357.
8. Kaiser A.P., Grim J.C. Teaching functional communication skills. In: Snell M., Brown F., editors. Instruction of Students with Severe Disabilities. Upper Saddle River, NJ: Pearson; 2005. p. 447-488.
9. Thurman A.J., Bullard L., Kelly L., Wong C., Nguyen V., Esbensen A.J., Bekins J., Schworer E.K., Fidler D.J., Daunhauer L.A., Mervis C.B., Pitts C.H., Becerra A.M., Abbeduto L. Defining expressive language benchmarks for children with down syndrome. Brain Sciences. 2022;12(6):743. doi: 10.3390/brainsci12060743.
10. McIntyre L.J., Hellsten L.-A.M., Bidonde J., Boden C., Doi C. Receptive and expressive English language assessments used for young children: a scoping review protocol. Syst Rev. 2017;6(1):70. doi: 10.1186/s13643-017-0471-1.
11. Фотекова Т.А., Ахутина Т.В. Диагностика речевых нарушений школьников с использованием нейропсихологических методов: Пособие для логопедов и психологов. М.:АРКТИ; 2002. с.136.
12. Фотекова Т.А., Чупров Л.Ф. Нейропсихологическая диагностика речевых нарушений школьников. Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. 2020; 3:45-66.
13. Пылаева Н.М., Ахутина Т.В. Нейропсихология и школа. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2012; 2:116-122.
14. Feldman H.M., Messick Ch. Language and speech disorders. In: Carey WB et al., editors. Developmental-Behavioral Pediatrics. 4th ed. Elsevier Inc.; 2009. p. 717-729. doi: 10.1016/B978-1-4160-3370-7.00072-9.
15. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. 2nd ed. London: CRC Press; 2014. doi: 10.1201/b13497

16. Mussato K.A., Hoffmann R., Hoffman G., Tweddell J.S., Bear L., Cao Y., Tanem J., Brosig C. Risk factors for abnormal developmental trajectories in young children with congenital heart disease. *Circulation*. 2015;132(8): 755-761. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014521.
17. Fahed A.C., Gelb B.D., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013;112(4):707-720. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.
18. Balakrishnan P.L., Juraszek A.L. Pathology of congenital

heart disease. *NeoReviews*. 2012;13(12):703-710. doi:10.1542/neo.13-12-e703

19. Bradshaw E.A., Martin G.R. Screening for critical congenital heart disease: advancing detection in the newborn. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(5):603-608. doi: 10.1097/MOP.0b013e328357a843.

20. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. 3-е изд. М.: Акад. Проект; 2000.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Maslova O.I., Namazova-Baranova L.S. Ontogenes neirokognitivnogo razvitiya detei I podrostkov. *Vestnik RAMN*. 2012;8:36-33 (In Russian)
2. Maslova O.I., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Karkashadze G.A., Mamedyarov A.M., Lazarev M.L., Muradova O.I., Konstantinidi T.A., Anikin A.V., Kuzenkova L.M., Lazurenko S.B., Nemkova S.A., Ilyin A.G. Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2012;9(6):-72-78. (In Russian)
3. Igisheva L.N., Anikeenko A.A., Shmulevich S.A., Sizova I.N. To the issue of the health comprehensive assessment of children who underwent surgical correction of congenital heart diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):42-50. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50. (In Russian)
4. Piñon M. Theoretical background and structure of the bayley scales of infant and toddler development. In: Weiss L.G., Oakland T., Aylward G.P., editors. *Bayley-III Clinical Use and Interpretation*. 3rd ed. Elsevier Inc.; 2010. p. 1-28. doi: 10.1016/B978-0-12-374177-6.10001-7.
5. Grow L., LeBlanc L. Teaching receptive language skills: recommendations for instructors. *Behav Anal Pract*. 2013;6(1):56-75. doi: 10.1007/BF03391791.
6. Frazier M.S. Expressive language. In: Goldstein S., Naglieri J.A., editors. *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Boston, MA: Springer; 2011. p. 620-621. doi: 10.1007/978-0-387-79061-9_1060.
7. Frazier M.S. Receptive language. In: Goldstein S., Naglieri J.A., editors. *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Boston, MA: Springer; 2011. p. 1228-1229. doi: 10.1007/978-0-387-79061-9_2357.
8. Kaiser A.P., Grim J.C. Teaching functional communication skills. In: Snell M., Brown F., editors. *Instruction of Students with Severe Disabilities*. Upper Saddle River, NJ: Pearson; 2005. p. 447-488.
9. Thurman A.J., Bullard L., Kelly L., Wong C., Nguyen V., Esbensen A.J., Bekins J., Schworer E.K., Fidler D.J., Daunhauer L.A., Mervis C.B., Pitts C.H., Becerra A.M., Abbeduto L. Defining expressive language benchmarks for children with down syndrome. *Brain Sciences*. 2022;12(6):743. doi: 10.3390/

brainsci12060743.

10. McIntyre L.J., Hellsten L.-A.M., Bidonde J., Boden C., Doi C. Receptive and expressive English language assessments used for young children: a scoping review protocol. *Syst Rev*. 2017;6(1):70. doi: 10.1186/s13643-017-0471-1.

11. Foteikova T.A., Ahutina T.V. Diagnostika rechevikh nerushenii shkolnikov s ispolzovaniem neiropsihologicheskikh metodov: Posobie dlya logopedov I psihologov. *MoscowARKTI*; 2002.136 (In Russian)

12. Foteikova T.A., Chuprov L.F. Neiropsihologicheskaya diagnostic rechevikh naryshenii shkolnikov. 2020;3:45-66. (In Russian)

13. Pylaeva NM, Akhutina TV. Neiropsikhologiya i shkola. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya*. 2012;(2):116-122. (In Russian)

14. Feldman H.M., Messick Ch. Language and speech disorders. In: Carey WB et al., editors. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 4th ed. Elsevier Inc.; 2009. p. 717-729. doi: 10.1016/B978-1-4160-3370-7.00072-9.

15. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. 2nd ed. London: CRC Press; 2014. doi: 10.1201/b13497

16. Mussato K.A., Hoffmann R., Hoffman G., Tweddell J.S., Bear L., Cao Y., Tanem J., Brosig C. Risk factors for abnormal developmental trajectories in young children with congenital heart disease. *Circulation*. 2015;132(8): 755-761. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014521.

17. Fahed A.C., Gelb B.D., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013;112(4):707-720. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.

18. Balakrishnan P.L., Juraszek A.L. Pathology of congenital heart disease. *NeoReviews*. 2012;13(12):703-710. doi:10.1542/neo.13-12-e703

19. Bradshaw E.A., Martin G.R. Screening for critical congenital heart disease: advancing detection in the newborn. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(5):603-608. doi: 10.1097/MOP.0b013e328357a843.

20. Luriya AR. Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narushenie pri lokal'nykh porazheniyakh mozga. 3rd ed. Moscow: Akad. Proekt; 2000. (In Russian)

Для цитирования: Румянцева А.А., Каменева В.А. Компаративный анализ показателей рецептивной и экспрессивной речи у младших школьников с септальными врожденными пороками сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-6-12

To cite: Rumiantseva A.A., Kameneva V.A. Comparative analysis of receptive and expressive language indicators in primary schoolchildren with septal congenital heart defects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-6-12



УДК 616.127-005.8:578.834.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-13-24

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В.В. Кашталап^{1,2}, А.В. Садовников³, Н.В. Садовникова², Т.Е. Тупикова², Т.Д. Згурская²,
Т.Н. Зверева^{1,2}, Л.С. Гофман⁴, Е.Д. Баздырев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650000; ³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ⁴ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», пр. Октябрьский, 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066

Основные положения

• По данным одноцентрового сравнительного регистрового исследования выявлено, что пациенты с инфарктом миокарда и новой коронавирусной инфекцией характеризуются большей частотой и выраженностью гипергликемии, а также острой сердечной недостаточности (альвеолярного отека легких) при поступлении в стационар на фоне более тяжелой коморбидности (за счет сахарного диабета 2-го типа и перенесенного ранее инсульта). Сахарный диабет 2-го типа можно считать заболеванием, вносящим значимый вклад в более неблагоприятное течение инфаркта миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции, а также предположительно в структуру отдаленных неблагоприятных исходов у этой группы больных.

Цель	Сравнительный анализ госпитального периода у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным течением COVID-19.
Материалы и методы	Выполнено ретроспективное одноцентровое регистровое исследование больных ИМ. Включен 591 пациент (399 (67,5%) мужчин и 192 (32,5%) женщины), медиана возраста составила 64,5 (58,0; 72,0) года. С учетом верифицированного COVID-19 сформированы две группы. В первую группу вошли 478 (80,9%) больных изолированным ИМ, во вторую – 113 (19,1%) лиц с ИМ и сопутствующим COVID-19. Проведена сравнительная оценка демографических, клиничко-анамнестических характеристик, результатов ряда лабораторно-инструментальных исследований и частоты неблагоприятных событий периода госпитализации в обеих группах. Кроме этого, проанализированы данные пациентов с летальным исходом.
Результаты	Пациенты с ИМ и сопутствующим COVID-19 характеризовались более высокой частотой ранее выполненных реваскуляризирующих процедур (23,9 против 12,7, $p = 0,025$), в том числе коронарного шунтирования (7,1 против 2,9%, $p = 0,049$), стентирования (16,8 против 9,8%, $p = 0,034$), и кровотечений (9,8 против 2,7%, $p = 0,002$). При сопоставимом распространении сахарного диабета 2-го типа в группе ИМ и COVID-19 наблюдался более высокий уровень гипергликемии (7,7 (6,0; 11,4) против 6,0 (5,2; 8,0) ммоль/л, $p < 0,001$). В период индексной госпитализации у пациентов с COVID-19 в 1,8 раза чаще развивался отек легких, несмотря на то что частота острой сердечной недостаточности $\geq$ II класса по Killip была в 1,7 раза выше в группе с изолированным ИМ. Среди всех пациентов с ИМ фатальный исход зарегистрирован в 89 (18,6%) случаях, с одинаковой частотой в анализируемых группах – 14,6 и 18,6% соответственно. При этом умершие в период госпитализации лица с ИМ, отягощенным течением COVID-19, характеризовались большей частотой сахарного диабета 2-го типа (в 3,6 раза) и ранее перенесенного инсульта (в 3,7 раза). Причиной фатальных исходов стал отек легких, который развивался в 2,3 раза чаще у пациентов с ИМ и COVID-19, чем у больных изолированным ИМ.

Для корреспонденции: Артур Владимирович Садовников, artursadovnikov@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация 650002

Corresponding author: Artur V. Sadovnikov, artursadovnikov@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Заключение

Статистически значимых клинических различий между пациентами с ИМ и COVID-19 и больными изолированным ИМ не выявлено, за исключением более высоких значений гликемии. Аналогичная закономерность определена для уровня госпитальной летальности. При этом у умерших пациентов с COVID-19 была выше частота сахарного диабета 2-го типа и ранее перенесенного инсульта, а также значимо чаще развивался отек легких.

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Инфаркт миокарда • Новая коронавирусная инфекция • COVID-19 • Осложнения

Поступила в редакцию: 25.09.2023; поступила после доработки: 10.11.2023; принята к печати: 05.12.2023

FEATURES OF THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

V.V. Kashtalap^{1,2}, A.V. Sadovnikov³, N.V. Sadovnikova², T.E. Tupikov², T.D. Zgurskay²,
T.N. Zvereva^{1,2}, L.S. Hoffman⁴, E.D. Bazdyrev¹

¹ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22a, Voroshilov St., Kemerovo, Russian Federation, 650000; ³ State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ⁴ State Autonomous Healthcare Institution "Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066

Highlights

• According to a single-center comparative registry study, patients with myocardial infarction and new coronavirus infection can be characterized by a higher frequency and severity of hyperglycemia, as well as acute heart failure (alveolar pulmonary edema) upon admission to the hospital against with severe comorbidity (due to type 2 diabetes mellitus and a previous stroke). Type 2 diabetes mellitus can be considered a disease that makes a significant contribution to a more unfavorable course of myocardial infarction against the background of a new coronavirus infection, as well as presumably to the structure of long-term adverse outcomes in this group of patients.

Aim

To comparatively analyze the period of inpatient care in patients with myocardial infarction (MI) complicated by the novel coronavirus infection (COVID-19).

Methods

The retrospective single-center register study involved 591 patients with MI. Of them 399 (67.5%) were men, and 192 (32.5%) were women, the mean age was 64.5 (58.0; 72.0) years. Taking into account the verified COVID-19, two groups of patients were formed. The first group included 478 (80.9%) patients with isolated MI, the second group included 113 (19.1%) patients with MI and COVID-19. A comparative assessment of demographic, clinical and anamnestic characteristics, the results of laboratory and instrumental tests and the frequency of adverse events during hospitalization in both groups was carried out. Moreover, the data of patients with a fatal outcome were analyzed as well.

Results

Patients with MI and COVID-19 were characterized by a higher frequency of prior revascularizations (23.9 vs. 12.7, $p = 0.025$), including coronary artery bypass grafting (7.1 vs. 2.9%, $p = 0.049$), stenting (16.8 vs. 9.8%, $p = 0.034$), and bleeding (9.8 vs. 2.7%, $p = 0.002$). Patients with MI and COVID-19 presented with a higher level of hyperglycemia (7.7 (6.0; 11.4) versus 6.0 (5.2; 8.0) mmol/L, $p < 0.001$) and a comparable prevalence of type 2 diabetes mellitus. During the period of index hospitalization, patients with COVID-19 developed pulmonary edema 1.8 times more often, despite the fact that the incidence of acute heart failure $\geq$ class II according to Killip was 1.7 times higher in the group with isolated MI. Among all patients with MI, fatal outcome was registered in 89 (18.6%) cases, with the comparable frequency in the groups – 14.6 and 18.6%, respectively. At the same time, patients with MI and COVID-19 who died during hospitalization were characterized by a higher frequency of type 2 diabetes mellitus (3.6 times)

	and a prior stroke (3.7 times). The most common cause of fatal outcomes was pulmonary edema, which developed 2.3 times more often in patients with MI and COVID-19 than in patients with isolated MI.
Conclusion	There were no significant clinical differences between patients with MI and COVID-19 and patients with isolated MI, except for higher glycemia levels. A similar pattern has been discovered for in-hospital mortality. At the same time, the frequency of type 2 diabetes mellitus, prior stroke and pulmonary edema was higher in deceased patients with COVID-19.
Keywords	Coronary artery disease • Myocardial infarction • Novel coronavirus infection • COVID-19 • Complications

Received: 25.09.2023; received in revised form: 10.11.2023; accepted: 05.12.2023

Список сокращений	
ИМ	– инфаркт миокарда
COVID-19	– новая коронавирусная инфекция
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом второго типа с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), быстро переросла в глобальную эпидемию [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 02.08.2023 зарегистрировано 768 983 095 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6 953 743 случаев смерти [2]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в качестве сопутствующей патологии часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3, 4]. Пациенты с COVID-19, имевшие в анамнезе такие заболевания, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность (СН), демонстрировали более тяжелые клинические исходы и более высокую смертность [5, 6, 25]. Кроме того, независимо от наличия в анамнезе ССЗ острая СН является распространенным кардиологическим осложнением у умерших от COVID-19 больных [7]. Помимо острой СН COVID-19 может приводить к жизнеугрожающим нарушениям ритма [7]. Выявлено, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является транспортером для вируса в клетку-хозяина. ACE2 расщепляет ангиотензин II, помимо прямой барорегулирующей функции подавляет воспаление, главным образом в легочной ткани, участвует в транспорте аминокислот и поддерживает жизнедеятельность микробиома кишечника [8]. Ингибирование ACE2 может быть причиной системного воспаления с выбросом цитокинов, что может привести к острому респираторному дистресс-синдрому и мультиорганной дисфункции у пациентов с COVID-19 [9]. После инфицирования SARS-CoV-2 запускаются многочисленные патологические механизмы эндотелиальной дисфункции: изменение сосудистого тонуса, окисли-

тельный стресс, эндотелиально-мезенхимальный переход, дисфункция митохондрий, вирус-индуцированное старение, «цитокиновый шторм» и коагулопатия. Повышенная прокоагулянтная активность при COVID-19 может ассоциироваться с более высоким риском летального исхода у больных COVID-19 и ССЗ, включая инфаркт миокарда [10, 11, 24]. Особенность ИМ при COVID-19, отмеченная в ряде клинических исследований, состоит в том, что при COVID-19 коронарный тромбоз инфаркт-ответственной артерии может развиваться без предшествующего атеросклеротического поражения коронарных артерий [12–14]. В связи с вышеизложенным можно предполагать более тяжелое течение ИМ у пациентов с COVID-19.

Цель исследования – сравнительный анализ госпитального периода у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия COVID-19.

Материалы и методы

Выполнено одноцентровое регистровое сравнительное исследование. В исследование включена когорта пациентов, поступивших в Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша (Кемерово) с диагнозом ИМ, подтвержденным в соответствии с клиническими рекомендациями «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» и «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Период включения больных в регистр острого коронарного синдрома – с 2018 по 2021 г. Необходимо отметить, что группа пациентов с ИМ без COVID-19 включена в регистр в период 2018–2019 гг., группа лиц с ИМ и COVID-19 – в 2020–2021 гг. На базе данной медицинской организации в период пандемии организовано отделение для лечения пациентов с ССЗ

и COVID-19, в котором оказывали помощь в том числе с сочетанным течением ИМ и COVID-19. Новая коронавирусная инфекция диагностирована на основании качественного определения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Пациентам с ИМ и COVID-19 проведена компьютерная томография легких, по результатам которой все пациенты разделены на группы по тяжести проявлений коронавирусной пневмонии: от 0 до 25% – 25 (22,1%) пациентов, 25–50% – 5 (4,4%) больных, 50–75% – 10 (8,8%) пациентов, 75–100% – 3 (2,65%) больных. Дыхательная недостаточность оценена по уровню сатурации (SpO_2) и была представлена следующим образом: ДН I (SpO_2 94–90%) – 50 (44,4%) пациентов, ДН II (SpO_2 89–75%) – 8 (7%) больных, ДН III (SpO_2 < 75%) – 3 (2,65%) пациентов.

При поступлении больным выполнены стандартные методы исследования, включавшие общий анализ крови (в работе проанализирован уровень гемоглобина (г/л)), биохимические параметры (в работе проанализированы уровни глюкозы (ммоль/л), креатинина (ммоль/л), тропонина I (нг/мл), креатинкиназы (Ед/л)), электрокардиографию, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки и коронароангиографию.

В анализ включен 591 человек с верифицированным диагнозом ИМ, сформированы две группы: 478 (80,9%) пациентов с изолированным ИМ и 113 (19,1%) – с ИМ и сопутствующим COVID-19. Большую часть выборки составили лица мужского пола (399 (67,5%)), женщин было в два раза меньше (192 (32,5%)). Медиана возраста включенных в исследование лиц составила 64,5 (58,0; 72,0) года. Проведена сравнительная оценка демографических, клинико-anamnestических характеристик, результатов лабораторно-инструментальных исследований, частоты неблагоприятных событий периода госпитализации в исследованных группах. В ходе работы проанализирована частота таких неблагоприятных

событий госпитального периода, как рецидив инфаркта миокарда, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости (желудочковые нарушения ритма высоких градаций, устойчивая желудочковая тахикардия, полные и атриовентрикулярные блокады высокой степени), острая СН $\geq$ II по Killip, в том числе частота развития отека легких и кардиогенного шока, а также инсульта и фатального исхода.

Критерии включения и исключения

В наблюдательное регистровое исследование включали всех пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение КККД им. акад. Л.С. Барбараша с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. с подтвержденным диагнозом инфаркта миокарда и наличием COVID-19 (который мог развиваться до госпитализации по поводу инфаркта миокарда или уже в стационаре). Критерии исключения: смерть в течение первых суток госпитализации в стационар.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.). Учитывая ретроспективный, регистровый характер исследования, подписание информированного согласия не подразумевалось. Исходно все поступающие в Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша пациенты подписывают стандартное информированное согласие на использование деперсонифицированных данных для научного анализа.

Статистический анализ

Для анализа данных использована программа IBM SPSS Statistics, версия 27 (IBM Corp., США). Проверка на нормальность распределения проведена с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в двух независимых группах применен критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде качественных показателей (n, %), количественные переменные – медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Оценка качественных параметров в двух группах пациентов выполнена с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера – в зависимости от минимального предполагаемого числа. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Пациенты обеих групп регистра были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим

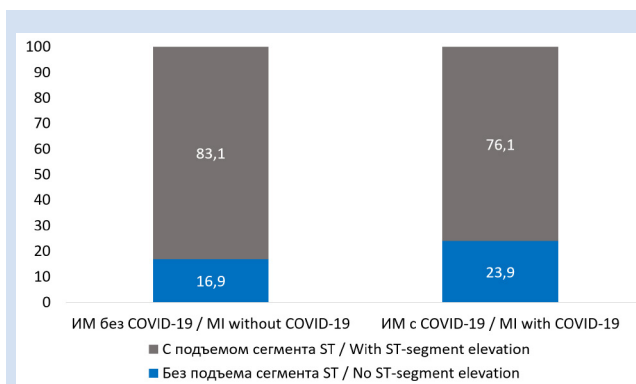


Рисунок 1. Распространенность типов инфаркта миокарда в зависимости от изменения сегмента ST при поступлении, n (%)
Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2.

Figure 1. Prevalence of patients with myocardial infarction depending on ST segment changes at admission, n (%)
Note: MI – myocardial infarction; COVID-19 – infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus.

характеристикам (табл. 1), за исключением более высокой частоты стенокардии и СН в анамнезе у больных с ИМ без COVID-19. С другой стороны, пациенты с ИМ и диагностированным COVID-19 характеризовались более высокой частотой ранее выполненных реваскуляризирующих процедур (23,9 против 12,7%, $p = 0,025$), в том числе коронарного шунтирования (7,1 против 2,9%, $p = 0,049$), стентирования (16,8 против 9,8%, $p = 0,034$), и большим числом кровотечений (9,8 против 2,7%, $p = 0,002$). Вероятно, это обусловлено более пожилым возрастом данных больных, а также улучшением подходов к профилактической реваскуляризации миокарда в период ведения регистра острого коронарного синдрома г. Кемерово.

По частоте приема лекарственных препаратов, а именно ацетилсалициловой кислоты (406 (84,9%) при ИМ в сравнении с 107 (94,7%) при ИМ + COVID-19), бета-блокаторов (398 (83,3%) при ИМ против 97 (86,6%) при ИМ + COVID-19) и статинов (468 (97,9%) при ИМ против 105 (92,9%) при ИМ + COVID-19), статистически значимых различий между двумя группами обследуемых пациентов

не выявлено. Напротив, оценивая прием ингибиторов P2Y₁₂ – рецепторов тромбоцитов, следует отметить, что пациенты с ИМ без COVID-19 значимо чаще принимали тикагрелор (254 (53,1%) при ИМ против 67 (59,8%) при ИМ + COVID-19 ($p = 0,018$)), а пациенты с ИМ + COVID-19 – клопидогрел (150 (31,4%) при ИМ против 54 (48,2%) при ИМ + COVID-19 ($p = 0,001$)). У пациентов первой группы значимо чаще отмечен прием ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) (312 (65,3%) при ИМ против 81 (72,3%) при ИМ + COVID-19 ($p = 0,002$)), а у пациентов второй группы – сартанов (53 (11,1%) при ИМ против 31 (27,4%) при ИМ + COVID-19 ($p = 0,005$)).

При сравнительной оценке ранее перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения среди пациентов отмечена тенденция более высокой частоты ишемических инсультов в группе больных ИМ и COVID-19 (17,0%) в сравнении с группой пациентов с изолированным ИМ (10,7%) ($p = 0,064$). По типам острого коронарного синдрома (рисунок) в обеих исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,086$). Тем не ме-

Таблица 1. Основные клиничко-anamnesticheskie характеристики пациентов с инфарктом миокарда
Table 1. Main clinical and anamnestic characteristics of patients with myocardial infarction

Клиничко-anamnesticheskiy faktor / Clinical and anamnestic factor	ИМ без COVID-19 / MI without COVID-19, n = 478	ИМ с COVID-19 / MI with COVID-19, n = 113	P
Мужчины / Men, n (%)	327 (68,4)	(63,7)	0,38
Женщины / Women, n (%)	151 (31,6)	41 (36,3)	
Возраст, лет / Age, years, Me (25%; 75%)	64,0 (57,0; 72,0)	65,0 (59,0; 73,0)	0,116
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg / m ² , Me (25%; 75%)	27,7 (24,8; 31,2)	27,34 (24,2; 32,1)	0,521
Курение / Smoking, n (%)	234 (49,0)	24 (48,0)	0,898
Ожирение / Obesity, n (%)	158 (34,3)	38 (34,2)	0,994
Нарушение толерантности к углеводам в анамнезе / History of carbohydrate tolerance impairment, n (%)	21 (4,4)	8 (7,1)	0,227
СД 2-го типа в анамнезе / History of DM type 2 diabetes, n (%)	83 (17,4)	25 (22,3)	0,222
АГ в анамнезе / History of AH, n (%)	416 (87,0)	98 (87,5)	0,894
Инфаркт миокарда в анамнезе / History of myocardial infarction, n (%)	106 (22,2)	20 (17,9)	0,315
Инсульт в анамнезе / History of stroke, n (%)	51 (10,7)	19 (17,0)	0,064
Стенокардия в анамнезе / History of angina pectoris, n (%)	181 (37,9)	27 (24,1)	0,006
ХСН в анамнезе / History of HF, n (%)	185 (38,7)	23 (20,5)	<0,001
Ранее выполненная реваскуляризация миокарда, в том числе / Previously performed myocardial revascularization, including, n (%):	61 (12,7)	27 (23,9)	0,025
ЧКВ / PCI	47 (9,8)	19 (16,8)	0,034
АКШ / CABG	14 (2,9)	8 (7,1)	0,049
Заболевания периферических артерий / Peripheral arterial disease, n (%)	66 (13,8)	16 (14,3)	0,895
Любое кровотечение в анамнезе / Any history of bleeding, n (%)	13 (2,7)	11 (9,8)	0,002

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет 2-го типа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2.
Note: AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CABG – coronary artery bypass grafting; HF – heart failure; COVID-19 – infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus; DM – diabetes mellitus type 2; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention.

нее определена тенденция более высокой частоты острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST при COVID-19, что может свидетельствовать о более выраженном прокоагулянтном статусе этих больных.

Далее проведена сравнительная характеристика лабораторно-инструментальных параметров пациентов с ИМ в зависимости от наличия COVID-19 (табл. 2). Необходимо отметить, что если в группе изолированного ИМ коронароангиография выполнена всем больным, то с верифицированным диагнозом COVID-19 и ИМ – 95,5% (108 из 113) пациентов ввиду их более тяжелого соматического статуса, что нашло отражение и в частоте чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в индексную госпитализацию. Так, при изолированном ИМ ЧКВ проведено 90,2% лиц, тогда как в случаях ИМ, осложненного течением COVID-19, – 83,2% пациентов (на 7% случаев меньше) ($p = 0,034$). Следует отметить, что всем пациентам с ИМ в обеих группах экстренная реваскуляризация проведена в первые сутки от развития ИМ. В режиме часов и минут подсчет времени до реваскуляризации миокарда не проводился, поскольку пациенты с ИМ были пред-

ставлены в большинстве своем больными без элевации сегмента ST, для которых такой подсчет не требуется.

Обращает внимание более высокий уровень креатинкиназы (в 1,5 раза) у пациентов без COVID-19. При этом уровень гипергликемии при поступлении демонстрировал обратную зависимость, что, вероятно, свидетельствует о большей тяжести стрессорных реакций у данной категории лиц (ИМ с COVID-19).

Проведена сравнительная оценка частоты неблагоприятных событий, которые развились в период индексной госпитализации (табл. 3). Так, частота острой СН $\geq$ II по Killip и рецидивирующего ИМ была выше в группе ИМ без COVID-19, в то же время у пациентов с ИМ и COVID-19 значимо чаще развивался отек легких (15 против 8,2%, $p = 0,025$) и выявлена тенденция большей частоты инсульта. Несмотря на то, что частота фатальных исходов была выше в группе больных COVID-19, статистически значимых различий не выявлено.

Дополнительной сравнительной оценке были подвергнуты данные пациентов анализируемых групп с развившимся летальным исходом (табл. 4).

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторно-инструментальных параметров пациентов с инфарктом миокарда при поступлении в клинику, Ме (25%; 75%)
Table 2. Comparison of laboratory and instrumental indicators of patients with myocardial infarction upon admission to the hospital, Me (25%; 75%)

Параметр / Option	ИМ без COVID-19 / MI without COVID-19, n = 478	ИМ с COVID-19 / MI with COVID-19, n = 113	P
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	6,0 (5,2; 8,0)	7,7 (6,0; 11,4)	<0,001
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	142 (128,0; 155,0)	139 (128; 150)	0,160
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	95,0 (79,0; 113,0)	86,0 (74,8; 114,0)	0,117
Тропонин I, нг/мл / Troponin I, ng/mL	4,35 (0,5; 16,0)	1,56 (0,2; 9,2)	0,074
Креатинкиназа, Ед/л / Creatine kinase, U/L	344 (161,0; 789,0)	229 (104,0; 722,0)	0,047
Фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу / Teicholz left ventricular ejection fraction %	51,0 (45,0; 57,0)	51,0 (45,0; 59,5)	0,369

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2.
Note: MI – myocardial infarction; COVID-19 – infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus.

Таблица 3. Частота неблагоприятных событий госпитального периода у пациентов с инфарктом миокарда, n (%)
Table 3. Frequency of adverse events during in-hospital care in patients with myocardial infarction, n (%)

Событие / Event	ИМ без COVID-19 / MI without COVID-19, n = 478	ИМ с COVID-19 / MI with COVID-19, n = 113	P
Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости / Life-threatening rhythm and conduction disorders, n (%)	79 (16,5)	15 (13,3)	0,395
Рецидив инфаркта миокарда / Recurrence of myocardial infarction, n (%)	68 (14,2)	6 (5,4)	0,012
Класс ОЧН $\geq$ II по Killip / Class AHF $\geq$ II by Killip, n (%)	137 (28,7)	26 (22,8)	0,246
Отек легких / Pulmonary edema, n (%)	39 (8,2)	17 (15,0)	0,025
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock, n (%)	46 (9,6)	7 (6,1)	0,251
Инсульт / Stroke, n (%)	5 (1,0)	4 (3,6)	0,070
Летальный исход / Fatal outcome, n (%)	70 (14,6)	19 (16,8)	0,562

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ОЧН – острая сердечная недостаточность; COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2.
Note: AHF – acute heart failure; MI – myocardial infarction; COVID-19 – infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus.

Среди всех больных ИМ фатальный исход зарегистрирован в 89 (18,6%) случаях со статистически одинаковой частотой в анализируемых группах – 14,6 и 18,6% соответственно.

Согласно данным сравнительного анализа, умершие пациенты с ИМ и COVID-19 характеризовались более старшим возрастом, в большей степени были отягощены течением сахарного диабета 2-го типа (61,1 против 17,1%, $p < 0,001$) и ранее перенесенного инсульта (26,3 против 7,1%, $p = 0,027$)

в сравнении с лицами без COVID-19. Примечательно, что различий в частоте выполненных ранее (8,6 и 10,6% соответственно, $p = 0,542$) и первичных (94,3 и 94,7% соответственно, $p = 1,0$) процедур коронарной реваскуляризации между группами не определено, при этом у больных ИМ и COVID-19 реже обнаружены случаи развития острой СН выше II класса по Killip и жизнеугрожающих нарушений ритма. Рецидив ИМ в 2,6 раза чаще зарегистрирован в группе пациентов, не отягощенных

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с инфарктом миокарда и летальным исходом
Table 4. Comparative characteristics of patients with myocardial infarction and fatal outcome

Параметр / Option	ИМ без COVID-19 / MI without COVID-19, n = 70	ИМ с COVID-19 / MI with COVID-19, n = 19	p
Мужчины / Men, n (%)	34 (48,6)	7 (36,8)	0,441
Женщины / Women, n (%)	36 (51,4)	12 (63,2)	
Возраст, лет / Age, years, Me (25%; 75%)	73,5 (64,0; 83,0)	77,0 (66,0; 79,5)	0,968
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg / m ² , Me (25%; 75%)	28,0 (26,7; 29,4)	29,4 (26,2; 32,6)	0,341
Ожирение / Obesity, n (%)	18 (32,7)	7 (38,9)	0,776
Нарушение толерантности к углеводам в анамнезе / History of carbohydrate tolerance impairment, n (%)	5 (7,1)	0	0,579
СД 2-го типа в анамнезе / History of DM type 2, n (%)	12 (17,1)	11 (61,1)	<0,001
АГ в анамнезе / History of AH, n (%)	60 (85,7)	16 (88,9)	1,0
ИМ в анамнезе / History of MI, n (%)	12 (17,1)	2 (11,1)	0,725
Инсульт в анамнезе / History of stroke, n (%)	5 (7,1)	5 (26,3)	0,027
Стенокардия в анамнезе / History of angina pectoris, n (%)	22 (31,4)	5 (27,8)	1,0
Ранее выполненная реваскуляризация миокарда, в том числе / Previously performed myocardial revascularization, including, n (%):	6 (8,6)	2 (10,6)	0,542
ЧКВ / PCI	4 (5,7)	1 (5,3)	1,0
АКШ / CABG	2 (2,9)	1 (5,3)	0,501
Заболевания периферических артерий / Peripheral arterial disease, n (%)	8 (11,4)	2 (11,1)	1,0
Любое кровотечение в анамнезе / Any history of bleeding, n (%)	2 (2,9)	0	1,0
ФВ исходно по Тейхольцу / EF baseline according to Teicholz, %, Me (25%; 75%)	44,4 (41,1; 47,9)	51,4 (45,4; 57,4)	0,054
Изменения сегмента ST при поступлении / ST segment changes on admission			
Без подъема сегмента ST / Non ST-segment elevation, n (%)	19 (27,1)	4 (21,1)	0,770
С подъемом сегмента ST / With ST-segment elevation, n (%)	51 (72,9)	15 (78,9)	0,774
Неблагоприятные события госпитального периода / Adverse events during in-hospital care			
Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости / Life-threatening rhythm and conduction disorders, n (%)	45 (64,3)	8 (42,1)	0,114
Рецидив ИМ / Recurrence of MI, n (%)	39 (55,7)	4 (21,0)	0,029
Класс ОЧН $\geq$ II по Killip / Class AHF $\geq$ II by Killip, n (%)	50 (71,4)	17 (89,4)	0,106
Отек легких / Pulmonary edema, n (%)	22 (31,4)	10 (52,6)	0,088
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock, n (%)	12 (17,1)	7 (36,8)	0,117
Инсульт в госпитальном периоде / Stroke during in-hospital care, n (%)	3 (4,3)	1 (5,9)	1,0

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОЧН – острая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет 2-го типа; ФВ – фракция выброса; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2.
Note: AH – arterial hypertension; AHF – acute heart failure; BMI – body mass index; CABG – coronary artery bypass grafting; COVID-19 – infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus; DM – diabetes mellitus type 2; EF – ejection fraction; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

COVID-19. Необходимо отметить, что у больных COVID-19 причиной фатального исхода был отек легких, который развивался в 1,6 раза чаще, чем у пациентов с изолированным ИМ.

Обсуждение

В представленном сравнительном регистровом исследовании не выявлено значительных различий в основных клинико-анамнестических характеристиках пациентов с ИМ и наличием и отсутствием COVID-19, что подтверждают данные литературы [14, 15]. Обнаруженные в настоящем исследовании различия в частоте некоторых госпитальных осложнений ИМ в зависимости от наличия COVID-19 встречались и ранее. Так, согласно данным К. Rathod и соавт., не зарегистрировано значимых различий в частоте острой СН > II по Killip и нарушений ритма во время госпитализации между больными ИМ с наличием и отсутствием COVID-19. Однако частота кардиогенного шока была значительно выше в группе ИМ с COVID-19, что могло быть связано с отсроченной реперфузией [15]. В данном исследовании пациентам с ИМ и COVID-19 реже проводили коронарографию и экстренное стентирование, при этом у этих больных чаще развивался альвеолярный отек легких и были более высокими показатели госпитальной летальности (без статистической значимости различий). Хотя в ранее опубликованном исследовании показано, что летальность при ИМ с подъемом сегмента ST в России увеличилась во время пандемии COVID-19, однако ее прирост (более чем в 3 раза) ниже, чем в странах Европейского союза [16].

Z. Wu и J.M. McGoogan продемонстрировали, что у 44 672 пациентов с COVID-19 наличие ССЗ в анамнезе значимо ассоциировано с пятикратным увеличением риска летального исхода по сравнению с лицами без ССЗ (10,5 и 2,3% соответственно) [17]. В другом исследовании из 99 пациентов с подтвержденным COVID-19 11 больных умерли от сердечно-сосудистых причин, включая развитие ИМ, причем из умерших только двое не имели в анамнезе ССЗ, однако и у них развилась острая СН на фоне ИМ, что подтверждает самостоятельную роль COVID-19 в развитии ИМ вследствие протромбогенного действия [18]. В исследовании J. Boeddinghaus и соавт. получены аналогичные результаты: первичное ЧКВ при ИМ также реже выполнялось при COVID-19 [19]. Однако по данным российских регистров отмечено увеличение среднегодового количества первичных ЧКВ на 12,6% (с 58 967 до 66 395) во время пандемии по сравнению с периодом 2018–2019 гг. [16]. Результаты зарубежных исследований указывают на то, что во время третьей волны COVID-19 различий в частоте выполнения реваскуляризирующих процедур при ИМ в зависимости от статуса пациента по COVID-19

уже не было, что согласуется с результатами данного регистрового исследования [14].

COVID-19 является значимой причиной задержки или отказа от выполнения ЧКВ при ИМ. При этом тактика ведения больных тяжелой пневмонией максимально консервативна и не предусматривает хирургической или фармакологической реваскуляризации миокарда (ЧКВ откладывается на более отдаленный период, до стабилизации состояния больного) [20]. Большой процент отказа от выполнения коронарографии у пациентов с ИМ и COVID-19 в данном исследовании связан, вероятно, с тяжелым течением COVID-19, что закономерно привело к росту числа летальных исходов, хотя и не имевших статистически значимых различий с группой изолированного ИМ.

Согласно китайским исследователям, средние уровни креатинкиназы МВ и сердечного тропонина Т были численно выше в группе пациентов с ИМ и COVID-19, что частично подтверждено в ходе данного анализа. Различия получены по уровню но, как и в нашем исследовании, статистически не значимы [15].

В представленной работе выявлена тенденция к более высокой частоте жизнеугрожающих нарушений ритма при ИМ и COVID-19. Известно, что патогенез аритмий у пациентов с COVID-19 остается не до конца изученным – вероятно, в их развитии участвует системный воспалительный ответ. Провоспалительные цитокины, вырабатываемые при COVID-19, увеличивают длительность потенциала действия миокарда, что приводит к удлинению интервала QT на электрокардиограмме. В сочетании с симпатической активацией они могут индуцировать желудочковую аритмию. Кроме того, цитокины вызывают задержку деполяризации, увеличивая частоту эктопической активности и последующих аритмических осложнений [21, 22]. Также следует отметить участие в патогенезе аритмий электролитных нарушений у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [23]. Тем не менее в других исследованиях показано, что доля аритмий, связанных с ИМ, была одинаковой среди лиц с COVID-19 и без COVID-19 [15].

Ограничение исследования: одноцентровой характер регистрового исследования, выборки разных лет включения, объем выборки до 1 000 пациентов.

Заключение

Клинический портрет пациентов с ИМ и COVID-19 не имел значимых отличий от такового у больных изолированным ИМ, за исключением более высоких значений гликемии. При сопоставимой частоте госпитальной летальности данная когорта пациентов характеризовалась большим количеством случаев сахарного диабета 2-го типа и ранее перенесенного инсульта, а также развития отека

легких. Необходимо отметить, что сахарный диабет 2-го типа может быть значимым предиктором летального исхода при сочетании ИМ и COVID-19 вследствие более выраженной гиперкоагуляции.

Конфликт интересов

В.В. Кашталап входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.В. Садовников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Садовникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Е. Тупикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Д. Згурская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Зверева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Гофман заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Садовников Артур Владимирович, врач-кардиолог инфарктного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7944-2199

Садовникова Наталья Вячеславовна, аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-7756-1402

Тупикова Татьяна Евгеньевна, студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9014-7428

Згурская Татьяна Дмитриевна, студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-8950-4442

Зверева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук начальник научно-образовательного отдела федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Author Information Form

Kashtalap Vasily V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Sadovnikov Artur V., Cardiologist at the Department of Myocardial Infarction, State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7944-2199

Sadovnikova Natalya V., Postgraduate student, Department of Advanced Therapy and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-7756-1402

Tupikova Tatyana E., 6th year student, Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9014-7428

Zgurskaya Tatyana D., 6th year student, Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-8950-4442

Zvereva Tatyana N., PhD, Head of the Scientific and Educational Department, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery,

Федерация; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2233

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6867-5694

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2233

Gofman Liudmila S., Pulmonologist at the State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6867-5694

Bazdyrev Evgeny D., PhD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Вклад авторов в статью

KBB – вклад в дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SAB – вклад в дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

CHB – вклад в дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

TTE – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

3TD – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

3TH – вклад в дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

GLS – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BED – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KVV – contribution to the design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAV – contribution to the design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SNV – contribution to the design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TTE – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZTD – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZTN – contribution to the design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GLS – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BED – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция - актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):6–16. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed 23.10.2023)
3. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Зверева Т.Н., Кочергина А.М. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):17–28. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28
4. Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Гарина Ж.А., Митро-

- фанов И.М., Севостьянова Е.В. Предикторы неблагоприятного течения COVID-19. Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(4):139–145. doi: 10.18699/SSMJ20230415
5. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin. Res. Cardiol. 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
6. Del Prete A., Conway F., Della Rocca D.G., Biondi-Zoccai G., De Felice F., Musto C., Picichè M., Martuscelli E., Natale A., Versaci F. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. Card. Electrophysiol. Clin. 2022;14(1):29–39. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.004
7. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G.,

Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.

8. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(4):339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6

9. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586–90. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9

10. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062

11. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

12. Чащин М.Г., Горшков А.Ю., Стрелкова А.В., Драпкина О.М. Особенности патогенеза и течения инфаркта миокарда на фоне COVID-19: описательный обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3270. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3270

13. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G.P., Messenger J.C., Rao S.V., Grines C., Mattu A., Kirtane A.J., Jauhar R., Meraj P., Rokos I.C., Rumsfeld J.S., Henry T.D. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. : A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2020;96:336–345. doi: 10.1002/ccd.28946

14. Rathod K.S., Teoh Z., Tyrlis A., Choudry F.A., Hamshire S.M., Comer K., Guttmann O., Jain A.K., Ozkor M.A., Wragg A., Archbold R.A., Baumbach A., Mathur A., Jones D.A. Thrombus Burden and Outcomes in Patients With COVID-19 Presenting With STEMI Across the Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2023;81(25):2406–2416. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.029

15. Lu Q., Wang J.L., Chen Z.N., Fu W.B., Liu H.J., Ding S.F. The impact of COVID-19 on short-term prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction patients receiving primary percutaneous coronary intervention in Wuhan China. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021;22(1):247–256. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.243

16. Алекаян Б.Г., Бойцов С.А., Ганюков В.И., Манюшкина Е.М. Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляриза-

цию миокарда у больных с острым коронарным синдромом в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(4):411–419. doi:10.20996/1819-6446-2022-08-03.

17. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

18. Luo J., Zhu X., Jian J., Chen X., Yin K. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2021;53(3):273–282. doi: 10.1093/abbs/gmaa176.

19. Boeddinghaus J., Nestelberger T., Kaiser C., Twerenbold R., Fahrni G., Bingisser R., Khanna N., Tschudin-Sutter S., Widmer A., Jeger R., Kaufmann B., Pfister O., Sticherling C., Müller C., Osswald S., Zellweger M.J., Kühne M. Effect of COVID-19 on acute treatment of ST-segment elevation and Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in northwestern Switzerland. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2020;32:100686. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100686.

20. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1111–1113. doi: 10.1007/s00134-020-05993-9

21. Греков И.С., Грушина М.В. Поражение сердечно-сосудистой системы в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Крымский терапевтический журнал*. 2020;4:38–43.

22. Chorin E., Wadhvani L., Magnani S., Dai M., Shulman E., Nadeau-Routhier C., Knotts R., Bar-Cohen R., Kogan E., Barbhuiya C., Aizer A., Holmes D., Bernstein S., Spinelli M., Park D.S., Stefano C., Chinitz L.A., Jankelson L. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1425–1433. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014

23. Lazzerini P.E., Laghi-Pasini F., Acampa M., Srivastava U., Bertolozzi I., Giabbani B., Finizola F., Vanni F., Dokollari A., Natale M., Cevenini G., Selvi E., Migliacci N., Maccherini M., Boutjdir M., Capecchi P.L. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. *J. Am. Heart Assoc*. 2019;8(16):e011006. doi: 10.1161/JAHA.118.011006.

24. Xu Sw., Ilyas I., Weng Jp. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44: 695–709. doi:10.1038/s41401-022-00998-0

25. Rodriguez-Leor O., Cid Alvarez A.B., Pérez de Prado A., Rossello X., Ojeda S., Serrador A., López-Palop R., Martín-Moreiras J., Rumoroso J.R., Cequier A., Ibáñez B., Cruz-González I., Romaguera R., Moreno R. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients. *EuroIntervention*. 2021;16(17):1426-1433. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00935.

REFERENCES

1. Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):6–16. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16 (In Russian)

2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed 23.10.2023)

3. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Zvereva T.N., Kochergina A.M. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):17–28. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28 (In Russian)

4. Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Гарина Ж.А., Митрофан Polyakov V.Ya., Nikolaev Yu.A., Garina Zh.A., Mitrofanov I.M., Sevostyanova E.V. Predictors of an unfavorable course of COVID-19. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):139–145. doi: 10.18699/SSMJ20230415 (In Russian)

5. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol*. 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9

6. Del Prete A., Conway F., Della Rocca D.G., Biondi-Zoccai G., De Felice F., Musto C., Picichè M., Martuscelli E.,

- Natale A., Versaci F. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2022;14(1):29–39. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.004.
7. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
8. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2020;97(4):339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6 (In Russian)
9. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–90. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
10. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062
11. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
12. Chashchin M.G., Gorshkov A.Yu., Strelkova A.V., Drapkina O.M. Features of the pathogenesis and course of myocardial infarction in COVID-19 patients: a descriptive review. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(7):3270. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3270 (In Russian)
13. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G.P., Messenger J.C., Rao S.V., Grines C., Mattu A., Kirtane A.J., Jauhar R., Meraj P., Rokos I.C., Rumsfeld J.S., Henry T.D. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. : A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2020;96:336–345. doi: 10.1002/ccd.28946
14. Rathod K.S., Teoh Z., Tyrllis A., Choudry F.A., Hamshire S.M., Comer K., Guttmann O., Jain A.K., Ozkor M.A., Wragg A., Archbold R.A., Baumbach A., Mathur A., Jones D.A. Thrombus Burden and Outcomes in Patients With COVID-19 Presenting With STEMI Across the Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023;81(25):2406–2416. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.029
15. Lu Q., Wang J.L., Chen Z.N., Fu W.B., Liu H.J., Ding S.F. The impact of COVID-19 on short-term prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction patients receiving primary percutaneous coronary intervention in Wuhan China. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021;22(1):247–256. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.243
16. Alekryan B.G., Boytsov S.A., Ganyukov V.I., Manoshkina E.M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(4):411–419. doi:10.20996/1819-6446-2022-08-03 (In Russian)
17. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
18. Luo J., Zhu X., Jian J., Chen X., Yin K. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2021;53(3):273–282. doi: 10.1093/abbs/gmaa176.
19. Boeddinghaus J., Nestelberger T., Kaiser C., Twerenbold R., Fahrni G., Bingisser R., Khanna N., Tschudin-Sutter S., Widmer A., Jeger R., Kaufmann B., Pfister O., Sticherling C., Müller C., Osswald S., Zellweger M.J., Kühne M. Effect of COVID-19 on acute treatment of ST-segment elevation and Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in northwestern Switzerland. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020;32:100686. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100686.
20. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1111–1113. doi: 10.1007/s00134-020-05993-9
21. Grekov I.S., Grushina M.V. Damage to the cardiovascular system in the setting of a new coronavirus infection (COVID-19). *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2020;4:38–43. (In Russian)
22. Chorin E., Wadhwani L., Magnani S., Dai M., Shulman E., Nadeau-Routhier C., Knotts R., Bar-Cohen R., Kogan E., Barbhuiya C., Aizer A., Holmes D., Bernstein S., Spinelli M., Park D.S., Stefano C., Chinitz L.A., Jankelson L. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1425–1433. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014
23. Lazzarini P.E., Laghi-Pasini F., Acampa M., Srivastava U., Bertolozzi I., Giabbani B., Finizola F., Vanni F., Dokollari A., Natale M., Cevenini G., Selvi E., Migliacci N., Maccherini M., Boutjdir M., Capecchi P.L. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(16):e011006. doi: 10.1161/JAHA.118.011006.
24. Xu Sw., Ilyas I., Weng Jp. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44: 695–709. doi:10.1038/s41401-022-00998-0
25. Rodriguez-Leor O., Cid Alvarez A.B., Pérez de Prado A., Rossello X., Ojeda S., Serrador A., López-Palop R., Martín-Moreiras J., Rumoroso J.R., Cequier A., Ibáñez B., Cruz-González I., Romaguera R., Moreno R. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients. *EuroIntervention.* 2021;16(17):1426–1433. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00935.

Для цитирования: Кашталап В.В., Садовников А.В., Садовникова Н.В., Тупикова Т.Е., Згурская Т.Д., Зверева Т.Н., Гофман Л.С., Баздырев Е.Д. Особенности течения инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 13–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-13-24

To cite: Kashtalap V.V., Sadovnikov A.V., Sadovnikova N.V., Tupikov T.E., Zgurskay T.D., Zvereva T.N., Hoffman L.S., Bazdyrev E.D. Features of the course of myocardial infarction in patients with novel coronavirus infection. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 13–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-13-24



УДК 616.12-089-053.9

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-25-33

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРЕАСТЕНИИ И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

К.Е. Кривошапова, Д.А. Цыганков, Д.П. Цыганкова, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Статья посвящена одной из наиболее актуальных на сегодняшний день проблеме – особенностям диагностики патологического старения организма. Учитывая отсутствие «золотого стандарта» выявления старческой астении, любая попытка оценки ее распространенности среди населения различных возрастных групп дает весьма разрозненное представление и является спорной. В данном исследовании впервые проанализирована распространенность синдрома старческой астении у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, характеризующихся крайне выраженной клинической сложностью, с помощью шести различных диагностических подходов, а также получены результаты чувствительности и специфичности данных инструментов.

ORIGINAL STUDIES

Цель	Изучить распространенность преастении и синдрома старческой астении (CCA) среди пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.
Материалы и методы	В исследование включено 387 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла перед проведением коронарного шунтирования. Для выявления преастении и CCA использованы такие диагностические подходы, как скрининговый опросник «Возраст не помеха», многоступенчатый диагностический алгоритм из клинических рекомендаций по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2020 г., опросник PRISMA-7, клиническая шкала «хрупкости», критерии фенотипа «хрупкости» L.P. Fried и модифицированный индекс «хрупкости» (mFI-5).
Результаты	Медиана возраста составила 65 [59; 69] лет, преобладали мужчины (73,1%). Распространенность «хрупкости» среди пациентов с многососудистым поражением коронарного русла с учетом шести диагностических подходов варьировала в широких пределах – от 19,1 до 71,6%, «прехрупкость» встречалась не менее часто – от 15 до 58,2% случаев. Высокий процент старческой астении выявлен при применении многоступенчатого диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении (46,8%), клинической шкалы «хрупкости» (44,5%), критериев «хрупкости» L.P. Fried (42,4%) и модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5 (71,6%), наиболее низкий – по данным опросника PRISMA-7 (22,5%). В диагностике преастении более высоким уровнем чувствительности и специфичности (67,8 и 80%) обладала клиническая шкала «хрупкости», в диагностике CCA – многоступенчатый диагностический алгоритм из российских рекомендаций по старческой астении (65,2 и 76,8% соответственно).
Заключение	Выявлена высокая частота распространенности как преастении (от 15 до 58,2%), так и CCA (от 19,1 до 71,6%) среди пациентов с многососудистым поражением коронарного русла с учетом нескольких диагностических подходов. Наиболее высокая чувствительность и специфичность в отношении диагностики старческой астении получена для клинической шкалы «хрупкости» (67,8% и 80%) и многоступенчатого диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении (65,2 и 76,8% соответственно).
Ключевые слова	Преастения • Синдром старческой астении • «Хрупкость» • Многососудистое поражение коронарного русла • Ишемическая болезнь сердца • Распространенность

Поступила в редакцию: 04.10.2023; поступила после доработки: 20.11.2023; принята к печати: 16.12.2023

Для корреспонденции: Кристина Евгеньевна Кривошапова, ya.kristi89@yandex.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Kristina E. Krivoshapova, ya.kristi89@yandex.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

PREVALENCE OF PRE-FRAILITY AND FRAILITY IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

K.E. Krivoshapova, D.A. Tsygankov, D.P. Tsygankova, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The article is focused on one of the most urgent modern issues – the peculiarities of the diagnosis of pathological aging. Due to the absence of a "gold standard" of detection of frailty, attempts to assess its prevalence among the population of different age groups present fragmented and controversial data. In this study, for the first time, the prevalence of frailty in patients with multivessel coronary artery disease, characterized by extremely pronounced clinical complexity, was analyzed using six different diagnostic approaches, allowing us to obtain data on the sensitivity and specificity of these instruments.

Aim	To study the prevalence of pre-frailty and frailty in patients with multivessel coronary artery disease.
Methods	The study included 387 patients with multivessel coronary artery disease scheduled for coronary artery bypass grafting. To detect pre-frailty and frailty, we have used various diagnostic approaches, such as the screening questionnaire "Age is not a drawback", a multi-stage diagnostic framework based on the clinical recommendations on frailty developed by the "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians" in 2020, the questionnaire "PRISMA-7", the clinical frailty scale, the criteria of the Fried frailty phenotype, and the modified 5-item frailty index (mFI-5).
Results	The median age was 65 [59; 69] years, men were the majority (73.1%). Taking into account six diagnostic approaches, the prevalence of frailty in patients with multivessel coronary artery disease varied from 19.1% to 71.6%, the prevalence of pre-frailty varied from 15% to 58.2%. A high number of patients with frailty was detected using a multi-stage diagnostic framework based on the on the clinical recommendations on frailty developed by the "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians" (46.8%), the clinical frailty scale (44.5%), the criteria of the Fried frailty phenotype (42.4%) and mFI-5 (71.6%), the lowest number of patients with frailty was detected using the questionnaire "PRISMA-7" (22.5%). The clinical frailty scale showed a higher level of sensitivity and specificity (67.8% and 80%, respectively) regarding the detection of pre-frailty, whereas a multi-stage diagnostic framework had a higher level of sensitivity and specificity (65.2% and 76.8%, respectively) regarding the detection of frailty.
Conclusion	The results of the study revealed a high prevalence of pre-frailty (15–58.2%) and frailty (19.1–71.6%) in patients with multivessel coronary artery disease, taking into account several diagnostic approaches. The clinical frailty scale and a multi-stage diagnostic framework based on the recommendations showed the highest sensitivity and specificity regarding the detection of frailty (clinical frailty scale – 67.8% and 80%, respectively; a multi-stage diagnostic framework – 65.2% and 76.8%, respectively).
Keywords	Pre-frailty • Frailty • Multivessel coronary artery disease • Coronary artery disease • Prevalence

Received: 04.10.2023; received in revised form: 20.11.2023; accepted: 16.12.2023

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССА – синдром старческой астении

Введение

За последние десятилетия во всем мире произошло прогрессивное старение населения. Неуклонное старение населения ставит под угрозу устойчивость системы здравоохранения, так как данная

категория пациентов характеризуется крайне выраженной клинической сложностью [1, 2]. В связи с чем стандарты, на основе которых изначально создавалась система здравоохранения, необходимо адаптировать к современному портрету пожи-

лого населения, уделяя особое внимание понятию «хрупкости» [3, 4]. Несмотря на существование устоявшегося определения «хрупкости», или синдрома старческой астении (ССА), как состояния, характеризующегося снижением резервных функций организма, что приводит к уязвимости организма к воздействию стрессорных агентов и высокому риску развития неблагоприятных последствий, диагностика данного синдрома остается дискуссионной [5].

На текущий момент существует более 60 инструментов для измерения «хрупкости», и количество таких подходов увеличивается из года в год [4]. Учитывая отсутствие единого способа диагностики старческой астении, любая попытка оценки ее распространенности среди населения различных возрастных групп дает весьма разрозненное представление и является спорной. Так, в систематическом обзоре и метаанализе, основанном на 21 исследовании, частота встречаемости ССА колебалась от 4,0 до 59,1% [6]. Также выдвинуто предположение о том, что распространенность ССА может значительно варьировать в различных клинических условиях [7].

Одной из наиболее частых причин, приводящих к госпитализации, а зачастую и смерти среди пожилого населения, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). При этом ряд ученых утверждают, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе ИБС, не следует рассматривать как неизбежные последствия старения организма человека. Однако результаты различных клинических исследований подтверждают обратное. Так, показана дозозависимая взаимосвязь высокого сердечно-сосудистого риска и проявлений «хрупкости» [8]. В ходе исследования AGES [9] обнаружено, что наличие ССА повышало риск ССЗ на 35%. Таким образом, полученные ранее данные позволяют предположить, что среди пожилых людей ССА может увеличивать риск развития ССЗ или являться неотъемлемой коморбидной патологией ССЗ, повышающей риск неблагоприятных исходов, но исследований по изучению распространенности «хрупкости» среди пациентов с установленным диагнозом ИБС, учитывая различные подходы к диагностике старческой астении, крайне мало. Это послужило предпосылкой для проведения исследования, направленного на изучение частоты встречаемости «прехрупкости» и «хрупкости» с помощью различных диагностических инструментов у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

Материалы и методы

С учетом критериев включения и исключения в исследование вошло 387 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, которые поступали в кардиологическое отделение ФГБНУ

«НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) с 2018 по 2020 г. для планового первичного коронарного шунтирования. Критерии включения и исключения более подробно представлены в ранее опубликованных статьях [10, 11]. Для выявления «прехрупкости» и «хрупкости» в исследовании использованы скрининговый опросник «Возраст не помеха» и многоступенчатый диагностический алгоритм из клинических рекомендаций по старческой астении Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» 2020 г. [12], опросник PRISMA-7 [13], клиническая шкала «хрупкости» [14], критерии фенотипа «хрупкости» L.P. Fried [15] и модифицированный индекс «хрупкости» mFI-5 [16]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КИССЗ (протокол № 3 от 26.02.2018).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Corp., США). Для описания качественных признаков применяли абсолютные (n) и относительные показатели (%). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). Для оценки чувствительности и специфичности качественных признаков применяли ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

При анализе клинико-anamnestической характеристики изучаемой выборки получен классический портрет пациентов с многососудистым поражением коронарного русла: преобладали мужчины (73,1%), медиана возраста составила 65 [59; 69] лет. Практически все больные имели в анамнезе артериальную гипертензию (83,5%), стенокардию (78,8%) и хроническую сердечную недостаточность (91,7%) I–II функционального класса. Среди 60% пациентов изучаемой выборки в анамнезе встречались постинфарктный кардиосклероз и атеросклероз брахиоцефальных артерий. Ранее перенесли чрескожное коронарное вмешательство 20% больных, нарушения ритма и острое нарушение мозгового кровообращения отмечены в 11% случаев. Нарушения углеводного обмена диагностированы у половины пациентов изучаемой выборки [10].

Распространенность «хрупкости» в изучаемой выборке с учетом шести диагностических подходов варьировала в широких пределах – от 19,1 до 71,6%, «прехрупкость» встречалась не менее часто – от 15 до 58,2% случаев (рисунков). Полученные

данные несколько отличаются от результатов ранее проведенных исследований среди пожилых европейцев: так, старческая астения зарегистрирована в 5,8–27,3% случаев, а преастения – в 34,6–50,9% случаев [17].

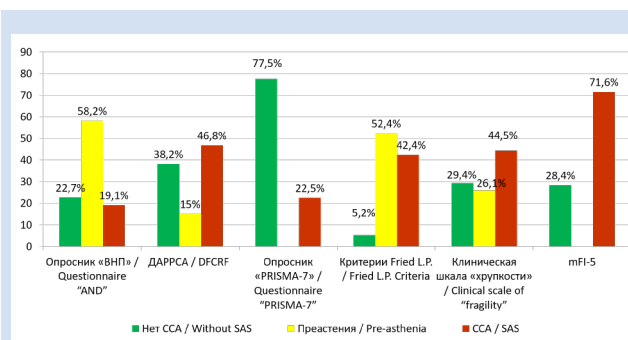
Опросник «Возраст не помеха» состоял из семи вопросов и был направлен на выявление потери веса, сенсорных дефицитов, падений, симптомов депрессии и когнитивных нарушений, недержания мочи и снижения мобильности. При проведении первичного скрининга старческой астении на основании опросника «Возраст не помеха» изучаемая выборка была разделена на три группы. В группу пациентов без ССА (≤ 2 баллов) вошло 88 (22,7%) человек, в группе с преастенией (3–4 балла) оказалась большая часть изучаемой выборки – 225 (58,2%) человек, группу с ССА (5–7 баллов) составили 74 (19,1%) человека. Затем тем пациентам, которые набрали по опроснику «Возраст не помеха» от 3 до 4 баллов, дополнительно выполнены Краткая батарея тестов физического функционирования и тестирование по опроснику «Мини-Ког» [12]. Таким образом, при проведении дальнейшего диагностического поиска из группы пациентов с преастенией большая часть перешла в группу «хрупких» респондентов, составив 181 (46,8%) человек, ССА исключен у 148 (38,2) человек, преастения подтвердилась лишь у 58 (15%) пациентов.

В первое российское эпидемиологическое исследование по изучению распространенности старческой астении («Хрусталь») вошло более 600 пациентов 65 лет и старше. С учетом различных диагностических подходов, использованных в этом исследовании, частота встречаемости ССА

была высокая – от 21,1 до 43,9% [18]. Еще одним крупным российским эпидемиологическим исследованием за последние несколько лет стало исследование «ЭВКАЛИПТ», которое включало 664 пациента со средним возрастом 79 ± 9 лет. Для диагностики старческой астении в данной работе были применены различные подходы, в том числе скрининговый опросник «Возраст не помеха», Краткая батарея тестов физического функционирования и опросник «Мини-Ког». В результате применения различных инструментов для выявления признаков «хрупкости» обнаружена высокая частота встречаемости ССА среди изучаемой выборки пациентов – 66,4%: исследуемые в возрасте 65–74 года составили 47,4%, 75–84 года – 71,1% и ≥ 85 лет – 82,8% [19].

Английский опросник PRISMA-7, который также был использован в нашем исследовании, включает семь вопросов, а его отличительной чертой является возможность выявления пациентов с тяжелой формой потери автономности [13]. По данным анализа, проведенного с помощью PRISMA-7, к категории «хрупких» в изучаемой выборке отнесены 87 (22,5%) пациентов. В ранее проведенном исследовании S. Hoffmann и коллег [20] с применением опросника PRISMA-7 выявлено около 63,9% «хрупких» больных, но такой высокий уровень распространенности старческой астении связан с тем, что в исследование входили пациенты только старше 75 лет. В другом аналогичном исследовании, куда вошли пациенты от 65 лет и старше, процент выявления ССА, как и ожидалось, оказался ниже – 24,8% [21], что соответствует данным, полученным в нашей работе.

Клиническая шкала «хрупкости» разработана в ходе канадского исследования здоровья и старения 2009 г. (CSHA) [14]. Данная шкала делит пациентов на семь категорий в зависимости от клинической картины: респонденты с сохранным здоровьем, без ограничений в физической активности; пациенты с хорошим здоровьем, у которых есть заболевания в неактивной фазе; пациенты с хорошим здоровьем и успешно пролеченными хроническими заболеваниями; «прехрупкие» пациенты; легкая степень старческой астении; умеренно «хрупкие» пациенты и крайне «хрупкие» больные. На основании клинической шкалы «хрупкости» выделены четыре категории пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Так, по результатам настоящего исследования к категории пациентов с хорошим здоровьем и успешно леченными хроническими заболеваниями отнесены всего 75 (19,4%) человек изучаемой выборки. Пациентами, которые не являются откровенно зависимыми от посторонней помощи, но обычно жалуются на «заторможенность» или наличие симптомов какого-либо заболевания, классифицированы 39 (10%) человек. Легкая сте-



Распространенность преастении и синдрома старческой астении по данным различных диагностических подходов среди пациентов с многососудистым поражением коронарного русла

Примечание: ДАРРСА – многоступенчатый диагностический алгоритм из клинических рекомендаций по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2020 г.; опросник «ВНП» – опросник «Возраст не помеха»; ССА – синдром старческой астении.

The prevalence of pre-frailty and frailty in patients with multivessel coronary artery disease taking into account several diagnostic approaches

Note: DFCRF – multi-stage diagnostic framework based on the clinical recommendations on frailty developed by the "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians" in 2020; Questionnaire "AND" – questionnaire «Age is not a drawback»; SAS – senile asthenia syndrome.

пень старческой астении выявлена у 101 человека, что составило 26,1% пациентов с ИБС. Умеренно «хрупкими» среди пациентов изучаемой выборки оказались 172 (44,5%) человека. В исследовании K. Eredics и коллег [22], проведенном на небольшой выборке пациентов старше 75 лет, к условно здоровым пациентам (категории с 1 по 3 по клинической шкале «хрупкости») отнесены 77,8% человек, остальные 22,2% вошли в группу пациентов с различными проявлениями старческой астении, включив в себя категории 4–7 по клинической шкале «хрупкости». В другом более крупном исследовании, куда вошли пациенты 65 лет и старше, выявлено, что практически половина (43,7%) изучаемой выборки имела проявления старческой астении на основании клинической шкалы «хрупкости» [23].

В 2001 г. в ходе крупного исследования с участием 5 317 мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше американским врачом-гериатром и эпидемиологом L.P. Fried совместно с коллегами [15] разработаны 5 критериев фенотипа «хрупкости»: непреднамеренная потеря веса, снижение общей силы тела, субъективное ощущение утомления, снижение скорости ходьбы и общей активности. В изучаемой выборке с многососудистым поражением коронарного русла по критериям L.P. Fried 203 (52,4%) пациентов вошли в категорию «прехрупких», 164 (42,4%) оказались «хрупкими», 20 (5,2%) человек не имели признаков «хрупкости». В ранее проведенном исследовании с использованием данного диагностического подхода среди пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений, куда вошло 356 человек старше 65 лет, ССА выявлен в 8,9%, а преастения – в 61,3% случаев [24]. В исследовании E.T. Lewis и коллег [23] среди пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационар по различным причинам, при применении критериев «хрупкости» L.P. Fried выявлено 30,4% больных с различными проявлениями старческой астении. В ряде других исследований частота встречаемости старческой астении у пожилых лиц с ИБС по критериям «хрупкости» L.P. Fried составила от 19 до 27% случаев по сравнению с 15% среди населения в целом [25–27].

На основании базы данных, полученной в ходе проведения Национальной программы повышения качества хирургических вмешательств (NSQIP) Американской коллегии хирургов (ACS), был создан модифицированный индекс «хрупкости» с использованием 5 критериев – mFI-5, который включает в себя артериальную гипертензию, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность в течение 30 дней до проведения хирургического вмешательства, хроническую обструктивную болезнь легких и снижение функционального статуса пациента [16]. Учитывая высокий уровень комор-

бидности изучаемой когорты пациентов, получен высокий процент распространенности ССА по данному индексу – 277 (71,6%) человек.

Таким образом, при проведении первичного скрининга старческой астении с помощью опросника «Возраст не помеха» преастения выявлена более чем у половины пациентов изучаемой выборки (58,2%), а ССА встретился лишь в 19,1% случаев. Число «хрупких» больных возросло до 46,8% при использовании двигательных тестов и когнитивного опросника, «прехрупкость» подтвердилась лишь среди 15% пациентов. По данным анализа, проведенного с помощью опросника PRISMA-7, около 22,5% пациентов могут быть отнесены к категории «хрупких». «Прехрупкость» и легкая степень старческой астении определены среди 10 и 26,1% лиц с ИБС, умеренно «хрупкими» оказалась половина пациентов изучаемой выборки (44,5%) с учетом клинической шкалы. При использовании критериев «хрупкости» L.P. Fried половина пациентов (52,4%) вошли в категорию «прехрупких», 42,4% оказались «хрупкими». Уровень распространенности ССА по индексу «хрупкости» mFI-5 составил 71,6%.

Несмотря на то что до сих пор во всем мире не разработан «золотой стандарт» диагностики старческой астении, фенотип «хрупкости» L.P. Fried является одним из наиболее широко применяемых в зарубежных исследованиях инструментов для выявления ССА. В связи с чем в настоящем исследовании проведен дополнительный анализ для изучения чувствительности и специфичности пяти представленных диагностических подходов, эталонным был принят фенотип «хрупкости» L.P. Fried. В результате выявлено, что в диагностике преастении наибольшей чувствительностью и специфичностью обладала клиническая шкала «хрупкости» – 67,8 и 80% (табл. 1), для определения ССА – многоступенчатый диагностический алгоритм из российских рекомендаций по старческой астении, 65,2 и 76,8% соответственно (табл. 2).

Заключение

Частота встречаемости преастении и ССА среди пациентов с многососудистым поражением коронарного русла перед проведением коронарного шунтирования варьирует в широких пределах – от 15 до 71,6% с учетом различных диагностических подходов. При этом распространенность старческой астении во многом зависит от применяемого для выявления «хрупкости» инструмента, так как каждый подход специфичен [28]. Так, наиболее часто старческая астения встречалась при использовании многоступенчатого диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении (46,8%), клинической шкалы «хрупкости» (44,5%), критериев «хрупкости» L.P. Fried (42,4%)

и модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5 (71,6%), наиболее редко – при применении опросника PRISMA-7 (22,5%). Высокие чувствительность и специфичность в отношении диагностики старческой астении выявлены для клинической шкалы «хрупкости» (67,8 и 80%) и многоступенчатого диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении (65,2 и 66,8% соответственно). Полученные в исследовании результаты подтверждают не только высокую частоту встречаемости преастении и ССА среди пациентов пожилого и старческого возраста с ранее установленным диагнозом ИБС, но и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для внедрения в практическое здравоохранение наиболее простого в использовании и информативного способа диагностики старческой астении и подбора индивидуальной тактики ведения «хруп-

ких» пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

Конфликт интересов

К.Е. Кривошапова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Цыганков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш входит в состав редакционной коллегии журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-15-00305 «Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения».

Таблица 1. Анализ чувствительности и специфичности различных критериев диагностики преастении в сравнении с фенотипом «хрупкости» L.P. Fried

Table 1. Analysis of the sensitivity and specificity of various criteria for diagnosing pre-frailty in comparison with the Fried frailty phenotype

Критерий диагностики / Diagnostic approaches	Чувствительность / Sensitivity (Se), %	Специфичность / Specificity (Sp), %	Площадь под ROC-кривой / Area under ROC-curve
Опросник «Возраст не помеха» / Questionnaire «Age is not a drawback»	60,8	47,5	0,542±0,074, 95% ДИ / CI 0,397–0,686
ДАППСА / DFCRF	37,1	80,0	0,585±0,065, 95% ДИ / CI 0,457–0,714
Клиническая шкала «хрупкости» / The clinical frailty scale	67,8	80,0	0,739±0,057, 95% ДИ / CI 0,627–0,850

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: ДИ – доверительный интервал; ДАППСА – многоступенчатый диагностический алгоритм из клинических рекомендаций по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2020 г.

Notes: Here and further in Table 2: CI – confidence interval; DFCRF – multi-stage diagnostic framework based on the clinical recommendations on frailty developed by the “Russian Association of Gerontologists and Geriatricians” in 2020.

Таблица 2. Анализ чувствительности и специфичности различных критериев диагностики синдрома старческой астении в сравнении с фенотипом «хрупкости» L.P. Fried

Table 2. Analysis of the sensitivity and specificity of various criteria for diagnosing frailty in comparison with the Fried frailty phenotype

Критерий диагностики / Diagnostic approaches	Чувствительность / Sensitivity (Se), %	Специфичность / Specificity (Sp), %	Площадь под ROC-кривой / Area under ROC-curve
Опросник «Возраст не помеха» / Questionnaire «Age is not a drawback»	62,9	40,6	0,518±0,030, 95% ДИ / CI 0,459–0,576
ДАППСА / DFCRF	65,2	76,8	0,660±0,028, 95% ДИ / CI 0,605–0,716
Опросник PRISMA-7 / Questionnaire «PRISMA-7»	57,4	42,9	0,502±0,030, 95% ДИ / CI 0,443–0,560
Клиническая шкала «хрупкости» / The clinical frailty scale	47,4	54,9	0,512±0,030 с 95% ДИ / CI 0,453–0,570
mFI-5	75,4	48,6	0,620±0,029 с 95% ДИ / CI 0,563–0,677

Информация об авторах

Кривошапова Кристина Евгеньевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-2384-5682

Author Information Form

Krivoschapova Kristina E., PhD, Researcher at the Laboratory for Comorbidities in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0003-2384-5682

Цыганков Денис Анатольевич, младший научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2516-2869

Цыганкова Дарья Павловна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Tsygankov Denis A., Researcher at the Laboratory of Diagnostic Radiology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2516-2869

Tsygankova Daria P., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ККЕ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЦДА – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЦДП – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ККЕ – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

TDA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TDP – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017; 17 (1): 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
- Payne R.A. The epidemiology of polypharmacy. *Clinical medicine* (London, England). 2016; 16 (5): 465-469. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-465
- Tinetti M.E., Fried T. The end of the disease era. *Am J Med*. 2004; 116 (3): 179-185. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.031
- Cesari M., Calvani R., Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33 (3): 293-303. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.002
- Morley J.E., Vellas B., van Kan G.A., Anker S.D., Bauer J.M., Bernabei R., Cesari M., Chumlea W.C., Doehner W., Evans J., Fried L.P., Guralnik J.M., Katz P.R., Malmstrom T.K., McCarter R.J., Gutierrez Robledo L.M., Rockwood K., von Haehling S., Vandewoude M.F., Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14 (6): 392-397. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
- Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: 1487-1492. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
- Searle S.D., Rockwood K. What proportion of older adults in hospital are frail? *Lancet*. 2018; 391 (10132): 1751-1752. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30907-3
- Atkins J.L., Delgado J., Pilling L.C., Bowman K., Masoli Jane A.H., Kuchel G.A., Ferrucci L., Melzer D. Impact of Low Cardiovascular Risk Profiles on Geriatric Outcomes: Evidence From 421,000 Participants in Two Cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74 (3): 350-357. doi: 10.1093/gerona/gly083
- Veronese N., Sigurdottir K., Eiriksdottir G., Marques E.A., Chalhoub D., Phillips C.L., Launer L.J., Maggi S., Gudnason V., Harris T.B. Frailty and Risk of Cardiovascular Diseases in Older Persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Rejuvenation Res*. 2017; 20 (6): 517-524. doi: 10.1089/rej.2016.1905
- Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Терентьева Н.А., Масенко В.Л., Григорьева И.И., Коков А.Н., Баздырев Е.Д., Раскина Т.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский алфавит*. 2020; 1 (19): 6-10. doi: 10.33667/2078-5631-2020-19-6-10
- Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л., Вегнер Е.А., Зинец М.Г., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Пациент с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении: характеристика мультиморбидности и прогноз госпитального периода при проведении коронарного шунтирования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022; 64 (2): 161-168. doi: 10.24022/0236-2791-2022-64-2-161-168
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Перверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации

«Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (1): 11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46

13. Raïche M., Hébert R., Dubois M.F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008; 47 (1): 9-18. doi: 10.1016/j.archger.2007.06.004

14. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005; 173 (5): 489-95. doi: 10.1503/cmaj.050051

15. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 (3): M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146

16. Luo J., Carter G.C., Agarwal J.P., Kwok A.C. The 5-Factor Modified Frailty Index as a Predictor of 30-day Complications in Pressure Ulcer Repair. *J Surg Res.* 2021; 265: 21-26. doi: 10.1016/j.jss.2021.03.011

17. Santos-Eggimann B., Cuénoud P., Spagnoli J., Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64 (6): 675-681. doi: 10.1093/gerona/glp012

18. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district—the "Crystal" study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2011; 59 (6): 980-988. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x

19. Ткачёва О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., Остроумова О.Д., Черняева М.С., Силютин М.В., Чернов А.В., Тестова С.Г., Овчарова Л.Н., Селезнева Е.В. Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (10): 3985. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3985

20. Hoffmann S., Wiben A., Kruse M., Jacobsen K.K., Lembeck M.A., Holm E.A. Predictive validity of PRISMA-7 as a screening instrument for frailty in a hospital setting. *BMJ Open.* 2020; 10 (10): e038768. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038768

21. Hoogendijk E.O., van der Horst H.E., Deeg D.J., Frijters D.H., Prins B.A., Jansen A.P., et al. The identification of frail older adults in primary care: comparing the accuracy of five simple instruments. *Age Ageing.* 2013; 42 (2): 262-5. doi: 10.1093/ageing/afs163

22. Eredics K., Meyer C., Gschliesser T., Lodeta B., Heissler O., Kunit T., et al. Can a Simple Geriatric Assessment Predict the Outcome of TURP? *Urol Int.* 2020; 104 (5-6): 367-372. doi: 10.1159/000506717

23. Lewis E.T., Dent E., Alkhouri H., Kellett J., Williamson M., Asha S., et al. Which frailty scale for patients admitted via Emergency Department? A cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019; 80: 104-114. doi: 10.1016/j.archger.2018.11.002

24. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Распространённость синдрома старческой астении и его взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы. Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (2): 131-137. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-131-137

25. Damuji A.A., Huang J., Bandeen-Roche K., Forman D.E., Gerstenblith G., Moscucci M., Resar J.R., Varadhan R., Walston J.D., Segal J.B. Frailty Among Older Adults With Acute Myocardial Infarction and Outcomes From Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (17): e013686. doi: 10.1161/JAHA.119.013686

26. Bandeen-Roche K., Seplaki C.L., Huang J., Buta B., Kalyani R.R., Varadhan R., Xue Q.L., Walston J.D., Kasper J.D. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70 (11): 1427-34. doi: 10.1093/gerona/glv133

27. Gharacholou S.M., Roger V.L., Lennon R.J., Rihal C.S., Sloan J.A., Spertus J.A., Singh M. Comparison of frail patients versus nonfrail patients ≥ 65 years of age undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012; 109 (11): 1569-75. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.384

28. Вегнер Е.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (4): 95-104. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104

REFERENCES

1. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics.* 2017; 17 (1): 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2

2. Payne R.A. The epidemiology of polypharmacy. *Clinical medicine (London, England).* 2016; 16 (5): 465-469. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-465

3. Tinetti M.E., Fried T. The end of the disease era. *Am J Med.* 2004; 116 (3): 179-185. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.031

4. Cesari M., Calvani R., Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med.* 2017; 33 (3): 293-303. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.002

5. Morley J.E., Vellas B., van Kan G.A., Anker S.D., Bauer J.M., Bernabei R., Cesari M., Chumlea W.C., Doehner W., Evans J., Fried L.P., Guralnik J.M., Katz P.R., Malmstrom T.K., McCarter R.J., Gutierrez Robledo L.M., Rockwood K., von Haehling S., Vandewoude M.F., Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14 (6): 392-397. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022

6. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 1487-1492. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x

7. Searle S.D., Rockwood K. What proportion of older adults in hospital are frail? *Lancet.* 2018; 391 (10132): 1751-1752. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30907-3

8. Atkins J.L., Delgado J., Pilling L.C., Bowman K., Masoli Jane A.H., Kuchel G.A., Ferrucci L., Melzer D. Impact of Low Cardiovascular Risk Profiles on Geriatric Outcomes: Evidence From 421,000 Participants in Two Cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74 (3): 350-357. doi: 10.1093/gerona/gly083

9. Veronese N., Siggeirsdottir K., Eiriksdottir G., Marques E.A., Chalhoub D., Phillips C.L., Launer L.J., Maggi S., Gudnason V., Harris T.B. Frailty and Risk of Cardiovascular Diseases in Older Persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Rejuvenation Res.* 2017; 20 (6): 517-524. doi: 10.1089/rej.2016.1905

10. Krivoschapova K.E., Vegner E.A., Terentyeva N.A., Masenko V.L., Grigoryeva I.I., Kokov A.N., Bazdyrev E.D., Raskina T.A., Barbarash O.L. Frailty syndrome in patients with coronary artery disease. *Medical alphabet.* 2020; 1 (19): 6-10. doi: 10.33667/2078-5631-2020-19-6-10. (In Russian)

11. Krivoschapova K.E., Barbarash O.L., Vegner E.A., Zinets M.G., Ivanov S.V., Barbarash L.S. The patient with ischemic heart disease and frailty syndrome: characteristics of multimorbidity and in-hospital prognosis after coronary artery bypass surgery. *Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2022; 64 (2): 161-168. doi: 10.24022/0236-2791-2022-64-2-161-168. (In Russian)

12. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., Ostapenko V.S., Mkhitarian E.A., Sharashkina N.V., Tyukhmenov E.A.,

- Pereverzev A.P., Dudinskaya E.N. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; (1): 11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. (In Russian)
13. Raïche M., Hébert R., Dubois M.F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. Arch Gerontol Geriatr. 2008; 47 (1): 9-18. doi: 10.1016/j.archger.2007.06.004
14. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005; 173 (5): 489-95. doi: 10.1503/cmaj.050051
15. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56 (3): M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
16. Luo J., Carter G.C., Agarwal J.P., Kwok A.C. The 5-Factor Modified Frailty Index as a Predictor of 30-day Complications in Pressure Ulcer Repair. J Surg Res. 2021; 265: 21-26. doi: 10.1016/j.jss.2021.03.011
17. Santos-Eggimann B., Cuénoud P., Spagnoli J., Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009; 64 (6): 675-681. doi: 10.1093/gerona/glp012
18. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district--the "Crystal" study. Journal of the American Geriatrics Society. 2011; 59 (6): 980-988. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x
19. Tkacheva O.N., Vorob'eva N.M., Kotovskaya Yu.V., Ostroumova O.D., Chernyaeva M.S., Silyutina M.V., Chernov A.V., Testova S.G., Ovcharova L.N., Selezneva E.V. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (10): 3985. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3985. (In Russian)
20. Hoffmann S., Wiben A., Kruse M., Jacobsen K.K., Lembeck M.A., Holm E.A. Predictive validity of PRISMA-7 as a screening instrument for frailty in a hospital setting. BMJ Open. 2020; 10 (10): e038768. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038768
21. Hoogendijk E.O., van der Horst H.E., Deeg D.J., Frijters D.H., Prins B.A., Jansen A.P., et al. The identification of frail older adults in primary care: comparing the accuracy of five simple instruments. Age Ageing. 2013; 42 (2): 262-5. doi: 10.1093/ageing/afs163
22. Eredics K., Meyer C., Gschliesser T., Lodeta B., Heissler O., Kunit T., et al. Can a Simple Geriatric Assessment Predict the Outcome of TURP? Urol Int. 2020; 104 (5-6): 367-372. doi: 10.1159/000506717
23. Lewis E.T., Dent E., Alkhouri H., Kellett J., Williamson M., Asha S., et al. Which frailty scale for patients admitted via Emergency Department? A cohort study. Arch Gerontol Geriatr. 2019; 80: 104-114. doi: 10.1016/j.archger.2018.11.002
24. Ostapenko V.S., Runikhina N.K., Sharashkina N.V. Prevalence of frailty and its correlation with chronic non-infectious diseases among outpatients in Moscow. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; (2): 131-137. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-131-137. (In Russian)
25. Damluji A.A., Huang J., Bandeen-Roche K., Forman D.E., Gerstenblith G., Moscucci M., Resar J.R., Varadhan R., Walston J.D., Segal J.B. Frailty Among Older Adults With Acute Myocardial Infarction and Outcomes From Percutaneous Coronary Interventions. J Am Heart Assoc. 2019; 8 (17): e013686. doi: 10.1161/JAHA.119.013686
26. Bandeen-Roche K., Seplaki C.L., Huang J., Buta B., Kalyani R.R., Varadhan R., Xue Q.L., Walston J.D., Kasper J.D. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015; 70 (11): 1427-34. doi: 10.1093/gerona/glv133
27. Gharacholou S.M., Roger V.L., Lennon R.J., Rihal C.S., Sloan J.A., Spertus J.A., Singh M. Comparison of frail patients versus nonfrail patients ≥ 65 years of age undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2012; 109 (11): 1569-75. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.384
28. Vegner E.A., Krivoshapova K.E., Barbarash O.L. Challenges in diagnosing frailty syndrome in the elderly population of different countries. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (4): 95-104. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104. (In Russian)

Для цитирования: Кривошапова К.Е., Цыганков Д.А., Цыганкова Д.П., Барбараш О.Л. Распространенность преастиции и синдрома старческой астении у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 25-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-25-33

To cite: Krivoshapova K.E., Tsygankov D.A., Tsygankova D.P., Barbarash O.L. Prevalence of pre-frailty and frailty in patients with multivessel coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 25-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-25-33



УДК 615.825.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-34-43

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ УПРАЖНЕНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩИХ ТЕХНИКИ МОБИЛИЗАЦИИ ДИАФРАГМАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ РАННЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

С.А. Помешкина, Н.В. Архипова, Н.Б. Лебедева, Ю.А. Аргунова, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В физической реабилитации пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в последнее время уделяется особое внимание респираторной реабилитации. В статье приведены результаты исследований, продемонстрировавших, что проведение курса тренировок координации дыхательных движений ассоциировалось с уменьшением частоты проявлений гидроторакса, улучшением насыщения крови кислородом, повышением толерантности к физическим нагрузкам и силы мышц за счет снижения дисфункции диафрагмы и увеличения силы дыхательных мышц у пациентов в послеоперационном периоде.

Цель

Изучить клиническую эффективность новой методики обучения дыхательным упражнениям для свободного управления дыханием в комплексной ранней медицинской реабилитации пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Материалы и методы

В 2021 г. в НИИ КПССЗ (Кемерово, Россия) обследовали 73 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся КШ. На II стационарном этапе реабилитации больные были рандомизированы на две сопоставимые по основным анамнестическим и исходным клинико-функциональным показателям группы: основную (38 человек), в которой к стандартной программе реабилитации были добавлены индивидуальные занятия дыхательной гимнастикой с дифференцированием дыхательных движений, и группу сравнения (35 человек), участники которой занимались по традиционной программе.

Результаты

Исходно статистически значимые различия в группах сравнения отсутствовали. Через 14 дней в основной группе по сравнению с контрольной количество пациентов с признаками гидроторакса оказалось значительно меньше: 7 (18,4%) и 11 (31,4%) соответственно, $p = 0,001$. По данным ультразвукового исследования плевральных полостей отмечена такая же закономерность: в группе с координационной тренировкой гидроторакс был менее выраженным в сравнении с контрольной 0,9 [0,5; 1,5] и 1,7 [0,6; 2,5] мл, $p = 0,049$. Анализ сатурации кислорода (SpO_2 , %) на фоне респираторной реабилитации показал более высокие показатели насыщения крови кислородом – 98 [96; 99] и 95,2 [94; 97] % соответственно, $p = 0,04$. При этом толерантность к физической нагрузке, оцененная при велоэргометрии, по окончании 2-го этапа реабилитации в основной группе была значимо выше, чем в группе с традиционными методами лечебной физкультуры: 74,9 [50; 100] и 55,1 [25; 75] Вт соответственно, $p = 0,005$.

Заключение

Координационная тренировка дыхательных движений обеспечивает высокий уровень кардиореспираторной реабилитации преимущественно за счет повышения координационной доступности дыхательной гимнастики в оптимально короткие сроки ранней стационарной реабилитации.

Ключевые слова

Коронарное шунтирование • Кардиореабилитация • Дыхательные упражнения • Тренировка дыхательных мышц

Поступила в редакцию: 17.10.2023; поступила после доработки: 02.11.2023; принята к печати: 30.11.2023

Для корреспонденции: Наталья Викторовна Архипова, arkhipova.natali@list.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Natalia V. Arhipova, arkhipova.natali@list.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

EFFECTIVENESS OF APPLYING ORIGINAL METHOD OF BREATHING EXERCISES, INCLUDING TECHNIQUES FOR MOBILIZING DIAPHRAGMAL BREATHING IN COMPLEX EARLY MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE CORONARY BYPASS GRAFT

S.A. Pomeshkina, N.V. Arhipova, N.B. Lebedeva, Yu.A. Argunova, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- In the physical rehabilitation of patients after coronary artery bypass surgery (CABG), special attention has recently been paid to respiratory rehabilitation. The article presents the results of studies demonstrating that a course of respiratory coordination training was associated with a decrease in the incidence of hydrothorax, improved blood oxygen saturation, increased exercise tolerance and muscle strength by reducing diaphragm dysfunction and increasing respiratory muscle strength in patients in the postoperative period.

Aim	To analyze the clinical effectiveness of a new method of breathing exercises developed for improving breathing control in complex early rehabilitation of patients who underwent CABG.
Methods	The study involved 73 patients with coronary artery disease (CAD) who underwent CABG at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases” (Kemerovo, Russia) in 2021. During the inpatient rehabilitation, patients were randomized into two groups comparable in anamnestic and baseline clinical and functional indicators: the experimental group (38 patients) had individual breathing exercises as a part of respiratory gymnastics (with different types of exercises), and the control group (35 patients) underwent conventional exercise training.
Results	Initially, there were no statistically significant differences between the groups. After 14 days the number of patients in the main group with signs of hydrothorax was significantly lower compared with the control group: 7 (18.4%) vs 11 (31.4%), respectively, $p = 0.001$. The ultrasound examination of the pleural space revealed the same pattern – hydrothorax was less pronounced in the main group compared with the control group: 0.9 [0.5; 1.5] vs 1.7 [0.6; 2.5] mL, $p = 0.049$. Analysis of oxygen saturation (SpO_2 , %), reflecting the functional status of the oxygen transport system, showed higher blood oxygen saturation rates in the main group compared with the control group: 98 [96; 99] vs 95.2[94; 97]%, $p = 0.04$, respectively. At the same time, the exercise tolerance (ET) estimated with bicycle ergometry was comparable at baseline in both groups, and at the end of the inpatient rehabilitation ET in the main group was significantly higher than in the control group with conventional exercise training: 74.9 [50; 100] vs 55.1[25; 75] W, $p = 0.005$, respectively.
Conclusion	Respiratory gymnastics facilitates cardiac and respiratory rehabilitation mainly by improving the coordination of respiratory muscles and preparing them for respiratory gymnastics within short period of early inpatient rehabilitation.
Keywords	Coronary artery bypass grafting • Cardiac rehabilitation • Breathing exercises • Respiratory muscle training

Received: 17.10.2023; received in revised form: 02.11.2023; accepted: 30.11.2023

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца ЛФК – лечебная физкультура
КШ – коронарное шунтирование

Введение

В настоящее время, согласно данным мировой и отечественной статистики, сердечно-сосудистые

патологии по-прежнему занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности [1]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний ише-

мическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной ограничения трудоспособности и смертности населения [2]. Одним из основных методов лечения ИБС служит реваскуляризация миокарда, а ее «золотым стандартом» – коронарное шунтирование (КШ) [3]. Вместе с тем, как показывает практика, любое хирургическое вмешательство сопряжено с рядом послеоперационных осложнений [4]. В послеоперационном периоде после стернотомии и искусственной вентиляции легких происходит нарушение биомеханики дыхания в виде развития рестриктивных гиповентиляционных расстройств, сопровождающихся уменьшением дыхательного объема легких, увеличением частоты дыхания, дискоординацией работы дыхательных мышц, диспноэ, гиперкапнией [5]. Кроме того, по данным литературы, необходимость в механической респираторной поддержке испытывают большинство кардиохирургических пациентов. При этом даже двухчасовая принудительная искусственная вентиляция легких может способствовать развитию значительной слабости диафрагмы и снижению ее функциональных свойств – силы (способности развивать максимальное усилие) и выносливости (способности продолжительно поддерживать субмаксимальные усилия) [6]. В связи с этим категория пациентов после КШ требует повышенного внимания к вопросам реабилитации, при этом особая роль принадлежит кардиореспираторной реабилитации, направленной на восстановление функций и систем организма, в том числе органов дыхания.

Кардиореспираторная реабилитация основана на применении таких средств и методов воздействия, как дыхательные упражнения [7]. Данные упражнения имеют сложную координационную структуру и требуют при выполнении согласованности движений – точного воспроизведения силовых усилий, темпа или скорости движения. Именно эти координационные способности бывают ограничены у пациентов в послеоперационном периоде, и восстановление указанной способности требует определенных навыков в обучении со стороны персонала и индивидуального подхода, которые позволят максимально эффективно овладеть больному рекомендуемыми техниками.

Цель исследования заключалась в изучении клинической эффективности новой методики дыхательных упражнений, включающей технику мобилизации диафрагмального дыхания, формирования координационных способностей для свободного управления дыханием в комплексной ранней медицинской реабилитации пациентов, перенесших КШ.

Материалы и методы

Простое рандомизированное исследование включало 73 пациента (58 мужчин и 15 женщин) со

стабильной ИБС, II–III функциональным классом стенокардии, перенесших операцию реваскуляризации коронарных артерий в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (Кемерово, Россия) с января по декабрь 2021 г. Средний возраст больных составил $64,4 \pm 5,1$ года. Всем пациентам выполнено плановое КШ в условиях on-pump. Из них 45 пациентам проведено аортокоронарное шунтирование, 28 – аортокоронарное шунтирование в сочетании с маммарокоронарным шунтированием со средним количеством наложенных шунтов $2,6 \pm 0,4$. Из них 41 пациенту наложено 2 шунта, 32 больным – 3.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ и выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: верифицированный диагноз ИБС, изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения.

В исследование не включали больных с клиникой стенокардии в раннем послеоперационном периоде, недостаточностью кровообращения IIБ и III стадии, аневризмой сердца и сосудов, стойким повышением артериального давления (систолическое артериальное давление выше 180 мм рт. ст. и/или диастолическое более 120 мм рт. ст.), гипертермией, острым тромбофлебитом, нарушениями ритма и проводимости сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, препятствующими участию в программе тренировок и проведению нагрузочного теста, наличием в анамнезе бронхолегочных заболеваний.

Все пациенты после прохождения I этапа кардиореабилитации (8–9 дней) были переведены в отделение кардиологии и реабилитации на II стационарный этап реабилитации, продолжительностью 14 дней. При поступлении на II этап пациенты осмотрены врачами мультидисциплинарной реабилитационной команды. Далее методом простой рандомизации все больные были разделены на две группы: 1-ю группу (контрольную) ($n = 35$), которая получала базисную медикаментозную терапию, лечебную гимнастику по Д.М. Аронову, дозированную ходьбу на открытой местности с учетом сроков после оперативного лечения и послеоперационного состояния [8], умеренные аэробные физические тренировки, интенсивность которых составляла 50% максимальной физической нагрузки, достигаемой при нагрузочном тестировании, лечебный массаж шейно-воротниковой зоны (классический массаж задней поверхности шеи, спины до уровня четвертого грудного позвонка), психотерапию (метод рационально-поведенческой терапии) [9], занятия в Школе здоровья для пациентов после КШ, и 2-ю группу (основную) ($n = 38$), пациенты которой

дополнительно получали дыхательные упражнения по разработанной нами методике.

Обучение пациентов методике респираторной гимнастики проводил врач лечебной физкультуры (ЛФК) совместно с инструктором ЛФК. Структура дыхательных упражнений включала: подготовительную часть (экспозицией 3–10 мин), представляющую собой подготовку пациента к основному периоду нагрузок в виде наглядной демонстрации дыхательных упражнений с акцентом на глубокое и диафрагмальное дыхание при выполнении дыхательной гимнастики инструктором и объяснением механизма выполнения упражнений с последующей идеомоторной тренировкой (мысленном выполнении двигательного действия) самим пациентом; основную часть (экспозицией 20–25 мин), в рамках которой совместно с инструктором ЛФК у пациента развивали координационные способности при выполнении дыхательной гимнастики с помощью зрительных, слуховых, тактильных, кинестетических ощущений, обучали их дифференцировке временных, пространственных и ритмических параметров дыхательных движений; заключительную часть (экспозицией 3–10 мин), направленную на снижение напряжения мышц и восстановление всех параметров систем организма до исходного уровня с помощью релаксирующих упражнений – встряхивания конечностей, свободных, расслабленного «падения» рук.

Первые занятия (1–3-й день) были направлены на формирование у пациентов представлений о направлениях движения передней брюшной стенки вперед-назад в режиме «далеко – близко» с последующим воспроизведением этих движений с акцентом на усвоении ритма движений и амплитуды передней брюшной стенки с определенной соразмерностью во времени сильных активных движений, связанных с мышечными усилиями передней брюшной стенки, и слабых относительно пассивных движений при выполнении дыхательных упражнений. Упражнения проводили сидя на стуле или стоя при опоре спиной к стене и/или контролируя рукой направление движения передней грудной и брюшной стенки. При освоении координации глубокого и диафрагмального дыхания в положении сидя и стоя данную методику использовали при ходьбе: на определенное количество шагов выполнялось определенное количество дыхательных движений: например, на каждый шаг – вдох и на каждый шаг – выдох, затем на два шага – вдох, на три шага – выдох и так далее с постепенным увеличением продолжительности выдоха и контролем движения передней брюшной и грудной стенки при дыхании.

В следующей фазе курса (4–11-й день) под контролем инструктора ЛФК пациентов обучали умению управлять усилиями передней брюшной стенки на вдох и выдох вперед-назад с максимальной си-

лой, в $\frac{3}{4}$ силы, $\frac{1}{2}$ силы, а также умению управлять изменением скорости движения передней брюшной стенки в ритме быстро – медленно в положении сидя и стоя. Далее при освоении координации усилий передней брюшной стенки в положении сидя и стоя данную методику применяли при ходьбе.

В конце курса (12–14-й день) пациенты самостоятельно выполняли дыхательную гимнастику и оценивали параметры дыхательных движений в бытовых и досуговых условиях (ритма, времени, пространства). Каждое упражнение повторяли 6–8 раз.

Оценивали состояние пациентов перед началом (9–10-е сутки после КШ) и в конце II этапа реабилитации (23–24-е сутки). Всем обследованным проводили комплексную оценку клинического статуса (наличие коронарной и сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, нарушений гемодинамики), эхокардиографию с оценкой размеров левых и правых отделов сердца, наличия и степени дискинезии миокарда левого желудочка, а также наличия аневризмы, выпота в полость перикарда, ультразвуковое исследование плевральной полости (аппарат Philips Clear Vue 550, Китай) и R-графию органов грудной клетки (рентген-аппарат TMX R+, GE Healthcare, США) для оценки наличия выпота в плевральной полости. Из нагрузочных тестов проводили тест с 6-минутной ходьбой и велоэргометрию на аппарате с системой нагрузочного тестирования CARDIOVIT AT-104 PC (SCHILLER, Швейцария) для оценки толерантности к физической нагрузке и расчета интенсивности физических тренировок, а также кистевую динамометрию (динамометр кистевой ДК-100-7, Россия). Для мониторингования уровня сатурации кислорода в крови выполняли пульсоксиметрию (пульсоксиметр OxyWatch, США).

Статистический анализ. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза о нормальном распределении проверена с использованием критерия Шапиро – Уилка. Проверка двух независимых выборок осуществлена с использованием критериев Манна – Уитни для несвязанных выборок и Уилкоксона – для связанных. Статистически значимыми признавали значения $p < 0,05$.

Результаты

По исходным клинико-анамнестическим показателям сравниваемые группы статистически значимо не различались (табл. 1). В динамике в обеих сравниваемых группах отмечен регресс таких жалоб, как болевой синдром в области послеоперационного шва грудной клетки, одышка, слабость, быстрая утомляемость при физической нагрузке.

При анализе данных эхокардиографии после окончания II этапа реабилитации в группах сравнения не выявлено достоверного увеличения по-

казателей фракции выброса левого желудочка, изменений показателей конечных диастолического и систолического объемов левого желудочка. Статистически значимых различий между группами с новыми дыхательными упражнениями по разработанной методике и со стандартными методами реабилитации по таким показателям, как фракция выброса левого желудочка ($p = 0,7$), конечные диастолический ($p = 0,3$) и систолический ($p = 0,4$) объемы, также не определено (табл. 2).

При анализе результатов рентгенографии органов грудной клетки исходно по числу пациентов с умеренным гидротораксом в послеоперационном периоде группы не различались ($p = 0,624$). Перед выпиской в обеих группах уменьшилось количество пациентов с гидротораксом, однако в основной группе количество больных без признаков гидроторакса оказалось достоверно меньше такового

в группе контроля (11 (31,4%) и 7 (18,4%) соответственно, $p = 0,001$).

По данным ультразвукового исследования плевральных полостей отмечена такая же закономерность. При оценке количества жидкости в плевральных полостях перед выпиской в группе с оригинальной методикой дыхания гидроторакс был менее выраженным в сравнении с контрольной группой (0,9 (0,5; 1,5) мл и 1,7 (0,6; 2,5) мл соответственно $p = 0,049$).

Анализ результатов нагрузочного тестирования продемонстрировал, что при сопоставимых исходных показателях перед выпиской толерантность к физической нагрузке, оцененная с помощью теста шестиминутной ходьбы, значимо увеличилась в обеих группах без статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,296$). При этом толерантность к физической нагрузке по результатам

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных, подвергшихся коронарному шунтированию, $M \pm SD$, Me [Q25; Q75]

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients undergoing coronary artery bypass grafting, $M \pm SD$, Me [Q25; Q75]

Показатель / Parameter	Контрольная группа / Control group, n = 35	Основная группа / Main group, n = 38	P
Возраст, лет / Age, years	60,5 $\pm$ 7,7	63,6 $\pm$ 5,7	0,205
ХСН (функциональный класс по NYHA) / HF (NYHA), functional class	1 [1; 1]	1 [1; 2]	0,374
ФВ ЛЖ / LV EF, %	53,5 $\pm$ 9,9	55,0 $\pm$ 7,9	0,658
Продолжительность искусственного кровообращения, мин / Duration of cardiopulmonary bypass, min	78,4 $\pm$ 28,1	81,7 $\pm$ 32,3	0,871
Количество наложенных коронарных шунтов / Number of coronary bypass grafts	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,066
Продолжительность ИВЛ, час / Duration of mechanical ventilation, hour	4 [3,3; 4,2]	4 [3,6; 4,6]	0,119

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Note: HF – heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New York Heart Association.

Таблица 2. Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от методики респираторной реабилитации, $M \pm SD$, Me [Q25; Q75]

Table 2. Changes in intracardiac hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery, depending on the method of respiratory rehabilitation, $M \pm SD$, Me [Q25; Q75]

Параметр / Parameter	Контрольная группа / Control group, n = 35		Основная группа / Main group, n = 38		P
	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	
	1	2	3	4	
ФВ ЛЖ / LVEF, %	53,5 $\pm$ 9,9	56,2 $\pm$ 7,0	55,0 $\pm$ 7,9	56,5 $\pm$ 8,6	$p_{1-3} = 0,658$ $p_{1-2} = 0,114$ $p_{2-4} = 0,749$ $p_{3-4} = 0,279$
КСО, мл / ESV, mL	63,2 [45,5; 74,5]	63 [52,5; 68,0]	61,2 [49; 70]	61,3 [49; 66]	$p_{1-3} = 0,679$ $p_{1-2} = 1,000$ $p_{2-4} = 0,354$ $p_{3-4} = 0,717$
КДО, мл / EDV, mL	138,7 [121; 150,5]	149,4 [135; 160,5]	140,05 [124; 150,5]	139,9 [121; 147,5]	$p_{1-3} = 0,900$ $p_{1-2} = 0,107$ $p_{2-4} = 0,254$ $p_{3-4} = 0,750$

Примечание: КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Note: EDV – end diastolic volume; ESV – end systolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction.

велозергометрии, исходно сопоставимая в обеих группах, по окончании II этапа реабилитации в группе с разработанной методикой дыхательных упражнений была значимо выше, чем в группе с традиционными методами ЛФК ($p = 0,005$). Такая же тенденция определена и при проведении кистевой динамометрии. После окончания курса реабилитации у пациентов основной группы отмечены более высокие показатели силы мышц сгибателей пальцев кисти в сравнении с группой со стандартной терапией ($p = 0,04$) (табл. 3).

Анализ сатурации кислорода (SpO_2) в покое и при нагрузке, отражающей производительность системы кислородного снабжения организма, не показал исходных различий между сравниваемыми группами. После проведения курса реабилитации показатели в обеих группах также не различались, но при нагрузке в основной группе с разработанной методикой дыхательных упражнений определены более высокие показатели насыщения крови кислородом в отличие от контрольной группы ($p = 0,04$) (табл. 4).

На протяжении проведенного курса реабилитации случаев развития осложнений в обеих группах не зарегистрировано.

Обсуждение

Реабилитационные мероприятия – эффективное средство восстановления социального статуса, улучшения качества жизни и вторичной профилактики после перенесенного КШ [10]. Одной из основ кардиологической реабилитации являются дыхательные упражнения, направленные на восстановление и улучшение функции диафрагмы, что позволяет повысить насыщение крови кислородом и переносимость физических нагрузок [11, 12]. Упражнения, которые стимулируют пациента управлять своим дыханием (делать долгие глубокие вдохи и задерживать их на несколько секунд, тем самым уменьшая дыхательное усилие, снижая активность вспомогательных мышц, способствуя диафрагмальному дыханию, открыванию альвеол, улучшая дыхательный объем и базальную вентиля-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Динамика нагрузочных тестов в сравниваемых группах, Ме [Q25; Q75]
Table 3. Changes in the results of stress tests in the compared groups, Me [Q25; Q75]

Характеристика / Characteristic	Контрольная группа / Control group, n = 35		Основная группа / Main group, n = 38		p
	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	
	1	2	3	4	
ТШХ, м / 6-MWT, m	254,7 [198,2; 302]	355 [300; 500]	269,8 [205; 310,4]	490,2 [400; 540]	$p_{1-3} = 0,900$ $p_{2-4} = 0,296$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$
ТФН, Вт / ET, W	35,2 [25; 50]	55,1 [25; 75]	40,3 [25; 50]	74,2 [50; 100]	$p_{1-3} = 0,244$ $p_{2-4} = 0,005$ $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$
Кистевая динамометрия, кг / Hand dynamometry, kg	17,9 [15; 25]	24,5 [15; 31]	18,4 [15; 25]	26,9 [15; 45]	$p_{1-3} = 0,200$ $p_{2-4} = 0,044$ $p_{1-2} = 0,006$ $p_{3-4} = 0,0002$

Примечание: ТФН – толерантность к физической нагрузке; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы.
Note: 6-MWT – six-minute walk test; ET – exercise tolerance.

Таблица 4. Динамика сатурации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от методики респираторной реабилитации, Ме [Q25; Q75]
Table 4. Changes in saturation in patients who underwent coronary artery bypass grafting depending on the method of respiratory rehabilitation, Me [Q25; Q75]

Параметр / Parameter	Контрольная группа / Control group, n = 35		Основная группа / Main group, n = 38		p
	До лечения / Before treatment (1)	После лечения / After treatment (2)	До лечения / Before treatment (3)	После лечения / After treatment (4)	
SpO_2 в покое / rest, %	96 [96; 97]	97 [96; 97,5]	96 [96; 97]	98 [96; 98]	$p_{1-3} = 0,865$ $p_{2-4} = 0,410$ $p_{1-2} = 0,442$ $p_{3-4} = 0,108$
SpO_2 при ТШХ / during 6-MWT, %	95,1 [90; 96]	95,2 [94; 97]	95,2 [90; 96]	98 [96; 99]	$p_{1-3} = 0,775$ $p_{2-4} = 0,042$ $p_{1-2} = 0,886$ $p_{3-4} = 0,001$

Примечание: ТШХ – тест шестиминутной ходьбы.
Note: 6-MWT – six-minute walk test.

цию), обеспечивают эффективную работу кардиореспираторной системы. Отсутствие координационной работы дыхательных мышц ведет к нарушению биомеханики дыхания и менее эффективному влиянию на гиповентиляционные расстройства, что отражается на толерантности к физической нагрузке [13, 14]. Методики респираторной реабилитации постоянно совершенствуются. Так, известны техники полного и последовательного дыхания, статические и динамические дыхательные упражнения [15], силовые мышечные тренировки на вдохе [16, 17] и ряд других. Оригинальность предложенной в настоящем исследовании методики заключается в индивидуальном подходе к совершенствованию диафрагмального дыхания при разных видах физической активности. Так, в нашем исследовании пациентов обучали управлять своим дыханием на индивидуальных занятиях. Обучение двигательным действиям было сопряжено с развитием координации по методике О.А. Двейриной (2008) с формированием умения целесообразно строить свое движение, управлять им и при необходимости быстро его перестраивать [18]. Существенность отличий оригинальной методики от избранного примера заключается в специальной технической подготовке выполнения дыхательных упражнений. Особое внимание уделялось совершенствованию диафрагмального дыхания. Комплекс дыхательной гимнастики включал полное или диафрагмально-грудно-межреберное дыхание, при котором в дыхательном процессе принимают участие диафрагма, грудные и межреберные мышцы, смешанное диафрагмально-межреберное дыхание, при котором к работе диафрагмы подключаются нижние межреберные мышцы, и диафрагмальное дыхание, выполняемое в основном за счет работы диафрагмы, купол которой опускается при вдохе и поднимается при выдохе. Каждое упражнение соответствовало определенному типу дыхания и физической нагрузке на дыхательный аппарат. Главной задачей являлось усвоение правильного ритма упражнения, то есть согласованности акцентированных усилий с пространственными и временными характеристиками движения.

Сопоставление полученных в настоящем исследовании данных функционального обследования позволяет говорить о различиях в воздействии сравниваемых методик респираторной реабилитации на подвижность диафрагмы. Данный факт в нашей работе подтверждается динамикой частоты и выраженности гидроторакса в послеоперационном периоде. Так, по данным рентгенографии органов грудной клетки перед выпиской в обеих группах уменьшилось количество пациентов с гидротораксом, однако в основной группе количество больных без признаков гидроторакса оказалось значительно меньше ($p = 0,001$), чем в группе с применением

традиционной методики дыхательной гимнастики. Вероятно, применение оригинальной методики приводит к более существенному влиянию на торако-диафрагмальную причину венозного застоя в малом круге кровообращения, связанную с ограниченной подвижностью грудной клетки вследствие слабой контрактильности диафрагмы, что согласуется с литературными источниками [19, 20].

Кроме того, при применении оригинальной методики происходит перестройка биомеханики дыхания, что приводит к увеличению вентиляционных показателей вследствие уменьшения рестриктивных гиповентиляционных расстройств и более выраженному росту компенсаторных реакций аппарата внешнего дыхания [19]. Данное предположение подтверждается более существенным улучшением показателей сатурации крови, контролируемой пульсоксиметрией в группе с оригинальной методикой.

Известно, что сила и выносливость диафрагмы во многом определяют переносимость физических нагрузок, так как ограничение дыхательных движений значительно влияет на функцию легких из-за нарушения дыхательной механики [21]. Полученные в настоящем исследовании данные относительно динамики толерантности к физической нагрузке в группах, определяемой при велоэргометрии и кистевой динамометрии, свидетельствуют о существенно большей эффективности предложенной методики дыхания по сравнению с подходом к реабилитации, включающем групповые занятия ЛФК и физические тренировки.

Ограничения исследования

Ограничения исследования включали малый размер выборки, снижение методических возможностей оценки координации дыхательных движений у пациентов после «открытой» операции на сердце, различия в механике дыхательных движений у больных как со снижением координационных взаимодействий в работе инспираторных мышц грудной клетки, так и отсутствием изменений после вмешательства, что лимитировало категорию пациентов, на которую можно экстраполировать методику совершенствования координации дыхательных движений, а также исключение из исследования лиц с диагнозом COVID-19.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую эффективность предложенной методики освоения дыхательных упражнений с позиции формирования координационных способностей для свободного управления диафрагмальным дыханием: отмечено уменьшение проявлений гидроторакса, улучшение насыщения крови кислородом, повышение толерантности к физи-

ческим нагрузкам и силы мышц за счет снижения дисфункции диафрагмы, увеличение силы дыхательных мышц.

Конфликт интересов

С.А. Помешкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Архипова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Б. Лебедева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Аргунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Мини-

стерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-п).

Информация об авторах

Помешкина Светлана Александровна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3333-216x

Архипова Наталья Викторовна, инструктор-методист ЛФК кабинета реабилитации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1163-2172

Лебедева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, доцент ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2769-3807

Аргунова Юлия Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8079-5397

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ПСА – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АНВ – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛНБ – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Pomeshkina Svetlana A., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3333-216x

Arhipova Natalia V., Physical Therapist, Rehabilitation Office, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1163-2172

Lebedeva Natalia B., PhD, Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2769-3807

Argunova Yulia A., PhD, Head of the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8079-5397

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Contribution Statement

PSA – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ANV – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LNB – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

АЮА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

AYuA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., Baniyas M.Y., Al Suwaidi S.K.B.M., AlKatheeri R., Alblooshi F.M.K., Almatrooshi M.E.A.H., Alzaabi M.E.H., Al Darmaki R.S., Lootah S.N.A.H. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.

2. Глущенко В. А., Ирклиенко Е. К. Сердечно-сосудистая заболеваемость-одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(1):56-63.

3. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226.

4. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П., Ховрин В.В., Кудряшов А.М., Галеев Н.А., Белов Ю.В. Проспективное рандомизированное исследование сравнения различных методов фиксации грудины после кардиохирургических операций. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 10 (3): 31-37. doi:10.17116/kardio201710331-37

5 Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш О.Л. Моделирование риска развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Пульмонология. 2018;28(2):200-210. doi:10.18093/0869-0189-2018-28-2-200-210

6. Бабаев М.А., Быков Д.Б., Бирг Т.М., Выжигина М.А., Еременко А.А.. ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы (обзор). Общая реаниматология, 2018; 14; 3. doi:10.15360/1813-9779-2018-3-82-103

7. Girgin Z., Ciğerci Y., Yaman F. The Effect of Pulmonary Rehabilitation on Respiratory Functions, and the Quality of Life, following Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomised Controlled Study. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6811373. doi: 10.1155/2021/6811373.

8. Бокерия Л. А., Аронов Д. М. Российские клинические рекомендации Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016; 7(3-4):5-71.

9. Солодухин А.В., Видяева Н.Г., Помешкина Е.Е., Аргунова Ю.А., Серый А.В., Барбараш О.Л. Применение методов рационально-поведенческой психотерапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и коронарным шунтированием. Сибирский психологический журнал. 2020;75: 182–194. doi: 10.17223/17267080/75/10

10. Горбунова Е.В., Рожнев В.В., Ляпина И.Н., Барбараш О.Л. Динамика приверженности лечению и качества жизни больных с протезами клапанов сердца при участии в образовательных программах (10 лет наблюдения). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1): 69-77. doi:10.17802/2306-1278- 2022-11-1-69-77.

11. Pantoni C.B.F., Thommazo-Luporini L.D., Mendes R.G., Caruso F.C.R., Castello-Simões V., Mezzalana D., Borghi-Silva A. Effect of continuous positive airway pressure associated to exercise on the breathing pattern and heart rate variability

of patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a randomized controlled trial. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(11):e10974. doi: 10.1590/1414-431X2021e10974.

12. Shan R., Zhang L., Zhu Y., Ben L., Xin Y., Wang F., Yan L. Effect of Early Exercise Rehabilitation on Cardiopulmonary Function and Quality of Life in Patients after Coronary Artery Bypass Grafting. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022;2022:4590037. doi: 10.1155/2022/4590037

13. Dempsey J.A., La Gerche A., Hull J.H. Is the healthy respiratory system built just right, overbuilt, or underbuilt to meet the demands imposed by exercise? *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(6):1235-1256. doi: 10.1152/jappphysiol.00444.2020.

14. Harbour E., Stöggel T., Schwameder H., Finkenzeller T. Breath Tools: A Synthesis of Evidence-Based Breathing Strategies to Enhance Human Running. *Front Physiol*. 2022;13:813243. doi: 10.3389/fphys.2022.813243.

15. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 7–40. doi:10.21320/1818-474X-2022-2-7-40

16. Абзалова С. В., Сафина Л. Р. Воздействие дыхательной гимнастики на физическое состояние и работоспособность организма. Наука и образование: новое время. 2018;6:20-22.

17. Craighead D.H., Heinbockel T.C., Freeberg K.A., Rossman M.J., Jackman R.A., Jankowski L.R., Hamilton M.N., Ziemba B.P., Reisz J.A., D'Alessandro A., Brewster L.M., DeSouza C.A., You Z., Chonchol M., Bailey E.F., Seals D.R. Time-Efficient Inspiratory Muscle Strength Training Lowers Blood Pressure and Improves Endothelial Function, NO Bioavailability, and Oxidative Stress in Midlife/Older Adults With Above-Normal Blood Pressure. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(13):e020980. doi: 10.1161/JAHA.121.020980.

18. Двейрина, О. А. Координационные способности: определение понятия, классификации форм проявления. Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. 2008;1 (35): 35–38.

19. Chen Y., Li P., Wang J., Wu W., Liu X. Assessments and Targeted Rehabilitation Therapies for Diaphragmatic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:457-473. doi: 10.2147/COPD.S338583.

20. Yun R., Bai Y., Lu Y., Wu X., Lee S.D. How Breathing Exercises Influence on Respiratory Muscles and Quality of Life among Patients with COPD? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2021;2021:1904231. doi: 10.1155/2021/1904231.

21. Illidi C.R., Romer L.M., Johnson M.A., Williams N.C., Rossiter H.B., Casaburi R., Tiller N.B. Distinguishing science from pseudoscience in commercial respiratory interventions: an evidence-based guide for health and exercise professionals. *Eur J Appl Physiol*. 2023;1–27. doi: 10.1007/s00421-023-05166-8.

REFERENCES

1. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., Baniyas M.Y., Al Suwaidi S.K.B.M., AlKatheeri R., Alblooshi F.M.K., Almatrooshi M.E.A.H., Alzaabi M.E.H., Al Darmaki R.S., Lootah S.N.A.H. Global Epidemiology of Ischemic Heart

Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.

2. Glushchenko V. A., Irklienko E. K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems //

Medicine and Health Organization. 2019; 4(1):56-63. (In Russian)

3. ESC/EACTS guidelines for myocardial revascularization 2018. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>

4. Charchian ER, Stepanenko AB, Gens AP, Khovrin VV, Kudryashov AM, Galeev NA, Belov IuV. Prospective randomized trial to compare various sternal closure techniques after cardiac surgery. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2017; 10 (3): 31-37. doi:10.17116/kardio201710331-37 (In Russian.)

5. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Kagan E.S., Glinchikov K.E., Barbarash O.L. Modeling the risk of developing respiratory complications in patients with coronary heart disease undergoing coronary bypass surgery. Pulmonology. 2018;28(2):200-210. doi:10.18093/0869-0189-2018-28-2-200-210 (In Russian)

6. Babayev M.A., Bykov D.B., Birg T.M., Vyzhigina M.A., Eremenko A.A.. VENTILATED-induced dysfunction of the diaphragm (review). General resuscitation, 2018; 14; 3. doi:10.15360/1813-9779-2018-3-82-103 (In Russian)

7. Girgin Z., Ciğerci Y., Yaman F. The Effect of Pulmonary Rehabilitation on Respiratory Functions, and the Quality of Life, following Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomised Controlled Study. Biomed Res Int. 2021;2021:6811373. doi: 10.1155/2021/6811373.

8. Bokeria L. A., Aronov D. M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prevention. CardioSomatics. 2016;. 7(3-4): 5-71. (In Russian)

9. Solodukhin A.V., Vidyayeva N.G., Pomeschkina E.E., Argunova Yu.A., Grey A.V., Barbarash O.L. The use of methods of rational behavioral psychotherapy in patients with stable coronary heart disease and coronary artery bypass grafting. Siberian psychological journal. 2020;75:182–194. doi: 10.17223/17267080/75/10 (In Russian)

10. Gorbunova E.V., Rozhnev V.V., Lyapina I.N., Barbarash O.L. Dynamics of adherence to treatment and quality of life in patients with prosthetic heart valves who participated in the educational programs (10-year follow-up). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1): 69-77. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-69-77. (In Russian)

11. Pantoni C.B.F., Thommazo-Luporini L.D., Mendes R.G., Caruso F.C.R., Castello-Simões V., Mezzalana D., Borghi-Silva A. Effect of continuous positive airway pressure associated to exercise on the breathing pattern and heart rate variability of patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a randomized controlled trial. Braz J Med Biol Res. 2021;54(11):e10974. doi: 10.1590/1414-431X2021e10974.

12. Shan R., Zhang L., Zhu Y., Ben L., Xin Y., Wang F., Yan

L. Effect of Early Exercise Rehabilitation on Cardiopulmonary Function and Quality of Life in Patients after Coronary Artery Bypass Grafting. Contrast Media Mol Imaging. 2022;2022:4590037. doi: 10.1155/2022/4590037

13. Dempsey J.A., La Gerche A., Hull J.H. Is the healthy respiratory system built just right, overbuilt, or underbuilt to meet the demands imposed by exercise? J Appl Physiol (1985). 2020;129(6):1235-1256. doi: 10.1152/jappphysiol.00444.2020.

14. Harbour E., Stöggel T., Schwameder H., Finkenzeller T. Breath Tools: A Synthesis of Evidence-Based Breathing Strategies to Enhance Human Running. Front Physiol. 2022;13:813243. doi: 10.3389/fphys.2022.813243.

15. Rehabilitation in the intensive care unit (ReabIT). Methodological recommendations of the Union of Rehabilitologists of Russia and the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. Bulletin of Intensive Care. A.I. Saltanov. 2022; 2:7–40. doi:10.21320/1818-474X-2022-2-7-40 (In Russian)

16. Abzalova S. V., Safina L. R. The impact of breathing exercises on the physical condition and performance of the body. Science and education: new time. 2018; 6: 20-22. (In Russian)

17. Craighead D.H., Heinbockel T.C., Freeberg K.A., Rossman M.J., Jackman R.A., Jankowski L.R., Hamilton M.N., Ziemba B.P., Reisz J.A., D'Alessandro A., Brewster L.M., DeSouza C.A., You Z., Chonchol M., Bailey E.F., Seals D.R. Time-Efficient Inspiratory Muscle Strength Training Lowers Blood Pressure and Improves Endothelial Function, NO Bioavailability, and Oxidative Stress in Midlife/Older Adults With Above-Normal Blood Pressure. J Am Heart Assoc. 2021;10(13):e020980. doi: 10.1161/JAHA.121.020980.

18. Dveyrin, O. A. Coordination abilities: definition of the concept, classification of forms of expression. Scientific notes of P. F. Lesgaft University. 2008;1 (35): 35-38. (In Russian)

19. Chen Y., Li P., Wang J., Wu W., Liu X. Assessments and Targeted Rehabilitation Therapies for Diaphragmatic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:457-473. doi: 10.2147/COPD.S338583.

20. Yun R., Bai Y., Lu Y., Wu X., Lee S.D. How Breathing Exercises Influence on Respiratory Muscles and Quality of Life among Patients with COPD? A Systematic Review and Meta-Analysis. Can Respir J. 2021;2021:1904231. doi: 10.1155/2021/1904231.

21. Illidi C.R., Romer L.M., Johnson M.A., Williams N.C., Rossiter H.B., Casaburi R., Tiller N.B. Distinguishing science from pseudoscience in commercial respiratory interventions: an evidence-based guide for health and exercise professionals. Eur J Appl Physiol. 2023;1–27. doi: 10.1007/s00421-023-05166-8.

Для цитирования: Помешкина С.А., Архипова Н.В., Лебедева Н.Б., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Эффективность применения оригинальной методики дыхательных упражнений, включающих техники мобилизации диафрагмального дыхания в комплексной ранней медицинской реабилитации пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 34-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-34-43

To cite: Pomeschkina S.A., Arhipova N.V., Lebedeva N.B., Argunova Yu.A., Barbarash O.L. Effectiveness of applying original method of breathing exercises, including techniques for mobilizing diaphragmal breathing in complex early medical rehabilitation of patients who have undergone coronary bypass graft. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 34-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-34-43



УДК 616.127-089.844-06:616.89-008.4]: 615.84

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-44-52

ИЗМЕНЕНИЯ ПЛОТНОСТИ ИСТОЧНИКОВ ТЕТА-АКТИВНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ МУЛЬТИЗАДАЧНОГО КОГНИТИВНОГО ТРЕНИНГА

И.В. Тарасова, Д.С. Куприянова, И.Д. Сырова, А.С. Соснина, О.А. Трубникова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Проведена оценка изменений плотности источников тета-активности у пациентов, прошедших мультизадачный когнитивный тренинг в раннем послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства.
- Установлено, что у кардиохирургических пациентов после мультизадачного когнитивного тренинга наблюдается достоверно меньшая плотность источников тета-ритма до операции по сравнению с послеоперационными данными с локализацией наиболее сильных различий в полях Бродмана 7, 19 и 31, относящихся к структурам парието-окципитальных долей головного мозга, кунеуса и прекунеуса.

Цель

Влияние методов когнитивного восстановления на деятельность головного мозга остается значимым вопросом современного здравоохранения. Целью настоящей работы явилась оценка изменений плотности источников тета-активности с помощью стандартизированной электромагнитной томографии низкого разрешения (sLORETA) у пациентов, которые прошли курс мультизадачного когнитивного тренинга в послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ).

Материалы и методы

В исследовании участвовали 30 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, подвергшиеся плановому КШ. Клинические и нейрофизиологические обследования проводились за 2–3 дня до и через 11–12 дней после вмешательства. Когнитивный тренинг выполнен, начиная с 3–4-х сут после КШ до выписки из стационара, и состоял из моторной задачи в виде нажатия клавиши на клавиатуре компьютера в ответ на появляющийся на экране объект и трех последовательно сменяющих друг друга когнитивных задач (обратный счет, вербальная беглость и придумывание способов необычного использования обычного предмета).

Результаты

У пациентов, прошедших мультизадачный когнитивный тренинг, установлена достоверно меньшая плотность источников тока тета-ритма ($t = -3,89$; $p < 0,002$) до КШ по сравнению с послеоперационными данными с локализацией наиболее сильных различий в парието-окципитальных долях головного мозга, кунеуса и прекунеуса (поля Бродмана 7, 19 и 31).

Заключение

Результаты настоящего исследования могут быть полезны для лучшего понимания патогенетических механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений, обусловленных кардиохирургическими вмешательствами.

Ключевые слова

Электроэнцефалограмма • sLORETA • Когнитивный тренинг • Мультизадачность • Ишемия мозга • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: 06.10.2023; поступила после доработки: 23.11.2023; принята к печати: 15.12.2023

Для корреспонденции: Ирина Валерьевна Тарасова, taraiv@kemcardio.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Irina V. Tarasova, taraiv@kemcardio.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

THE DENSITY OF THETA CURRENT SOURCES CHANGES
IN CARDIAC SURGERY PATIENTS AFTER MULTI-TASKING COGNITIVE
TRAINING

I.V. Tarasova, D.S. Kupriyanova, I.D. Syrova, A.S. Sosnina, O.A. Trubnikova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The estimation of changes in the density of theta-activity sources carried out in patients who underwent multitasking cognitive training in the early postoperative period of cardiac surgery.
- It was found that the patients with multitask cognitive training had a significantly lower density of theta rhythm current sources ($t < -3.89$; $p < 0.002$) before surgery compared to postoperative data. The strongest differences were localized in Brodmann fields 7, 19 and 31 which related to the structures of the parieto-occipital lobes of the brain, cuneus and precuneus.

Aim	The effect of cognitive recovery techniques on brain activity remains a significant issue in modern health care. The aim of this study was to estimate the changes in the density of theta-activity sources using of standardized low resolution electromagnetic tomography – sLORETA – (standardized low resolution brain electromagnetic tomography) in patients who have undergone multitask cognitive training (CT) in the postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG).
Methods	The study included 30 patients aged between 45 and 75 years who underwent routine CABG. Clinical and neurophysiological examinations were carried out 2–3 days before surgery and 11–12 days after CABG. The cognitive training was conducted from 3–4 days after CABG to hospital discharge and consisted of a motor task as a keystroke in response to an object appearing on the screen and three consecutive cognitive tasks (counting backwards, verbal fluency and unusual use of an ordinary object).
Results	Patients with multitasking cognitive training had lower density of theta-rhythm current sources ($t < -3.89$; $p < 0.002$) before CABG as compared to postoperative data with localization of the most significant differences in parieto-occipital lobes of the brain, cuneus and precuneus (Brodmann fields 7, 19 and 31).
Conclusion	The results of our research may be useful for a better understanding of the pathogenetic mechanisms underlying postoperative cognitive impairments in cardiac surgery patients.
Keywords	Electroencephalogram sLORETA • Cognitive training • Multitasking • Cerebral ischemia • Coronary artery bypass grafting

Received: 06.10.2023; received in revised form: 23.11.2023; accepted: 15.12.2023

Список сокращений

КШ – коронарное шунтирование sLORETA – стандартизованная электромагнитная
ЭЭГ – электроэнцефалограмма томография низкого разрешения

Введение

Операции с применением искусственного кровообращения, к числу которых относится коронарное шунтирование (КШ), являются сложными инвазивными вмешательствами и могут приводить к ишемическому повреждению головного мозга [1]. Одними из неблагоприятных последствий могут быть послеоперационные когнитивные нарушения, характеризующиеся ухудшением

таких функций мозга, как память, внимание, исполнительный контроль и мышление, что можно диагностировать с помощью нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде [2–4]. Предполагаемые патофизиологические механизмы развития послеоперационного снижения когнитивных функций мультифакториальны, показано влияние нарушений ритма, воздействие различных анестетиков, глобальной или локаль-

ной гипоперфузии, а также системной воспалительной реакции, микроэмболии с последующей ишемией, реперфузионного повреждения и дисфункции гематоэнцефалического барьера [5, 6]. Такой мультифакториальный патогенез существенно осложняет поиск как стандартов лечения, так и универсальных средств профилактики и реабилитации послеоперационных когнитивных нарушений [7, 8].

Современные исследования, посвященные медикаментозной коррекции послеоперационных когнитивных нарушений, противоречивы и в большинстве своем остаются на стадии пилотных исследований [7]. При этом продолжается поиск немедикаментозных методов, которые могут воздействовать на одну или несколько когнитивных функций [8–10]. Продемонстрировано, что проведение когнитивного тренинга, сочетающего моторные и когнитивные задачи, способствует активации когнитивных ресурсов и усилению процессов нейропластичности, что может смягчить негативное влияние оперативного вмешательства на когнитивные функции [11, 12]. Однако, несмотря на имеющиеся данные, многозадачный подход еще не получил достаточного распространения в клинической практике. Существует необходимость определения оптимального сочетания когнитивных и моторных задач для максимальной активации функциональных резервов пациентов, а также режима и продолжительности проводимых тренингов.

Важной задачей в процессе когнитивного восстановления у кардиохирургических пациентов остается отслеживание функциональных изменений мозга на разных этапах этого процесса, особенно в раннем послеоперационном периоде. При этом структурная нейровизуализация, обладая высоким пространственным разрешением, все же дает недостаточно информации, поскольку сложные взаимодействия различных регионов мозга при восстановлении нарушенных когнитивных функций необходимо рассматривать с помощью методов с высоким временным разрешением, таких как электроэнцефалография (ЭЭГ) [13]. Применение к ЭЭГ алгоритмов стандартизированной электромагнитной томографии низкого разрешения (sLORETA, standardized low resolution brain electromagnetic tomography) способно повысить пространственное разрешение стандартной ЭЭГ [14, 15]. Ранее sLORETA успешно применяли для оценки мозговой активности при изучении нейродегенеративных заболеваний [16–18]. Однако исследования с использованием sLORETA, проведенные у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, единичны [19]. Между тем технические преимущества алгоритмов sLORETA могут быть полезны для получения информации

об областях мозга, активируемых в результате применения когнитивного тренинга, а также его эффективности.

Целью настоящей работы явилась оценка изменений плотности источников тета-активности с помощью стандартизированной электромагнитной томографии низкого разрешения (sLORETA) у пациентов, которые прошли курс мультизадачного когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде КШ.

Материалы и методы

Пациенты

Для участия в настоящем исследовании были отобраны 30 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесшие первичное плановое КШ (таблица). Критерии исключения: инсульт в анамнезе, эпилепсия, черепно-мозговая травма, сумма баллов по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) ≤ 18 (из 30), по шкала оценки депрессии Бека (BDI-II) ≥ 8 (из 31), а также декомпенсированные сопутствующие заболевания. Все больные, включенные в исследование, подписали форму добровольного информированного согласия после

Клинические и анамнестические показатели пациентов, перенесших КШ, которым проводили курс мультизадачного когнитивного тренинга

Clinical and anamnestic parameters of patients who underwent CABG and received a course of multitask cognitive training

Показатель / Parameter	Пациенты / Patients (n = 30)
Возраст, лет / Age, years, Me [25; 75]	68,5 [63,0; 73,0]
Образование, лет / Education, years, Me [25; 75]	11 [10; 15]
MoCA, баллы / MoCA, scores, Me [25; 75]	24 [24; 27]
BDI-II, баллы / BDI-II, score, Me [25; 75]	4 [2; 4]
ФК стенокардии / Angina FC, n (%)	
I–II	22 (73,3)
III	8 (26,7)
ФК ХСН по NYHA / NYHA FC, n (%)	
I–II	29 (96,7)
III	1 (3,3)
ФВ ЛЖ / LV EF, %, Me [25; 75]	64 [62; 65]
Стенозы сонных артерий / Carotid artery stenoses $\leq 50\%$, n (%)	15 (50)
СД 2-го типа или нарушение толерантности к углеводам / Type 2 DM or impaired glucose tolerance, n (%)	9 (30)
Длительность ИК, мин / CPB duration, min, Me [25; 75]	81 [65; 96]

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.

Note: CPB – cardiopulmonary bypass; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; LV EF – left ventricular ejection fraction; MoCA – The Montreal Cognitive Assessment; NYHA – New-York Heart Association.

подробного объяснения его целей и процедур. Пациентам проведено клинико-инструментальное и неврологическое обследование, включавшее скрининговую оценку базового когнитивного статуса и выраженность депрессивной симптоматики. Клиницисты, проводившие обследования, не были осведомлены об участии пациентов в исследовании, которое проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в пересмотре 2013 г. и было одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

Оперативное вмешательство

Первичное плановое КШ проведено с применением искусственного кровообращения на непугающем кровотоке с нормотермией и стандартными процедурами эндотрахеальной анестезии и инфузии. Оксигенация коры головного мозга (rSO₂) контролировалась (INVOS-3100) в течение всего периода операции, ее показатели не отклонялись от нормы. Послеоперационный период КШ у всех пациентов протекал стандартно, без значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Все участники исследования выписаны на 11–12-е сут после вмешательства.

Когнитивный тренинг

Через 3–4 дня после КШ для всех пациентов проводили ежедневные сессии когнитивного тренинга – в первой половине дня в условиях специализированного шумоизолированного помещения. Продолжительность тренирующей сессии варьировала от 5 мин в 1-й день и достигала 20 мин к 6–7-му дню тренинга. Перед началом тренинга каждый больной получал подробную инструкцию от тренирующего специалиста. Когнитивный тренинг состоял из моторной задачи в виде нажатия клавиши на клавиатуре компьютера в ответ на появляющийся на экране объект и трех последовательно сменяющих друг друга когнитивных задач (обратный счет, вербальная беглость и придумывание способов необычного использования обычного предмета – кирпича, линейки, газеты). Задача обратного счета состояла в последовательном отнимании от числа 100 числа 7, задание на вербальную беглость подразумевало называние предметов на определенную букву, например «С». Для задач на вербальную беглость и придумывания способов необычного использования обычного предмета при каждом новом сеансе тренинга использовались новая буква или предмет. Проведение сеанса когнитивного тренинга могло быть прервано в любой момент по желанию пациента.

ЭЭГ-исследование и анализ sLORETA

Регистрация монополярной ЭЭГ осуществлялась в состоянии покоя в положении сидя с закры-

тыми глазами с использованием усилителя Neuvo SynAmps2 (Compumedics, США) в 62 отведениях модифицированной системы 10–10 в условиях свето- и шумоизолированной комнаты. Для анализа отбирали эпохи ЭЭГ длительностью 2000 мс, которые первоначально подвергались визуальному анализу с удалением мышечной или другой артефактной активности. Для дальнейшей обработки использовали 30 безартефактных эпох. Нейрофизиологические методы, применяемые в настоящем исследовании, описаны ранее [19, 20]. Проанализирована только тета-активность (3–7 Гц) вследствие большого количества возможных комбинаций нейронных областей и частотных диапазонов ЭЭГ. Ранее значимость фоновой тета-активности показана в исследованиях, связанных с когнитивными расстройствами различного генеза [16, 18]. Также продемонстрировано, что тета-активность ЭЭГ служит чувствительным индикатором периоперационного повреждения головного мозга [21].

Расчет диапазона выполнен автоматически в программе Scan 4.5 (Compumedics, США) на основании среднего показателя частоты наибольшего значения спектральной мощности в α -диапазоне, которая составила 9,5 Гц. Предобработка данных для количественного анализа ЭЭГ покоя осуществлена с использованием программных алгоритмов EEGLab, разработанного на основе MATLAB (MathWorks, США). Далее с помощью sLORETA рассчитывали динамический кросс-спектр и для каждого из 6 239 вокселей – плотность источников тока в анализируемом частотном диапазоне. Статистический анализ показателей плотности источников тока проводили с помощью метода статистического непараметрического картирования (statistical non-parametrical mapping) с использованием 5 000 рандомизаций в пакете sLORETA. Рассчитан контраст плотности источников тока перед КШ и после окончания мультизадачного когнитивного тренинга.

Результаты

При анализе самоотчетов участников исследования выявлена приемлемая субъективная трудность одновременного выполнения моторной задачи и любого из трех когнитивных заданий. Среднее количество тренировок составило 5,2. Среднее время сеанса тренинга – 15,4 мин в конце курса.

Согласно данным sLORETA, при расчете контраста плотности источников тета-активности перед КШ и после окончания мультизадачного когнитивного тренинга установлены достоверные различия показателей тета-активности. Плотность источников тока тета-ритма была меньше до КШ по сравнению с данными, полученными в раннем послеоперационном периоде, после завершения тренинга ($t < -3,89$; $p < 0,002$) с локализацией наи-

более сильных различий в полях Бродмана 7, 19 и 31, относящихся к структурам парието-окципитальных долей головного мозга, кунеуса и прекунеуса (рисунки).

Обсуждение

Увеличение плотности источников медленной активности (дельта- и тета-) обнаружено ранее в работе [22], посвященной изучению мозговых корреляты когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. В другом исследовании, включавшем оценку фоновой активности коры у пациентов с депрессией [23], также обнаружено увеличение тета-ритма в ЭЭГ покоя, которое, по мнению авторов, свидетельствует о нейрональной дисфункции и функциональном разобщении коры и подкорковых регионов [24]. Таким образом, несмотря на проведение мультизадачного когнитивного тренинга, у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, на момент выписки из стационара наблюдаются признаки ишемического повреждения головного мозга.

Известно, что структуры парието-окципитальных долей головного мозга, кунеуса и прекунеуса, в которых наблюдалось увеличение тета-активности у пациентов, прошедших тренинг, относятся к задним узлам дефолт-системы мозга, которые в наибольшей степени подвержены патологическим изменениям при старении [25, 26]. Установлено, что дефолт-система играет важную роль в процессах восприятия и обеспечении регуляции внимания, поэтому согласованность в работе узлов сети покоя мозга необходима для успешного взаимодействия организма с внешней средой: переключения внимания от одной когнитивной деятельности к другой, а увеличение медленноволновой тета-активности может быть интерпретировано как разобщение связей между отделами дефолт-системы, что может повлиять на обработку информации внутри сети [27, 28]. Стоит также отметить, что структуры задних узлов более подвержены нарушению функциональной связанности и накоплению бета-амилои-

да при нейродегенерации, так как являются важной транзитной областью между гиппокампом и поясной корой, активно вовлеченных в когнитивные процессы [29, 30]. Согласно результатам недавнего исследования, у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдалось уменьшение функциональной связанности в верхней париетальной области головного мозга и нарушение связей сети покоя, включая кору угловой и задней поясной извилин, что положительно коррелировало с повышенной концентрацией маркеров системного воспаления как предиктора послеоперационных когнитивных нарушений [31]. Кроме того, структуры парието-окципитальных долей мозга и прекунеуса могут быть наиболее чувствительны к нарушению церебральной перфузии при кардиохирургическом вмешательстве, что обусловлено их расположением в зоне «водораздела» между двумя крупными мозговыми артериями [26].

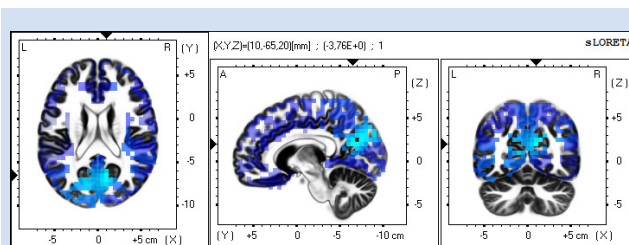
Таким образом, результаты нашего исследования позволили уточнить локализацию патологических изменений в головном мозге, связанных с кардиохирургическим вмешательством у пациентов, прошедших выбранный вариант мультизадачного когнитивного тренинга. Следует отметить, что мультизадачный когнитивный тренинг, состоящий из простой моторной задачи в сочетании с когнитивными заданиями, имеет недостаточную эффективность. Другой вероятной причиной неуспеха этого вида тренинга может быть недостаточная продолжительность тренирующего воздействия, которое необходимо продолжить и после выписки пациента из стационара. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы ответить на эти вопросы.

Заключение

Результаты настоящего исследования могут быть полезны для лучшего понимания патогенетических механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений после кардиохирургических вмешательств, а также могут предложить возможный диагностический инструментарий для оценки когнитивной дисфункции у таких пациентов. Данные анализа sLORETA могут быть интегрированы в разрабатываемые в настоящее время диагностические алгоритмы для обеспечения надежной оценки когнитивных нарушений у больных сердечно-сосудистой патологией и прогнозирования эффективности методов когнитивного восстановления.

Конфликт интересов

И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Куприянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Д. Сырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Соснина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов.



Различия в плотности источников тока после проведения тренинга по сравнению с предоперационными данными. Синий цвет обозначает отрицательные значения T-критерия (индикаторы ниже в предоперационном, чем в послеоперационном периоде КИТ)

Differences in the density of current sources after multitasking cognitive training as compared to preoperative data. Blue color denotes negative T-test values (scores are lower before surgery than after training)

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки

и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Тарасова Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Куприянова Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

Сырова Ирина Даниловна, кандидат медицинских наук врач-невролог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4339-8680

Соснина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Вклад авторов в статью

ТИВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, написание и корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДС – получение и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СИД – получение и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САС – получение и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТОА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Tarasova Irina V., M.D., Ph. D, Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Kupriyanova Darya S., junior research fellow at the at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

Syrova Irina D., M.D., Ph.D, neurologist, researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4339-8680

Sosnina Anastasia S., M.D., Ph.D, cardiologist, researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Trubnikova Olga A., M.D., Ph.D, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Author Contribution Statement

TIV – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KDS – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SID – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAS – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TOA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gerstenecker A., Norling A.M., Jacob A., Lazar R.M. Silent brain infarction, delirium, and cognition in three invasive cardiovascular procedures: a systematic review. *Neuropsychol Rev.* 2023;33(2):474-491. doi: 10.1007/s11065-022-09548-1.
2. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(2):101-111. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111
3. Evered L., Atkins K., Silbert B., Scott D.A. Acute peri-operative neurocognitive disorders: a narrative review. *Anaesthesia.* 2022 ;77(Suppl 1):34-42. doi: 10.1111/anae.15613.
4. Liu J., Huang K., Zhu B., Zhou B., Ahmad Harb A.K., Liu L., Wu X. Neuropsychological Tests in Post-operative Cognitive Dysfunction: Methods and Applications. *Front Psychol.* 2021;12:684307. doi: 10.3389/fpsyg.2021.684307.
5. Urits I., Orhurhu V., Jones M., Hoyt D., Seats A., Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(6):439-447. doi: 10.5152/TJAR.2019.75299.
6. Rots M.L., Fassaert L.M.M., Kappelle L.J., de Groot M.C.H., Haitjema S., Bonati L.H., van Klei W.A., de Borst G.J. Intra-Operative Hypotension is a Risk Factor for Post-operative Silent Brain Ischaemia in Patients With Pre-operative Hypertension Undergoing Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(4):526-534. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.01.007.
7. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А. Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 2(26):93-101. doi: 10.31684/25418475_2022_2_93.
8. Butz M., El Shazly J., Sammer G., Tschernatsch M., Kastaun S., Yenigün M., Braun T., Kaps M., Böning A., Puvogel U., Bachmann G., Mengden T., Schönborg M., Gerriets T., Juenemann M. Decreasing postoperative cognitive deficits after heart surgery: protocol for a randomized controlled trial on cognitive training. *Trials.* 2019;20(1):733. doi: 10.1186/s13063-019-3799-0.
9. Greaves D., Psaltis P. J., Lampit A., Davis D. H. J., Smith A. E., Bourke A., Worthington M. G., Valenzuela M. J., Keage H. A. D. (2020). Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(2):e034551. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034551.
10. Ishizawa Y. Does Preoperative Cognitive Optimization Improve Postoperative Outcomes in the Elderly? *J Clin Med.* 2022;11(2):445. doi: 10.3390/jcm11020445.
11. Syrova I., Tarasova I., Trubnikova O., Kupriyanova D., Sosnina A., Temnikova T., Barbarash O. A multitask approach to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled study. *Journal of Xiangya Medicine.* 2023;8:2. doi:10.21037/jxym-22-37.
12. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A comparison of two multi-tasking approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. *Biomedicines.* 2023;11(10):2823. doi: 10.3390/biomedicines11102823.
13. Vecchio F., Miraglia F., Alù F., Judica E., Cotelli M., Pellicciari M.C., Rossini P.M. Human brain networks in physiological and pathological aging: reproducibility of electroencephalogram graph theoretical analysis in cortical connectivity. *Brain Connect.* 2022;12(1):41-51. doi: 10.1089/brain.2020.0824.
14. Pascual-Marqui R.D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24 Suppl D:5-12.
15. Приводнова, Е.Ю., Вольф Н.В. Решение образных креативных задач изменяет фоновую ЭЭГ покоя у пожилых людей (пилотное исследование). *Физиология человека.* 2021; 47(5): 28-36. doi: 10.31857/S0131164621020120.
16. Nardone R., Sebastianelli L., Versace V., Saltuari L., Lochner P., Frey V., Golaszewski S., Brigo F., Trinka E., Höller Y. Usefulness of EEG Techniques in Distinguishing Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Dis Markers.* 2018;2018:6581490. doi: 10.1155/2018/6581490.
17. Уразгильдеева Г.Р., Пономарева Н.В., Колесникова Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Новые возможности использования когнитивных вызванных потенциалов высокого разрешения в оценке прогрессирования болезни Гентингтона. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2022; 2: 205-2081. doi: 10.24412/2226-079X-2022-12468
18. Leviashvili S., Ezra Y., Droby A., Ding H., Groppa S., Mirelman A., Muthuraman M., Maidan I. EEG-Based Mapping of Resting-State Functional Brain Networks in Patients with Parkinson's Disease. *Biomimetics (Basel).* 2022;7(4):231. doi: 10.3390/biomimetics7040231.
19. Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Соснина А.С., Тен С.Б., Шестернин В.Г., Барбараш О.Л. Анализ распределения плотности источников тока (sLORETA) у пациентов после когнитивной реабилитации с применением двойной задачи в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022; 11(S4): 65-74. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-65-74.
20. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(2):12-20. doi: 10.18699/SSMJ20210202.
21. Tarasova I., Trubnikova O., Kupriyanova D.S., Maleva O., Syrova I., Kukhareva I., Sosnina A., Tarasov R., Barbarash O. Cognitive functions and patterns of brain activity in patients after simultaneous coronary and carotid artery revascularization. *Front Hum Neurosci.* 2023;17:996359. doi: 10.3389/fnhum.2023.996359.
22. Mostile G., Giuliano L., Monastero R., Luca A., Cicero C.E., Donzuso G., Dibilio V., Baschi R., Terranova R., Restivo V., Sofia V., Zappia M., Nicoletti A. Electrocortical networks in Parkinson's disease patients with Mild Cognitive Impairment. The PaCoS study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:156-162. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.027
23. Ray K.L., Griffin N.R., Shumake J., Alario A., Allen J.J.B., Beevers C.G., Schnyer D.M. Altered electroencephalography resting state network coherence in remitted MDD. *Brain Res.* 2023;1806:148282. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148282.
24. Torres-Simón L., Doval S., Nebreda A., Llinas S.J., Marsh E.B., Maestú F. Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103040. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103040.
25. Martinez Villar G., Daneault V., Martineau-Dussault M.È., Baril A.A., Gagnon K., Lafond C., Gilbert D., Thompson C., Marchi N.A., Lina J.M., Montplaisir J., Carrier J., Gosselin N., André C. Altered resting-state functional connectivity patterns in late middle-aged and older adults with obstructive sleep apnea. *Front Neurol.* 2023;14:1215882. doi: 10.3389/fneur.2023.1215882.

26. Utevsky A.V., Smith D.V., Huettel S.A. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci.* 2014;34(3):932-40. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014. Erratum in: *J Neurosci.* 2016;36(47):12066-12068.

27. Stankova E.P., Shepovalnikov A.N. Functional connectivity of cortical fields at rest as a mechanism of brain preparation to purposeful activity. *Human physiology.* 2018; 44:609-616. doi:10.1134/S0362119718060129

28. González-López M., Gonzalez-Moreira E., Areces-González A., Paz-Linares D., Fernández T. Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline. *Front Neurol.* 2022;13:1009574. doi: 10.3389/fneur.2022.1009574.

29. Hodgetts C.J., Shine J.P., Williams H., Postans M., Sims R., Williams J., Lawrence A.D., Graham K.S. Increased

posterior default mode network activity and structural connectivity in young adult APOE-ε4 carriers: a multimodal imaging investigation. *Neurobiol Aging.* 2019;73:82-91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.026.

30. Wang J., Liu J., Wang Z., Sun P., Li K., Liang P. Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY).* 2019;11(20):9147-9166. doi: 10.18632/aging.102380.

31. Zhu Y., Zhou M., Jia X., Zhang W., Shi Y., Bai S., Rampes S., Vizcaychipi M.P., Wu C., Wang K., Ma D., Yang Q., Wang L. Inflammation Disrupts the Brain Network of Executive Function after Cardiac Surgery. *Ann Surg.* 2023;277(3):e689-e698. doi: 10.1097/SLA.0000000000005041.

REFERENCES

1. Gerstenecker A., Norling A.M., Jacob A., Lazar R.M. Silent brain infarction, delirium, and cognition in three invasive cardiovascular procedures: a systematic review. *Neuropsychol Rev.* 2023;33(2):474-491. doi: 10.1007/s11065-022-09548-1.

2. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Barbarash O.L. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(2):101-111. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111 (In Russian)

3. Evered L., Atkins K., Silbert B., Scott D.A. Acute peri-operative neurocognitive disorders: a narrative review. *Anaesthesia.* 2022 ;77(Suppl 1):34-42. doi: 10.1111/anae.15613.

4. Liu J., Huang K., Zhu B., Zhou B., Ahmad Harb A.K., Liu L., Wu X. Neuropsychological Tests in Post-operative Cognitive Dysfunction: Methods and Applications. *Front Psychol.* 2021;12:684307. doi: 10.3389/fpsyg.2021.684307.

5. Urits I., Orhurhu V., Jones M., Hoyt D., Seats A., Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(6):439-447. doi: 10.5152/TJAR.2019.75299.

6. Rots M.L., Fassaert L.M.M., Kappelle L.J., de Groot M.C.H., Haitjema S., Bonati L.H., van Klei W.A., de Borst G.J. Intra-Operative Hypotension is a Risk Factor for Post-operative Silent Brain Ischaemia in Patients With Pre-operative Hypertension Undergoing Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(4):526-534. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.01.007.

7. Neumark M. I., Shmelev V. V., Rakhmonov A. A., Titova Z. A. Prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 26(2): 93–101. doi: 10.31684/25418475_2022_2_93. (In Russian)

8. Butz M., El Shazly J., Sammer G., Tschernatsch M., Kastaun S., Yenigün M., Braun T., Kaps M., Böning A., Puvogel U., Bachmann G., Mengden T., Schönbürg M., Gerriets T., Juenemann M. Decreasing postoperative cognitive deficits after heart surgery: protocol for a randomized controlled trial on cognitive training. *Trials.* 2019;20(1):733. doi: 10.1186/s13063-019-3799-0.

9. Greaves, D., Psaltis P. J., Lampit A., Davis D. H. J., Smith A. E., Bourke A., Worthington M. G., Valenzuela M. J., Keage H. A. D. (2020). Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(2):e034551. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034551.

10. Ishizawa Y. Does Preoperative Cognitive Optimization Improve Postoperative Outcomes in the Elderly? *J Clin Med.* 2022;11(2):445. doi: 10.3390/jcm11020445.

11. Syrova I., Tarasova I., Trubnikova O., Kupriyanova D., Sosnina A., Temnikova T., Barbarash O. A multitask approach

to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled study. *Journal of Xiangya Medicine.* 2023;8:2. doi:10.21037/jxym-22-37.

12. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A comparison of two multi-tasking approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. *Biomedicines.* 2023;11(10):2823. doi: 10.3390/biomedicines11102823.

13. Vecchio F., Miraglia F., Alù F., Judica E., Cotelli M., Pellicciari M.C., Rossini P.M. Human brain networks in physiological and pathological aging: reproducibility of electroencephalogram graph theoretical analysis in cortical connectivity. *Brain Connect.* 2022;12(1):41-51. doi: 10.1089/brain.2020.0824.

14. Pascual-Marqui R.D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24 Suppl D:5-12.

15. Privodnova EY, Volf NV. Figural Creative Task Sculpts the Baseline Resting-State EEG in Older Adults: A Pilot Study. *Human Physiology.* 2021; 47(5): 28-36. doi: 10.31857/S0131164621020120. (In Russian)

16. Nardone R., Sebastianelli L., Versace V., Saltuari L., Lochner P., Frey V., Golaszewski S., Brigo F., Trinka E., Höller Y. Usefulness of EEG Techniques in Distinguishing Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Dis Markers.* 2018;2018:6581490. doi: 10.1155/2018/6581490.

17. Urazgil'deeva G.R., Ponomareva N.V., Kolesnikova E.P., Abramychcheva N.Ju., Kljushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Novye vozmozhnosti ispol'zovanija kognitivnyh vyzvannyh potencialov vysokogo razreshenija v ocenke progressirovaniya bolezni Gentingtona. *Bjulleten' Nacional'nogo obshhestva po izucheniju bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij.* 2022; 2: 205-2081. doi: 10.24412/2226-079X-2022-12468 (In Russian)

18. Leviashvili S., Ezra Y., Droby A., Ding H., Groppa S., Mirelman A., Muthuraman M., Maidan I. EEG-Based Mapping of Resting-State Functional Brain Networks in Patients with Parkinson's Disease. *Biomimetics (Basel).* 2022;7(4):231. doi: 10.3390/biomimetics7040231.

19. Tarasova I.V., Kupriyanova D.S., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Sosnina A.S., Ten S.B., Shesternin V.G., Barbarash O.L. Current source density (sLORETA) in patients undergoing cognitive rehabilitation using dual task in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4S):65-74. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-65-74. (In Russian)

20. Tarasova I.V., Volf N.V., Kupriyanova D.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. Changes in event-related

synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiosurgical patients with postoperative cognitive dysfunction. Сибирский научный медицинский журнал. 2021;41(2):12-20. (In Russian)

21. Tarasova I., Trubnikova O., Kupriyanova D.S., Maleva O., Syrova I., Kukhareva I., Sosnina A., Tarasov R., Barbarash O. Cognitive functions and patterns of brain activity in patients after simultaneous coronary and carotid artery revascularization. Front Hum Neurosci. 2023;17:996359. doi: 10.3389/fnhum.2023.996359.

22. Mostile G., Giuliano L., Monastero R., Luca A., Cicero C.E., Donzuso G., Dibilio V., Baschi R., Terranova R., Restivo V., Sofia V., Zappia M., Nicoletti A. Electro cortical networks in Parkinson's disease patients with Mild Cognitive Impairment. The PaCoS study. Parkinsonism Relat Disord. 2019;64:156-162. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.027

23. Ray K.L., Griffin N.R., Shumake J., Alario A., Allen J.J.B., Beevers C.G., Schnyer D.M. Altered electroencephalography resting state network coherence in remitted MDD. Brain Res. 2023;1806:148282. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148282.

24. Torres-Simón L., Doval S., Nebreda A., Llinas S.J., Marsh E.B., Maestú F. Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review. Neuroimage Clin. 2022;35:103040. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103040.

25. Martinez Villar G., Daneault V., Martineau-Dussault M.É., Baril A.A., Gagnon K., Lafond C., Gilbert D., Thompson C., Marchi N.A., Lina J.M., Montplaisir J., Carrier J., Gosselin N., André C. Altered resting-state functional connectivity patterns in late middle-aged and older adults with obstructive

sleep apnea. Front Neurol. 2023;14:1215882. doi: 10.3389/fneur.2023.1215882.

26. Utevsky A.V., Smith D.V., Huettel S.A. Precuneus is a functional core of the default-mode network. J Neurosci. 2014;34(3):932-40. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014. Erratum in: J Neurosci. 2016;36(47):12066-12068.

27. Stankova E.P., Shepovnikov A.N. Functional connectivity of cortical fields at rest as a mechanism of brain preparation to purposeful activity. Human physiology. 2018; 44:609–616. doi:10.1134/S0362119718060129

28. González-López M., Gonzalez-Moreira E., Areces-González A., Paz-Linares D., Fernández T. Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline. Front Neurol. 2022;13:1009574. doi: 10.3389/fneur.2022.1009574.

29. Hodgetts C.J., Shine J.P., Williams H., Postans M., Sims R., Williams J., Lawrence A.D., Graham K.S. Increased posterior default mode network activity and structural connectivity in young adult APOE-ε4 carriers: a multimodal imaging investigation. Neurobiol Aging. 2019;73:82-91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.026.

30. Wang J., Liu J., Wang Z., Sun P., Li K., Liang P. Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. Aging (Albany NY). 2019;11(20):9147-9166. doi: 10.18632/aging.102380.

31. Zhu Y., Zhou M., Jia X., Zhang W., Shi Y., Bai S., Rampes S., Vizcaychipi M.P., Wu C., Wang K., Ma D., Yang Q., Wang L. Inflammation Disrupts the Brain Network of Executive Function after Cardiac Surgery. Ann Surg. 2023;277(3):e689-e698. doi: 10.1097/SLA.0000000000005041.

Для цитирования: Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Сырова И.Д., Соснина А.С., Трубникова О.А. Изменения плотности источников тета-активности у кардиохирургических пациентов после мультизадачного когнитивного тренинга. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 44-52. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-44-52

To cite: Tarasova I.V., Kupriyanova D.S., Syrova I.D., Sosnina A.S., Trubnikova O.A. The density of theta current sources changes in cardiac surgery patients after multi-tasking cognitive training. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 44-52. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-44-52



УДК 616-025

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-53-64

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНОЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНСУЛЬТА (ФМРТ – ЭЭГ-ИССЛЕДОВАНИЕ)

К.Г. Мажирина¹, Н.А. Хрущева¹, А.А. Савелов³, А.В. Шурунова², К.В. Калгин¹, М.Б. Штарк¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ул. Тимакова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630060; ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

- Интерактивная терапия (стимуляция) мозга обладает значительным потенциалом, в частности в случае включения не только медицинских, но и нейрофизиологических и психологических модальностей. Только при комплексном подходе возможны наиболее полная реадaptация к измененным условиям существования и снижение процента инвалидизации постинсультных больных.

Цель

Статья посвящена психологическому сопровождению нейрореабилитации пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Интерактивная терапия (стимуляция) мозга – новое поколение нейробиоуправления, характеризующееся радикальной сменой мишеней когнитивного (приспособительного, волевого) влияния. Ими становятся конкретные церебральные структуры и нейросети, реконструкция которых приводит к восстановлению физиологических функций и поведенческим (психологическим) метаморфозам.

Материалы и методы

В исследование приняли участие 18 пациентов с диагнозом «ишемический инсульт с гемипарезом не более 2 баллов в кисти» (ранний восстановительный период). Все больные получали восстановительное лечение в клинике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины. Программа реабилитации пациентов из основной группы (n = 11) дополнена курсом интерактивной стимуляции мозга в МР-томографе. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) в контуре биоуправления использует в качестве обратной связи естественный внутрисосудистый трассер-зависящий от уровня оксигенации крови сигнал (blood oxygenation level dependent, BOLD). Таким образом, субъект включается в контур «интерактивного мозга», обучаясь модулировать и модифицировать свои церебральные сети, создавая новые или «пробуждая» предсуществующие с целью усовершенствовать (или реформировать) свои ментальные, сенсорные и/или двигательные функции. Испытуемый, погруженный на довольно продолжительное время в томограф с целью обучения новым репаративным навыкам, остро нуждается в постоянной (устойчивой) психологической поддержке на всех этапах нейрореабилитационной программы.

Результаты

Курс интерактивной терапии способствовал кардинальному улучшению моторных функций, уверенности в движениях, увеличению работоспособности. Также установлено, что результатом перенесенного инсульта является глубокая трансформация внутриличностных отношений больных. Потенциал реабилитационных мероприятий значительно увеличивается в случае включения не только медицинских, но и нейрофизиологических и психологических модальностей. Динамика обучения в терминах фМРТ-картирования должна быть успешно синхронизирована с кинетикой психологических метрик и шкал успеха, влияние которых, как правило, остается за рамками клинических исследований.

Для корреспонденции: Ксения Геннадьевна Мажирина, ksyh@mail.ru; адрес: ул. Тимакова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630060

Corresponding author: Ksenia G. Mazhirina, ksyh@mail.ru; address: 2, Timakova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630060

Заключение	Работа выполнена в русле поиска самореферентного психологического сопровождения, оптимизирующего восстановительный процесс, изучения временного и пространственного соответствия интерактивной динамики фМРТ и конкретной клинической симптоматики.
Ключевые слова	Интерактивная стимуляция (терапия) мозга • Нейрореабилитация • Нейро-биоуправление • Инсульт • Психодиагностика • Когнитивно-поведенческий подход

Поступила в редакцию: 10.08.2023; поступила после доработки: 25.09.2023; принята к печати: 15.10.2023

**TOWARDS PSYCHOLOGICAL SUPPORT IN INTERACTIVE STROKE
REHABILITATION THERAPY (EEG-FMRI STUDY)**

K.G. Mazhirina¹, N.A. Khrushcheva¹, A.A. Savelov³, A.V. Shurunova², K.V. Kalgin¹, M.B. Stark¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, 2, Timakova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630060; ² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State University”, 2, Pirogova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³ Federal State Budgetary Institution of Science “International Tomography Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

- Interactive therapy (stimulation) of the brain has a significant potential, especially if it includes not only medical, but neurophysiological and psychological modalities. An integrated approach is required to provide complete readaptation to new life conditions and to decrease the percentage of disabilities in post-stroke patients.

Aim	The article is devoted to the psychological support in neurorehabilitation of patients with acute disorders of cerebral circulation. Interactive therapy (stimulation) of the brain is a new generation of neurofeedback characterized by a radical change in the “targets” of cognitive (adaptive, volitional) influence. These targets are specific cerebral structures and neural networks, the reconstruction of which leads to the restoration of physiological functions and behavioral (psychological) metamorphoses.
Methods	The study involved 18 patients diagnosed with ischemic stroke with hemiparesis of 2 points in the hand (early recovery period). All patients received rehabilitation treatment at the clinic of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine. The rehabilitation program for patients from the main group (n = 11) was supplemented with a course of interactive brain stimulation in an MRI scanner. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) in the biofeedback contour uses a natural intravascular tracer, a blood oxygen level dependent (BOLD) signal, as feedback. Thus, the subject included into an “interactive brain” circuit is learning to modulate and modify his cerebral networks creating the new ones, or “awakening” pre-existing ones in order to improve (or reform) his mental, sensory and/or motor functions. The subject being placed in a tomograph for a long time to learn new reparative skills is in a significant need of constant (sustainable) psychological support at all stages of the neurorehabilitation.
Results	A course of interactive therapy contributed to a radical improvement in motor functions, confidence in movements, and an increase in working capacity. The analysis of fMRI data over time showed that activation of the accessory motor cortex and cerebellum on the ipsilateral side at the beginning is replaced by bilateral expansion of activity zones in the cerebellum and premotor cortex by the end of the course of interactive therapy. It also was established that the result of a stroke is a deep transformation of the intrapersonal relationships of patients. At the same time, rehabilitation has significant potential, especially if it includes not only medical, but also neurophysiological and psychological modalities. The dynamics of learning in terms of fMRI mapping should be successfully synchronized with the kinetics of psychological metrics and success scales, the influence of which, as a rule, remains beyond the scope of clinical studies.

Conclusion

Conclusion. This study was carried out in line with the search for a self-referential psychological accompaniment that optimizes the recovery, the study of temporal and spatial correspondence between the interactive dynamics of fMRI and specific clinical symptoms.

Keywords

Interactive stimulation (therapy) of the brain • Neurorehabilitation • Neurofeedback • Stroke • Psychodiagnostics • Cognitive-behavioral approach

Received: 10.08.2023; received in revised form: 25.09.2023; accepted: 15.10.2023

Список сокращений

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография ЭЭГ – электроэнцефалография

Введение

Актуальность работы определяется широкой распространенностью цереброваскулярной патологии, а также ростом числа инвалидизирующих последствий инсульта в России и мире. Цереброваскулярная патология приводит к изменению физического, социального и психологического состояния пациента, снижению качества жизни, неблагоприятному реабилитационному прогнозу [1, 2]. Примерно 40% инсультов влекут нарушения высших психических функций (в том числе речи), которые, как правило, сочетаются с дезорганизацией движений, что в большинстве случаев приводит к инвалидизации [3–5]. Расстройства в эмоционально-волевой сфере у таких пациентов выражаются в обостренной возбудимости, тревоге, раздражительности, вспыльчивости, бессоннице. В личностном плане значительно меняются самооценка, характер и стратегии поведения, психологические установки, отношения с окружающими – снижается интенсивность социальных контактов. Неопределенность и неясность будущего являются одной из ключевых характеристик переживаний человека, узнавшего о постигшем его недуге. Присоединяется общий для всех постинсультных пациентов симптом – психической астенизации, выражающейся в повышенной утомляемости, истощаемости, дневной сонливости, ослаблении внимания и памяти. Иногда развиваются подавленность, безразличие, реакции страха повторения приступа. Все вышеперечисленное выступает в роли самостоятельных психогенных факторов. Таким образом, медико-психологический аспект проблемы сопровождения цереброваскулярных заболеваний состоит в том, что последствия перенесенного инсульта существенно меняют внутриличностные отношения больных, необходима реадaptация к измененным условиям существования, сопровождающимся ограничением физиологических функций.

Наиболее отчетливая положительная динамика когнитивных и эмоционально-волевых функций, как и восстановление нарушенных функций мозга, наблюдаются в первые 3–6 мес., что следует учитывать при разработке стратегий реабилитации для

повышения скорости выздоровления и качества жизни выживших после инсульта [5, 6]. Согласно современным исследованиям, реконструкция и компенсация функций поврежденных структур центральной нервной системы после инсульта служат результатом процесса нейрональной пластичности, связанного с реорганизацией функциональных нейронных сетей головного мозга [3, 7]. Проектирование и конструирование нейронных сетей являются трендом современных нейронаук и формулируют ряд требований к технологиям, способным развивать их совершенно новые парадигмы. Главными инструментами исследовательского анализа выступает триада, появившаяся в экспериментальной практике сравнительно недавно [8, 9]: адаптивная обратная связь (biofeedback technology), в контур которой встроено синергичное, управляемое волевым (когнитивным) способом сцепление функциональной магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалограммы (фМРТ – ЭЭГ) в режиме онлайн. Стимуляция активности и пластичности моторных областей коры мозга сегодня рассматривается в качестве важной составляющей нейрореабилитации пациентов, перенесших инсульт. Такую возможность предоставляет в частности интерактивная терапия (стимуляция) мозга (тренинг саморегуляции церебральных структур на основе нейробиоуправления) – неинвазивная технология, адресованная к собственным ресурсам участника. Суть ее состоит в том, что определенный вид активности мозга оценивается в численных показателях, которые демонстрируются пациенту в реальном времени в виде живых картинок или простых фигур, называемых метафорами. Каждый реципиент, помещенный в томограф, использует различные ментальные стратегии, концентрируя внимание, вызывая у себя воспоминания различного регистра и воображаемые образы, подавляя при этом либо, наоборот, стимулируя эмоции самого разнообразного свойства, чтобы изменить значения сигнала в нужном направлении. Именно в режиме интерактивной терапии пациент прикладывает усилия к изменению работы мозга и получает обратную связь, сигнализирующую об успешности своих попыток.

Было показано, что нейробиоуправление посредством фМРТ может быть эффективно для снижения моторного и когнитивного дефицита у пациентов с инсультом [10–12]. Тем не менее ограниченное количество клинических исследований не позволяет сделать уверенные выводы об эффективности этой технологии.

Необходимо отметить, что клинико-психологический эффект интерактивной терапии мозга заключается в принципиальном изменении взаимоотношений пациента и врача. Участник получает возможность видеть активность собственных церебральных структур на мониторе, находясь в томографе, волевым усилием управляет их состоянием и естественным образом становится активным субъектом восстановительного процесса, соучастником своей реституции. Это чувство усиленного контроля дает возможность получить дополнительные точки опоры внутри себя, повысить мотивацию к процессу реабилитации, смещая локус каузальности в сторону самодетерминации и повышая собственную компетентность и настойчивость в формировании навыков волевого управления физиологическими функциями и реабилитационным процессом. Однако исследования, включающие психологические аспекты нейробиоуправления, единичны. В имеющейся литературе можно выделить несколько основных категорий психологических феноменов, коррелирующих с результатами обучения, организованного с помощью указанных технологий. Первое – это переменные внимания, имеющие, несомненно, важное значение в процессе обучения саморегуляции; второе – мотивационные факторы и фон настроения, являющиеся умеренными предикторами успеха; и, наконец, третье – личностные факторы, демонстрирующие смешанные результаты [13]. Основываясь на этих данных можно отметить, что для оценки эффекта тренинга необходима систематическая психодиагностическая работа. Такой подход позволит определить четкие пороги оценки эффекта интерактивной терапии. Кроме того, необходимы качественные данные, чтобы понять, как психологические переменные влияют на участников на протяжении всего обучения. Это поможет разобраться в тонкостях психологических эффектов с течением времени, а также разработать меры вмешательства в интересах лиц, не отвечающих на лечение, тем самым повышая эффективность терапии.

Цель предлагаемого исследования состоит в анализе клинико-психологической и нейрофизиологической динамики при восстановительной терапии методом фМРТ – ЭЭГ и поиске психологических переменных, связанных с результатами обучения посредством технологии интерактивной терапии (стимуляции) мозга.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования пациенты, перенесшие инсульт, практиковались модулировать активность собственного мозга в реальном времени средствами фМРТ – ЭЭГ-картирования в контуре адаптивной обратной связи и выбирать наиболее эффективные когнитивные стратегии, которые помогали им поддерживать паттерны активации мозга, связанные с восстановлением движений. В текущем протоколе реабилитации инсульта мишенью биоуправления выбраны дополнительная моторная область и проекция руки в премоторной коре на стороне поражения.

В исследование включено 18 пациентов-правшей среднего возраста $57,8 \pm 8,7$ года (14 мужчин), с гемипарезом не более 2 баллов в кисти вследствие ишемического инсульта давностью не менее 3 нед. и не более 6 мес. (ранний восстановительный период) с оценкой когнитивного статуса по Монреальской шкале (MoCA) не ниже 26 баллов. Все пациенты получали восстановительное лечение в клинике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины. Программа реабилитации пациентов из основной группы ($n = 11$) дополнена курсом интерактивной стимуляции мозга в МР-томографе. Специфичность эффекта тренинга оценивалась путем установления связей между изменениями целевого нейрофизиологического показателя и клинико-психологических параметров. Исследование одобрено комиссией внутреннего экспертного контроля ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

фМРТ-исследования реализованы в Международном томографическом центре СО РАН на 3T МР-томографе Philips Ingenia (Philips, Нидерланды). Референсное анатомическое изображение получено методом T1 TFE с размером вокселя $1 \times 1 \times 1$ мм³. Основные T2* взвешенные изображения получены методом EPI FFE, TR/TE = 2 500/35 мс, размер вокселя $2,5 \times 2,5 \times 5$ мм³. Сессии фМРТ-нейробиоуправления сопровождалась параллельной записью ЭЭГ с помощью 128-канального энцефалографа Brain Products BrainAmp (Brain Products GmbH, Германия). Использовано программное обеспечение OpenNFT (<http://opennft.org>) для точной локализации региона интереса во вторичной моторной коре (преимущественно в сером веществе, поскольку гемодинамический ответ в белом веществе остается спорным вопросом) пораженного инсультом полушария, сохранения его координат от сессии к сессии, извлечения усредненного уровня сигнала из региона интереса с поправкой на глобальные тренды и движения головы и предъявления визуальной обратной связи на основе этих данных. Обратная связь предъявляется в виде результирующей шкалы прироста BOLD-сигнала и

подавления активности μ -диапазона (8–13 Гц) и β -диапазона (18–26 Гц) зон интереса.

Суммарно сессия интерактивной терапии мозга занимала порядка 35 мин. В начале первой сессии выявлялся регион интереса, далее – собственно нейробиоуправление: 16 циклов «работа – отдых», «работа – воображение движения с опорой на визуальную обратную связь» (рис. 1). В конце – трансферная сессия для проверки генерализации навыка.

Предварительная офлайн-обработка результатов и получение фМРТ-изображений реализованы с помощью программного комплекса Matlab и SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). В него входит согласование взаимного расположения кадров (устранение артефактов, связанных с движением), нормализация изображений к MNI-пространству («стандартный мозг»), сглаживание функцией Гаусса с изотропным ядром. Индивидуальные данные проанализированы методом общей линейной модели с использованием одностороннего t-критерия. На основе индивидуальных карт активации сконструированы групповые карты в предположении модели случайных эффектов ($p < 0,05$ с FDR- или FWE-поправкой) (аналогично другим нашим работам) [14].

Клиническое исследование проведено в начале и конце тренинга. Сила мышц оценена по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council (MRC), где 0 баллов – нет дви-

жений, 5 баллов – нормальная сила), а также с помощью кистевого динамометра (для мужчин норма более 45 кг, для женщин – более 31 кг). Также применены шкала Фугл-Майера для моторики руки (FM-UE) [15], тест Вох-n-Blocks, шкала инвалидизации Рэнкина и краткий опросник кинестетического и зрительного воображения (KVIQ-10) [16].

Математическая обработка клинических дан-

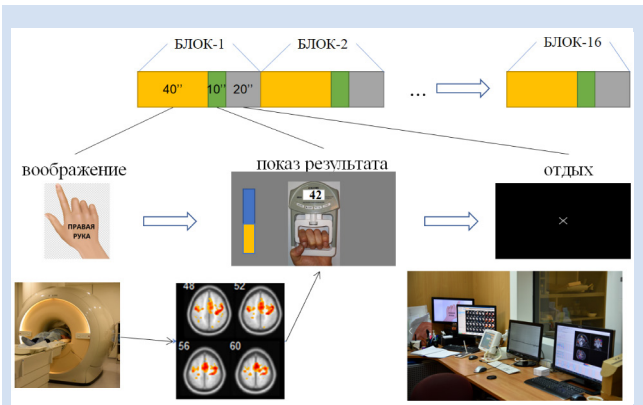


Рисунок 1. Дизайн эксперимента. Одна сессия с обратной связью состояла из 16 блоков. Каждый блок включал 40 секунд воображения, 10 секунд демонстрации обратной связи и 20 секунд отдыха. Правый нижний угол – рабочее место оператора: мониторинг сигнала обратной связи (рука), динамики BOLD-сигнала, ЭКГ, дыхания, мощности ритмов ЭЭГ

Figure 1. Study design. One session with feedback consisted of 16 blocks. Each block included 40 seconds of imagining, 10 seconds of feedback, and 20 seconds of resting. Right lower row - operator's workplace: monitoring the feedback signal (hand), dynamics of BOLD signal, ECG, respiration, EEG rhythms power

Таблица 1. Динамика клинических данных больных основной группы (n = 11) к концу курса			
Table 1. Changes in clinical data of patients of the main group (n = 11) by the end of the course			
Параметр / Indicator	Тест 1 / Test 1	Тест 2 / Test 2	p ¹
Шкала Рэнкина / Rankin scale, баллы / points	3 [3; 3]	2 [2; 2]	0,017
Шкала NIHSS / NIHSS, баллы / points	4 [3,0; 5,0]	3,0 [1,0; 3,0]	0,005
FM-UE, баллы / points*	47,5 [41,0; 53,5]	52,5 [45,3; 60,5]	0,005
CES-D, баллы / points	9,0 [5,8; 13,0]	5,0 [4,0; 7,5]	0,016
MRC _{прокс} , баллы / points *	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,8]	0,028
MRC _{дист} , баллы / points *	3,0 [3,0; 3,0]	4,0 [3,3; 4,0]	0,011
Динамометрия / KA / Dynamometry, кг/kg *	21,0 [14,4; 23,9]	27,6 [21,5; 28,8]	0,007
KA _{дин} / KA _{дин}	1,8 [1,5; 2,4]	1,5 [1,1; 1,8]	0,044
BBT, шт/мин* / Vox-n-Blocks, pieces/minute*	37,5 [21,3; 46,3]	49,5 [42,5; 55,5]	0,005
КАВВТ / КАВВТ	1,4 [1,1; 1,8]	1,4 [1,3; 1,5]	0,386
KVIQ vis, баллы / points	9,5 [8,0; 18,8]	20,0 [15,5; 22,8]	0,008
KVIQ kin, баллы / points	9,0 [5,0; 13,8]	20,0 [14,5; 25,0]	0,008

Примечание: для численных значений приведена медиана, в квадратных скобках указаны 25-й и 75-й перцентили; * значения для слабой руки; 1 – по W-критерию Уилкоксона; КАВВТ – коэффициент асимметрии BBT; KA_{дин} – коэффициент асимметрии динамометрии; BBT – тест Вох-n-Blocks; CES-D – шкала Центра эпидемиологических исследований депрессии; FM-UE – шкала Фугл-Майера для руки; KVIQ – опросник кинестетического (kin) и зрительного (vis) воображения; MRC_{дист} – сила в кисти по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council); MRC_{прокс} – сила дельтовидной мышцы по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council); NIHSS – шкала тяжести инсульта Национального института здоровья.

Note: * – for numerical values the median is given, the 25th and 75th percentiles are indicated in square brackets; * – values for a weak hand; 1 – according to the Wilcoxon W-test; CES-D - Center for epidemiologic Studies Depression Scale; FM-UE - Fugle-Meyer hand scale; KA_{дин} – coefficient of asymmetry of dynamometry; КАВВТ – asymmetry coefficient in Box-n-Blocks test; KVIQ - kinesthetic (kin) and visual (vis) imagination questionnaire; MRC_{prox} – deltoid muscle strength according to the Scale of the Medical Research Council (Medical Research Council); MRSdist – strength in the hand according to the Scale of the Medical Research Council (Medical Research Council); NIHSS - National Institutes of Health Stroke Severity Scale; BBT – “Box-n-Blocks” test.

ных проведена в программах Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США) с применением методов описательной статистики. Для характеристики групп вычислены медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили, средние величины (M), стандартное отклонение (σ) и средняя ошибка M (mm); сравнение групп осуществлено с помощью U-критерия Манна – Уитни или критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Для оценки динамики признаков внутри группы применен W-критерий Уилкоксона. Различия между группами признавали значимыми при $p < 0,05$.

Психометрические методы включали оценку текущего психоэмоционального статуса, степени развития осознанной саморегуляции и ее индивидуальных профилей, стратегий когнитивной регуляции эмоций, толерантность к неопределенности и жизнестойкости: Методика оценки толерантности к неопределенности (MAT-50), Опросник когнитивной регуляции эмоций (CERQ), Тест жизнестойкости (HS), Методика ССПМ В.И. Моросановой.

Результаты

Курс сессий фМРТ – ЭЭГ-нейробиоуправления способствовал значительному увеличению подвижности парализованных конечностей у части пациентов, улучшению чувства равновесия и координации движений без зрительного контроля; кардинальное улучшение моторных функций привело к уверенности в движениях, увеличило их работоспособность (табл. 1).

К концу реабилитационного курса в основной группе достигнуто улучшение по всем оцениваемым клиническим параметрам кроме коэффициента асимметрии по данным теста Вох-n-Blocks (табл. 2).

Изменения моторной сети в процессе интерактивной стимуляции мозга и динамики лечения продемонстрируем с помощью следующего клинического примера.

Пациент, 54 года, с неравномерным (0–1 балл в плече и предплечье; 2 балла в кисти; 4 балла в ноге) левосторонним гемипарезом вследствие ишемического инсульта в правой гемисфере мозга

Таблица 2. Динамика клинических и психологических показателей в курсе интерактивной терапии мозга
Table 2. Changes in clinical and psychological characteristics in the course of interactive brain therapy

Показатель / Indicator	До/После / Before/After	
Шкала Рэнкина, баллы / Rankin scale, points	3	1
MRC – левое плечо/предплечье, баллы / left shoulder/forearm, points	0	2
MRC – левая кисть, баллы / left hand, points	2	4 (+100%)
FM-UE, левая рука, баллы / left hand, points	14	35 (+150%)
CES-D, баллы / points	10	4 (–60%)
KVIQ-10 – зрительное, баллы / visual, points	5	15
KVIQ-10 – кинестетическое, баллы / kinesthetic, points	5	15
Вох-and-Block (левая рука), шт. в мин / (left hand), pieces per min	13	30 (+130%)
Динамометрия (левая кисть), кг / Dynamometry (left hand), kg	24,2	25,6
Толерантность к неопределенности, баллы / Uncertainty Tolerance (MAT-50), points	248	260
Когнитивная регуляция эмоций (ведущие стратегии) / Cognitive regulation of emotions (leading strategies)	«руминация» / “rumination”	«принятие», «перспектива» / “acceptance”, “perspective”
Жизнестойкость (HS), шкала «Вовлеченность», баллы / Hardiness (HS) scale “Involvement”, points	15	23
Жизнестойкость (HS), шкала «Контроль», баллы / Hardiness (HS) scale “Control”, points	8	11
Жизнестойкость (HS), шкала «Принятие риска», баллы / Hardiness (HS) scale “Risk Acceptance”, points	8	9
ССПМ В.И. Моросановой, шкала «Планирование», баллы / Questionnaire “Style of self-regulation of behavior” scale “Planning”, points	3	3
ССПМ В.И. Моросановой, шкала «Моделирование», баллы / Questionnaire “Style of self-regulation of behavior” scale “Modeling”, points	3	3
ССПМ В.И. Моросановой, шкала «Гибкость», баллы / Questionnaire “Style of self-regulation of behavior” scale “Flexibility”, points	4	4

Примечание: ССПМ – шкала «Стиль саморегуляции поведения» (0–9 баллов); CES-D – шкала для выявления депрессии и определения степени ее выраженности; FM-UE – шкала Фугл-Майера для руки (норма 66 баллов); KVIQ-10 – краткий опросник кинестетического/зрительного воображения (от 0 до 25 баллов); MRC – шкала оценки силы мышц Комитета медицинских исследований (0 баллов – плегия, 5 баллов – норма).

Note: CES-D – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale – a scale for detecting depression and determining the degree of its severity; FM-UE – Fugle-Meyer Assessment of hand function (norm 66 points); KVIQ-10 – short kinesthetic/visual imagination questionnaire (0 to 25 points); MRC – Medical Research Council muscle strength rating scale (0 points – plegia, 5 points – normal); SSPM – scale “Style of self-regulation of behavior” (0–9 points).

давностью 5 нед. (FM-UE для левой руки 14 баллов при норме 66). Анализ данных фМРТ в начале тренинга показал, что при реальном движении слабой рукой у пациента активируются дополнительная моторная кора и мозжечок на ипсилатеральной стороне. К концу курса интерактивной терапии зона активации в мозжечке расширилась, кроме того, появилась активность премоторной коры билатерально (рис. 2).

При раздельном анализе регионов интереса во всех сессиях отмечена значительная активация правой премоторной (+1,29%), дополнительной (+1,3%) и первичной моторной (+1,3%) коры при моторном воображении в сравнении с другими условиями. В основном воображение движения также активировало, хотя и слабее, контралатеральные области: премоторную кору (+0,66%), дополнительную моторную область (+0,73%), первичную моторную кору (+0,47%), а также VI зону мозжечка слева (+0,86%) и справа (+0,49%). Эти результаты вполне ожидаемы: по сути полученный паттерн воспроизводит моторную систему, что валидизирует «тренинг» как способ ее активации.

К концу курса наблюдалось клиническое улучшение в виде увеличения силы и ловкости руки, уменьшения степени инвалидизации и психологических нарушений (табл. 2).

Моторный статус пациента описывается линейно-положительной динамикой, которая включает в себя снижение степени инвалидизации по шкале Рэнкина от 3 до 1 балла в конце цикла работы за счет увеличения силы и объема движения в паретичной руке (MRC проксимально от 0 до 2 баллов, дистально от 2 до 4 баллов). Моторный прогресс, также фиксируемый шкалами FM-UE, Box-n-Blocks и динамометрией, отражается в улучшении координирования, темпа, амплитуды и ловкости движений паретичной руки. Ориентируясь на результат опроса, также следует учитывать локализацию сформированного очага в области правой

лобной доли, который может быть сопряжен с отрицательным влиянием на когнитивные способности пациента в реабилитационный период в связи с возможной утратой контроля за произвольными действиями, организацией планирования действий и иными нарушениями, свойственными для данной области, что согласуется со снижением баллов по шкалам «Планирование», «Моделирование», «Гибкость» теста ССПМ В.И. Моросановой.

Кроме того, следует отметить положительную тенденцию по опроснику кинестетического и зрительного воображения KVIQ-10 (от 5 до 15 баллов по двум шкалам), который используется в протоколе с целью формирования у пациента корректной и эффективной ментальной стратегии воображения движения путем ежедневных самостоятельных тренировок с субъективной оценкой по 5-балльной шкале. Предполагается, что этот вид тренировок даже вне томографа способствует фокусированию на зрительных и кинестетических ощущениях своего тела, концентрации внимания, следовательно, более осознанной работе в томографе, что и демонстрируется при проведении фМРТ усилением BOLD-сигнала в исследуемых целевых областях.

При оценке исходного психо-эмоционального статуса пациентов обращает на себя внимание тот факт, что двигательные расстройства, возникающие после инсульта, нередко сопровождаются депрессивными и невротическими реакциями на болезнь [1, 17], что в значительной мере затрудняет формирование позитивной установки на лечение (средний балл по шкале CES-D находится в диапазоне 20–23, что соответствует легкой и средней депрессии). Однако в ходе интерактивной терапии мозга происходит переход от пассивной интроспекции и сосредоточенности пациентов на собственном состоянии к активному поиску психологических возможностей реадaptации к болезни. После курса нейрореабилитации у представленного пациента выявлена положительная динамика показате-

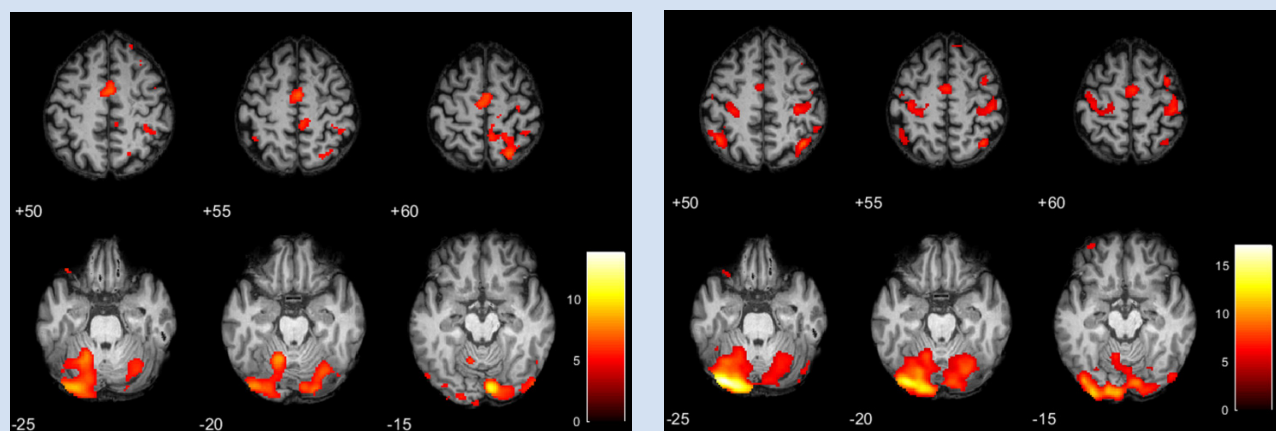


Рисунок 2. Динамика зон активации мозга в курсе интерактивной терапии (стимуляции): слева – движение левой рукой, тест 1; справа – движение левой рукой, окончание курса

Figure 2. Changes in brain activation zones in the course of interactive therapy (stimulation): on the left – movement of the left hand, test 1, on the right – movement of the left hand, the end of the course

ля (от 10 баллов на старте к 4 баллам после сессий) в пределах нормы, соответствующая шкале от 0 до 17 баллов.

При оценке психологического статуса у пациента выявлен интернальный уровень субъективного контроля, что свидетельствует о предрасположенности и готовности больного ответственно относиться к экспериментальным сессиям и быть активным участником реабилитационного процесса. Вопрос нахождения личностных ресурсов преодоления субъектом стрессовой и критической ситуации болезни и ее последствий тесно связан с конструктом совладающего поведения и стратегиями когнитивной регуляции эмоций.

В рамках изучения факторов, способствующих успешному совладанию со стрессорами и снижению психоэмоционального напряжения, интересны результаты, полученные для теста «Жизнестойкости» С. Мадди (Hardiness Survey, адаптация Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой) [17]. Результаты методики позволяют оценить способность и готовность человека активно и гибко действовать в ситуации стресса и трудностей или его уязвимость к переживаниям стресса и депрессивный настрой. Важно, что жизнестойкость влияет не только на оценку ситуации, но и активность человека в преодолении этой ситуации (выбор копинг-стратегий). Шкала «Вовлеченность» определяется как «убежденность в том, что погруженность в происходящее дает максимальный шанс найти нечто стоящее и интересное для личности». Человек с развитым компонентом вовлеченности замотивирован на текущую деятельность. В противоположность этому отсутствие подобной убежденности порождает чувство отвергнутости, ощущение себя «вне» жизни [17, 18]. На начальном этапе болезни баллы по шкале снижены (средний балл 15), однако по окончании курса терапии повышаются до средней границы (23 балла), что указывает на изменение атрибуции в сторону самоэффективности и повышение мотивации к восстановительным мероприятиям. Вовлеченность также предсказывает общее благополучие (удовлетворенность жизнью в целом, осмысленность жизни), поэтому, с одной стороны, снижение баллов объяснимо, с другой – отражает позитивную тенденцию показателя. Вторая шкала данной методики «Контроль» определяет самонаправленность поведения и убежденность в том, что прилагаемые усилия позволяют повлиять на результат текущей ситуации. Противоположность этому – ощущение собственной беспомощности. Человек с сильно развитым компонентом контроля ощущает, что сам выбирает и несет ответственность за собственную деятельность [17]. При анализе результатов по данной шкале наблюдаются схожие, однако менее выраженные тенденции: 8 баллов на первом тестировании сменяются 11 баллами к концу курса инте-

рактивной терапии, не добирая 1 балла до нижней границы нормативного показателя (12 баллов). Не найдено значимых изменений показателя «принятие риска». Объяснение этого результата, на наш взгляд, кроется в самой сути шкалы, которая трактуется как убежденность человека в том, что все то, что с ним случается, способствует его развитию за счет знаний, извлекаемых из опыта – неважно, позитивного или негативного [17–20]. В данном случае пациент зависит от ситуативных переживаний, ему приходится преодолевать постоянную базовую тревогу, актуализирующуюся в ситуации неопределенности и болезни.

Уровень толерантности к неопределенности выступает залогом адекватного эмоционального восприятия действительности. Снижение этого показателя является одной из причин ухудшения аккомодации к быстро меняющимся условиям и нарушения нервно-психического равновесия. Динамика показателей шкалы МАТ-50 отражается в диапазоне низких и средних значений (средний балл 254), что выражается в неуверенности, ригидности, сложности адаптации к новым условиям или задачам. Кроме того, толерантность к неопределенности связана с различным отношением людей к своему физическому недугу [20, 21]. Болезнь субъективно воспринимается по-разному. Снижение показателя приводит к навязчивым мыслям о болезни, повышении тревожности и невротоподобным состояниям.

Основные стратегии когнитивной регуляции эмоций пациента в курсе интерактивной терапии переходят от руминации к принятию того, что случилось и рассмотрению в перспективе. Руминация – это когнитивно-эмоциональный процесс, который связан с тенденцией снова и снова обдумывать негативный опыт или вспоминать прошлые события, вызывающие негативные эмоции [18]. Однако в курсе тренинга пациент активизирует более эффективные стратегии эмоциональной саморегуляции, например переоценку (способность посмотреть на событие снова, но уже с другой точки зрения) и рассмотрение в перспективе (снижение исключительной значимости события за счет его сравнения с другими ситуациями – «я думаю, все могло быть гораздо хуже»).

Обсуждение

Необходимо отметить, что помимо самого факта заболевания с психологической точки зрения отдельного пристального внимания заслуживает ситуация тренинга, предполагающая длительное пребывание пациента в кольцевом магните томографа. Так, у субъекта возникают специфические психические состояния и особенности поведения, носящие естественный, а не лабораторный характер. Как известно, именно в ситуациях подобного типа

происходит наиболее яркая и отчетливая манифестация присущих субъекту психических свойств, в том числе на неосознаваемом уровне.

Среди личностных свойств, которые могут выступать как предикторы эффективности проводимых мероприятий, следует, на наш взгляд, выделить толерантность к неопределенности. Участвуя в качестве исследуемого лица в «трубе», человек попадает в ситуацию неопределенности: он, как правило, не знает методологию проведения исследования, принципы работы томографа как технического средства, не знает, удастся ли ему достичь своей задачи – успешно пройти тренинг, не имеет четкой стратегии достижения результата. Его состояние и поведение во многом будут зависеть от его возможностей справляться с неопределенностью ситуации, т. е. от его толерантности к неопределенности. Напомним, что это интегральная личностная характеристика, означающая стремление к изменениям, новизне и оригинальности, готовность идти непроторенными путями и предпочитать более сложные задачи, иметь возможность самостоятельности и выхода за рамки принятых ограничений [20, 21]. Наше предположение о значимости этого показателя для эффективных проколов при интерактивной терапии (стимуляции) мозга еще предстоит доказать путем расширения выборки, однако уже сейчас можно отметить тенденцию повышения уровня толерантности к неопределенности.

Результаты работы подтверждают тезис о том, что поиск личностных ресурсов для преодоления пациентом ситуации болезни и ее последствий тесно связан с конструктом совладающего поведения и стратегиями когнитивной регуляции эмоций. До курса нейробиоуправления, на начальном этапе заболевания, у большинства пациентов преобладают дисфункциональные стратегии совладания, связанные с руминацией и самообвинением, однако в курсе тренинга они сменяются проблемно- и эмоционально-ориентированными копинг-стратегиями.

В эмоционально-волевой сфере достоверно различаются показатели депрессии и осознаваемой тревоги, мотивации на выздоровление, имеющие тенденцию повышения. Представленные данные актуализируют необходимость применения психодиагностических мероприятий. Наиболее перспективным представляется определение ресурсных и дефицитарных психологических характеристик пациентов и сопоставление их с динамикой нейрофизиологических показателей.

Информация об авторах

Мажирина Ксения Геннадьевна, кандидат психологических наук старший научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр

Заключение

Несмотря на активное внедрение технологии интерактивной терапии мозга в практику восстановительной терапии инсульта разработка естественных принципов только начинается. Актуальным вопросом, связанным с оценкой эффективности таких технологий, является взаимосвязь индивидуально-психологических особенностей обследуемых с динамикой приобретения навыка саморегуляции в курсе интерактивной терапии (стимуляции) мозга. При этом работ, посвященных исследованиям в данной области, направленных на изучение эффективности обучения в зависимости от наличия тех или иных индивидуально-психологических особенностей, практически нет [3].

Установлено, что результатом инсульта является глубокая трансформация внутриличностных отношений больных. Около 40% пациентов обнаруживают изменение аккомодации и психоэмоционального состояния, повышение уровня тревожности [1–3]. Сопутствующая неврологическая симптоматика существенно влияет как на прогноз успешности интервенционных мероприятий, так и на качество жизни пациентов в целом. В то же время реабилитация обладает значительным потенциалом, особенно в случае включения не только медицинских, но и нейрофизиологических и психологических модальностей [1].

В целях повышения эффективности нейрореабилитационных мероприятий необходим учет не только физиологических функциональных резервов, но также и психологических ресурсных возможностей пациента, особенностей когнитивной и эмоционально-волевой сфер, благодаря которым возможны наиболее полная реадaptация в новой ситуации и снижение процента инвалидизации постинсультных больных.

Конфликт интересов

К.Г. Мажирина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Хрущева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Савелов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шурунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Калгин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Б. Штарк заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-015-00385.

Author Information Form

Mazhirina Ksenia G., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1716-738X

фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1716-738X

Хрущева Надежда Алексеевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной неврологии, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением клиники федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4657-2947

Савелов Андрей Александрович, кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник лаборатории «МРТ-технологии», руководитель группы магнитно-резонансной биофизики федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Шурунова Анастасия Владимировна, врач-ординатор второго года обучения по направлению «неврология» центра постдипломного образования института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-4866-6372

Калгин Константин Викторович, кандидат физико-математических наук ординатор второго года обучения по направлению «терапия» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1873-4454

Штark Марк Борисович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ председатель Президиума федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2326-4709

Khrushcheva Nadezhda A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Neurologist, Head of the Neurological Clinical Department, Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4657-2947

Savelov Andrey A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of “MRI Technology”, Head of MR Biophysics Group, Federal State Budgetary Institution of Science “International Tomography Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Shurunova Anastasia V., Resident (specialty Neurology), Zelman Institute of Medicine and Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-4866-6372

Kalgin Konstantin V., PhD, Resident (specialty General Practice), Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1873-4454

Shtark Mark B., Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Chairman of the Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2326-4709

Вклад авторов в статью

МКС – вклад в дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХНА – вклад в концепцию исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САА – вклад в дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШАВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ККВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШМБ – вклад в дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MKS – contribution to the design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

HNA – contribution to the concept of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAA – contribution to the design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShAV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KKV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShMB – contribution to the design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назметдинова Д.Г., Обуховская В.Б. Особенности когнитивной и эмоционально-волевой сфер пациентов с постинсультными неврологическими нарушениями на разных этапах восстановительного лечения. *Психолог*. 2020; 1:9 - 15. doi: 10.25136/2409-8701.2020.1.31680
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
3. Целиковский С.Б., Иванов Р.С. Толерантность к неопределённости как предиктор психофизиологического реагирования субъекта при исследовании на полиграфе // *Евразийский союз ученых*. 2015;16(7-6):62-66
4. Виленский Б.С., Тупицын Ю.С. Аффективно-эмоциональные нарушения, осложняющие инсульт. *Неврологический журнал*. 2003. 8(2): 23-26.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007. 107(8):4-10.
6. Wang T., Mantini D., Gillebert C.R. The potential of real-time fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: A systematic review. *Cortex*. 2018;107:148-165. doi: 10.1016/j.cortex.2017.09.006.
7. Hordacre B., Austin D., Brown K.E., Graetz L., Pareés I., De Trane S., Vallence A.M., Koblar S., Kleinig T., McDonnell M.N., Greenwood R., Ridding M.C., Rothwell J.C. Evidence for a Window of Enhanced Plasticity in the Human Motor Cortex Following Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(4):307-320. doi: 10.1177/1545968321992330.
8. Bayona N.A., Bitensky J., Salter K., Teasell The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Top Stroke Rehabil*. 2005;12(3):58-65. doi: 10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR.
9. Khruscheva N.A. Mel'nikov, M.Y., Bezmaternykh D.D., Savelov A.A., Kalgin K.V., Petrovsky Y.D., Shtark M.B., Sokhadze, E. M. Interactive brain stimulation neurotherapy based on BOLD signal in stroke rehabilitation. *NeuroRegulation*. 2022; 9(3): 147-147. doi:10.15540/nr.9.3.147.
10. Liew S.-L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Soekadar S.R. Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(7):671-5. doi: 10.1177/1545968315619699.
11. Mihara M., Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Hino T., Miyai I. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke*. 2013;44(4):1091-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.674507.
12. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(3):256-65. doi: 10.1177/1545968311418345..
13. Kadosh K. C., Staunton G. A systematic review of the psychological factors that influence neurofeedback learning outcomes. *Neuroimage*. 2019;185:545-555. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.021.
14. Мельников М.Е., Петровский Е.Д., Безматерных Д.Д., Козлова Л.И., Штарк М.Б., Савелов А.А., Шубина О.С., Натарова К.А. ФМРТ-ответ теменных областей мозга на предъявление грустных фотопортретов при легкой депрессии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(6):698-702. doi:10.1007/s10517-018-4040-y
15. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. A method for evolution of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7:13-31
16. Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L., Lafleur M.F., Durand A., Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther*. 2007;31(1):20-9. doi: 10.1097/01.npt.0000260567.24122.64.
17. Новикова Н.В. Личностные характеристики, способствующие конструктивному переживанию экстремальной ситуации. *Гуманитарный Вестник (Горловка)*. 2021;14:72-79.
18. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. Методическое руководство по новой методике психологической диагностики личности с широкой областью применения. М.: Смысл; 2006.
19. Sukhodolsky D.G., Golub A., Cromwell, E. N. Development and validation of the Anger Rumination Scale. *Personality and Individual Differences*. 2001;31(5):689-700. doi:10.1016/S0191-8869(00)00171-9.
20. Корнилова Т.В. Новый опросник толерантности к неопределенности // *Психологический журнал*. 2010; 31(1):74-86.
21. Злобина М. В., Первушина О. Н. Интолерантность к неопределенности и депрессия. *Reflexio*. 2017;10(2):126–141. doi:10.25205/2658-4506-2017-10-2-126-141

REFERENCES

1. Nazmetdinova D.G., Obukhovskaya V.B. Features of the cognitive and emotional-volitional spheres of patients with post-stroke neurological disorders at different stages of rehabilitation treatment. *Psychologist*. 2020;1: 9 - 15. doi: 10.25136/2409-8701.2020.1.31680 (In Russian)
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
3. Tselikovskiy S.B., Ivanov R.S. Uncertainty tolerance as a predictor of the subject's psychophysiological response during polygraph examination. *Eurasian Union of Scientists*. 2015;16(7-6):62-66 (In Russian)
4. Vilensky B.S., Tupitsyn Yu.S. Affective-emotional disorders complicating stroke. *Neurological journal*. 2003; 8(2): 23-26. (In Russian)
5. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint actions. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2007; 107(8): 4-10. (In Russian)
6. Wang T., Mantini D., Gillebert C.R. The potential of real-time fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: A systematic review. *Cortex*. 2018;107:148-165. doi: 10.1016/j.cortex.2017.09.006.
7. Hordacre B., Austin D., Brown K.E., Graetz L., Pareés I., De Trane S., Vallence A.M., Koblar S., Kleinig T., McDonnell M.N., Greenwood R., Ridding M.C., Rothwell J.C. Evidence for a Window of Enhanced Plasticity in the Human Motor Cortex Following Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(4):307-320. doi: 10.1177/1545968321992330.
8. Bayona N.A., Bitensky J., Salter K., Teasell The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Top Stroke Rehabil*. 2005;12(3):58-65. doi: 10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR.
9. Khruscheva N.A. Mel'nikov, M.Y., Bezmaternykh D.D., Savelov A.A., Kalgin K.V., Petrovsky Y.D., Shtark M.B., Sokhadze, E. M. Interactive brain stimulation neurotherapy

based on BOLD signal in stroke rehabilitation. *NeuroRegulation*. 2022; 9(3): 147-147. doi:10.15540/nr.9.3.147.

10. Liew S.-L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Soekadar S.R. Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(7):671-5. doi: 10.1177/1545968315619699.

11. Mihara M., Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Hino T., Miyai I. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke*. 2013;44(4):1091-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.674507.

12. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time FMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(3):256-65. doi: 10.1177/1545968311418345.

13. Kadosh K. C., Staunton G. A systematic review of the psychological factors that influence neurofeedback learning outcomes. *Neuroimage*. 2019;185:545-555. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.021.

14. Melnikov M.E., Petrovsky E.D., Bezmaternykh D.D., Kozlova L.I., Shtark M.B., Savelov A.A., Shubina O.S., Natarova K.A. fMRI-response of the parietal areas of the brain to the presentation of sad photographs in mild depression. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(6):698-702. doi:10.1007/s10517-018-4040-y (In Russian)

15. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. A method for evolution of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7:13-31

16. Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L., Lafleur M.F., Durand A., Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther*. 2007;31(1):20-9. doi: 10.1097/01.npt.0000260567.24122.64.

17. Novikova N.V. Personal characteristics that contribute to the constructive experience of an extreme situation. *Humanitarian Bulletin (Gorlovka)*. 2021;14: 72-79 (In Russian)

18. Leontiev D.A., Rasskazova E.I. Vitality test. Methodological guide to a new method of psychological diagnosis of personality with a wide range of applications. Moscow: Meaning; 2006. (In Russian)

19. Sukhodolsky D.G., Golub A., Cromwell, E. N. Development and validation of the Anger Rumination Scale. *Personality and Individual Differences*. 2001;31(5):689-700. doi:10.1016/S0191-8869(00)00171-9.

20. Kornilova T.V. A new questionnaire of tolerance for uncertainty. *Psychological journal*. 2010; 31(1):74-86.

21. Zlobina M. V., Pervushina O. N. Uncertainty intolerance and depression. *Reflexio*. 2017; 10(2):126-141. doi:10.25205/2658-4506-2017-10-2-126-141 (In Russian)

Для цитирования: Мажирин К.Г., Хрущева Н.А., Савелов А.А., Шурунова А.В., Калгин К.В., Штарк М.Б. Психологическое сопровождение интерактивной восстановительной терапии инсульта (фМРТ – ЭЭГ-исследование). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4S): 53-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-53-64

To cite: Mazhirina K.G., Khrushcheva N.A., Savelov A.A., Shurunova A.V., Kalgin K.V., Stark M.B. Towards psychological support in interactive stroke rehabilitation therapy (EEG-fMRI study). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S): 53-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-53-64



УДК 577.21

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-65-79

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ БИМОЛЕКУЛ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЭТИОПАТОГЕНЕЗОМ АТЕРОСКЛЕРОЗА, В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

С.Е. Семаев^{1,2}, Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}, Д.Е. Иванощук^{1,2}, В.С. Фишман², Я.В. Полонская¹,
Е.В. Каштанова¹, А.М. Чернявский³, И.С. Мурашов³, А.М. Волков³, Ю.И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», пр. ак. Лаврентьева, 10, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

- Исследование показало различия в экспрессии ряда генов в атеросклеротических бляшках разных типов у пациентов с коронарным атеросклерозом. Полученные данные могут стать основой для разработки тест-систем с целью определения динамики атеросклеротического процесса и максимально раннего выявления признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Цель	Изучение дифференциальной экспрессии генов, кодирующих биомолекулы, ассоциированные с этиопатогенезом атеросклероза, методом полногеномного секвенирования РНК в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.
Материалы и методы	Исследование выполнено на образцах атеросклеротических бляшек пациентов с атеросклерозом коронарных артерий без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса в возрасте 45–65 лет. Забор тканей атеросклеротических бляшек проведен интраоперационно при наличии показаний. Полногеномное секвенирование РНК выполнено с использованием Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, США).
Результаты	Повышение уровня экспрессии генов в стабильных атеросклеротических бляшках отмечено для <i>A2M</i> , <i>ADAMTS13</i> , <i>CSF3</i> , <i>CX3CL1</i> , <i>CXCL1</i> , <i>FGF2</i> , <i>GDF15</i> , <i>ICAM1</i> , <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> , <i>IL6</i> , <i>IL10</i> , <i>PDGFA</i> , <i>PTX3</i> . Наблюдалось восьмикратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов <i>CFD</i> , <i>CXCL16</i> , <i>FABP4</i> , <i>FLT3</i> , <i>IFNG</i> , <i>IL7</i> , <i>IL15</i> , <i>SELL</i> , <i>TGFA</i> , <i>THBD</i> , <i>TNNT1</i> , <i>VCAM1</i> и <i>VEGFA</i> ($p < 0,001$) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического типа.
Заключение	Исследование показало различия в экспрессии ряда генов в атеросклеротических бляшках разных типов у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Полученные данные могут стать основой для разработки тест-систем с целью определения динамики атеросклеротического процесса и максимально раннего выявления признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки.
Ключевые слова	Нестабильные атеросклеротические бляшки • Экспрессия генов • Транскриптом • RNA-seq • Ген <i>FABP4</i> • Ген <i>VCAM1</i> • Ген <i>CXCL16</i>

Поступила в редакцию: 08.09.2023; поступила после доработки: 03.10.2023; принята к печати: 11.11.2023

Для корреспонденции: Сергей Евгеньевич Семаев, sse281985@yandex.ru; адрес: ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089

Corresponding author: Sergey S. Semaev, sse281985@yandex.ru; address: 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

EXPRESSION OF GENES OF BIOMOLECULES ASSOCIATED WITH THE ETIOPATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS IN ATHEROSCLEROTIC PLAQUES OF CORONARY ARTERIES

S.E. Semaev^{1,2}, E.V. Shakhtschneider^{1,2}, D.E. Ivanoshchuk^{1,2}, V.S. Fishman², Ya.V. Polonskaya¹, E.V. Kashtanova¹, A.M. Chernyavsky³, I.S. Murashov³, A.M. Volkov³, Yu.I. Ragino¹

¹ The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; ² “Institute of Cytology and Genetics”, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10, ak. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

- The study showed differences in the expression of a number of genes in atherosclerotic plaques of different types in patients with coronary atherosclerosis. The obtained data can become the basis for the development of test systems in order to determine the dynamics of the atherosclerotic process and detect signs of destabilization of the atherosclerotic plaque as early as possible.

Aim	To study the differential expression of genes encoding molecules associated with the etiopathogenesis of atherosclerosis by the method of genome-wide RNA sequencing in stable atherosclerotic plaque of fibrous type and unstable atherosclerotic plaque of dystopic-necrotic type.
Methods	The study was performed on samples of atherosclerotic plaques of patients with coronary atherosclerosis without acute coronary syndrome with stable angina pectoris of functional class II–IV (FC) at the age of 45–65 years. Tissue sampling of atherosclerotic plaques was performed intraoperatively in the presence of indications. Genome-wide RNA sequencing was performed using Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, USA).
Results	An increase in the level of gene expression in stable atherosclerotic plaques was noted for <i>A2M</i> , <i>ADAMTS13</i> , <i>CSF3</i> , <i>CX3CL1</i> , <i>CXCL1</i> , <i>FGF2</i> , <i>GDF15</i> , <i>ICAM1</i> , <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> , <i>IL6</i> , <i>IL10</i> , <i>PDGFA</i> , <i>PTX3</i> . There was an eightfold statistically significant increase in the level of <i>CFD</i> , <i>CXCL16</i> , <i>FABP4</i> , <i>FLT3</i> , <i>IFNG</i> , <i>IL7</i> , <i>IL15</i> , <i>SELL</i> , <i>TGFA</i> , <i>THBD</i> , <i>TNNT1</i> , <i>VCAM1</i> and <i>VEGFA</i> gene expression ($p < 0.001$) in unstable atherosclerotic plaques of dystrophic-necrotic type.
Conclusion	The study showed differences in the expression of a number of genes in atherosclerotic plaques of different types in patients with coronary atherosclerosis. The obtained data can become the basis for the development of test systems in order to determine the dynamics of the atherosclerotic process and detect signs of destabilization of the atherosclerotic plaque as early as possible.
Keywords	Unstable atherosclerotic plaques • Gene expression • Transcriptome • RNA-seq • <i>FABP4</i> gene • <i>VCAM1</i> gene • <i>CXCL16</i> gene

Received: 08.09.2023; received in revised form: 03.10.2023; accepted: 11.11.2023

Введение

Атеросклеротическое повреждение сосудов – наиболее частая причина сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Формирование атеросклеротических бляшек на стенках сосудов приводит к сужению просвета артерий, снижению кровотока, развитию гипоксии и ишемии тканей. Наиболее опасен для пациентов с атеросклерозом процесс дестабилизации атеросклеротических бляшек с их повреждением (разрывом или эрозией), вызывающий появление острого коронарного синдрома [3]. Своевременная

диагностика дестабилизации атеросклеротической бляшки позволит предотвратить или снизить частоту осложнений при ишемической болезни сердца.

Выделяют клинически, гистологически и визуально нестабильные бляшки [4–6]. Наличие клинически нестабильных бляшек в коронарных сосудах проявляется острым коронарным синдромом, который включает понятия острого инфаркта миокарда, инфаркта миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST по результатам электрокардиограмм, инфаркта миокарда, диагностированного по изме-

нениям ферментов, другим биомаркерам, поздним электрокардиографическим признакам, и нестабильную стенокардию [3].

Выявление нестабильных атеросклеротических бляшек с помощью современных визуализирующих методик основано на определении морфологических и функциональных признаков, таких как наличие большого липидного ядра, тонкой фиброзной покрышки, активного воспаления, повышенной неоваскуляризации, положительного ремоделирования и микрокальцинатов [7]. К инвазивным методам визуализации нестабильных атеросклеротических бляшек относятся внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, ангиоскопия, термография, спектроскопия, внутрисосудистая магнитно-резонансная томография, к неинвазивным визуализирующим методам – магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография и ультразвуковое дуплексное сканирование (коронарные артерии и сонные артерии) [4, 7, 8]. На сегодняшний день проведены исследования, в которых показано, что по данным ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий при анализе морфологической структуры атеросклеротической бляшки в В-режиме бляшки с признаками нестабильности встречаются у пациентов с острым коронарным синдромом достоверно чаще, чем у больных стабильной ишемической болезнью сердца [7].

Гистологически нестабильные бляшки определяют по патоморфологической картине [9]. Гистологически и визуально нестабильные бляшки изначально могут не давать клинической картины обострения ишемической болезни сердца, в то время как в коронарном русле развиваются такие процессы, как кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку вследствие надрывов покрышки или повреждения вновь образованных сосудов. Кровоизлияния резко увеличивают объем ядра, которое в короткий временной период может перекрыть просвет сосуда с клиническими проявлениями острой ишемии миокарда. Такое кровоизлияние может в последующем организовать или привести к разрыву покрышки с выходом атероматозных масс и эмболизацией ими дистальных отделов сосуда [9].

Бессимптомные нестабильные атеросклеротические поражения – частое и опасное явление. Нестабильная атеросклеротическая бляшка – это бляшка с высоким риском тромбоза в ближайшем периоде времени, ее отличают следующие признаки: истонченная соединительнотканная капсула – как правило, пороговым значением считают толщину 65 мкм; большое некротическое атероматозное ядро; позитивное ремоделирование сосуда; неоваскуляризация бляшки [10].

Важными моментами в клинической практике

являются раннее определение признаков нестабильности атеросклеротических бляшек и выбор наиболее подходящего времени для оперативного вмешательства. Для этого используют следующие методы: визуализация атеросклеротических бляшек (инвазивная или неинвазивная) и определение биологических маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки. Морфологию бляшки, состав и степень воспаления позволяет анализировать комплексное изображение, полученное методом оптической когерентной томографии, или молекулярная визуализация с использованием целевых индикаторов. Применение визуализации в кардиологии может быть предложено для оценки фенотипа бляшек высокого риска [4, 8].

Актуален поиск и выявление молекулярных факторов, отражающих процессы, связанные с дестабилизацией бляшек, особенно для пациентов с бессимптомным течением заболевания. Изучение дифференциальной экспрессии генов показывает высокую вариабельность процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке в зависимости от стадии бляшки и ее локализации, [6, 11–14]. В исследованиях также показано различие в экспрессии генов в атеросклеротических бляшках, находящихся в разных артериальных руслах [15]. Метод полногеномного секвенирования РНК позволяет идентифицировать полный набор транскрипционных единиц (малые РНК, микроРНК, рРНК, тРНК, некодирующие РНК) и продукты их альтернативного сплайсинга (тканеспецифические транскрипты), которые экспрессируются при определенных условиях в разных клетках или тканях [16]. Данный метод позволяет выявлять паттерны совместно экспрессирующихся генов и выделять функционально связанные единицы.

Ранее нами проведено исследование дифференциальной экспрессии генов металлопротеиназ, вовлеченных в процессы стабилизации и дестабилизации атеросклеротической бляшки [17, 18]. Определено статистически значимое 8-кратное увеличение активности гена *MMP9* в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа ($p < 0,0001$). Также проанализирована дифференциальная экспрессия генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [6]. Показаны различия в активности отдельных генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках разных типов у данных больных.

Целью представленной экспериментальной работы было определение дифференциальной экспрессии генов, кодирующих биомолекулы, ассоциированные с этиопатогенезом атеросклероза (Human CVD Panel 1, CVD Panel 2, CVD Panel 3, CVD Panel 4 и HCYTMAG-60K-PX41), методом полногеномного секвенирования РНК в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа

и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Цитокины и хемокины являются главными медиаторными биомолекулами воспалительного процесса [19]. Применение современной мультиплексной технологии биохимического анализа в медико-биологических исследованиях позволяет оценивать в крови концентрации большого спектра цитокинов/хемокинов, в том числе роль которых в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний еще мало изучена [20]. В данном эксперименте мы оценили дифференциальную экспрессию 23 генов, кодирующих цитокины, и 12 генов, кодирующих хемокины, в тканях атеросклеротических бляшек разного типа: стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического типа. Дополнительно проведен анализ экспрессии генов, относящихся к следующим молекулярным классам (согласно The Human Protein Reference Database (HPRD) [21]): growth factor (9 генов), adhesion molecule (7 генов), transport/cargo protein (6 генов), secreted polypeptide (5 генов), ligand (4 гена), coagulation factor (2 гена), metallo protease (2 гена), peptide hormone (2 гена), cell surface receptor (1 ген), chaperone (1 ген), complement protein (1 ген), cytoskeletal protein (1 ген), enzyme: oxidoreductase (1 ген) и phosphotransferase (1 ген), protease inhibitor (1 ген), serine protease (1 ген), structural protein (1 ген) – всего 83 гена (Приложение¹).

Материалы и методы

Образцы атеросклеротических бляшек получены из коллекции биоматериалов человека Института терапии и профилактической медицины – филиала ИЦГ СО РАН (№ 0324-2017-0048). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦГ СО РАН (протокол № 7 от 26.09.2017).

В исследование включены 48 мужчин 45–65 лет (средний возраст 61,4±8,8 года), проживающие в Западно-Сибирском регионе, с диагнозом атеросклероз коронарных артерий без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса, подтвержденным данными коронароангиографии. Для каждого больного заполнен протокол исследования, при поступлении в стационар проведен забор венозной крови из локтевой вены. У лиц, включенных в исследование, выполнен забор тканей атеросклеротической бляшки во время эндартерэктомии на коронарных артериях при наличии интраоперационных показаний; от каждого пациента получены по три образца атеросклеротических бляшек. Критериями исключения больных из исследования были ИМ давностью менее 6 мес., острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почеч-

ная недостаточность, онкологические заболевания. Всего получено 144 образца атеросклеротических бляшек. Каждый образец атеросклеротической бляшки был симметрично разделен на четыре части для гистологического, биохимического (2 части) и молекулярно-генетического исследований. Исследование каждого образца выполнено отдельно.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование всех фрагментов выполнено в патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (рук. лаборатории д.м.н., проф. А.М. Волков). После макроскопического описания образцов, включающего определение степени распространенности бляшки, уровня стенозирования просвета артерии, наличия кровоизлияния в структуры бляшки, участков обызвествления, тромбов и окрашивания образцов гематоксилин-эозином и по методу Ван Гизона, проведен гистологический анализ фрагментов интимы/меди коронарных артерий на бинокулярном микроскопе с цифровым фотовыходом AxioStar Plus (Carl Zeiss, Германия). При гистологическом анализе определяли разные стадии формирования бляшки с подробным описанием состояния покрышки бляшки, ее эндотелиальной поверхности, ядра бляшки, периферии бляшки/очага, клеточно-элементного состава всех компонентов атеросклеротического очага.

Нестабильная атеросклеротическая бляшка определена как поврежденная с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм), с крупным липидным ядром (> 40%). Установлен тип нестабильных бляшек [9, 22]: 1) липидный тип – фиброатерома с тонкой фиброзной покрышкой; 2) воспалительно-эрозивный тип – бляшка с повышенным содержанием протеогликанов или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу; 3) дистрофически-некротический тип – бляшка с кальцинированным ядром.

Всего получено 58 образцов нестабильных бляшек, из них 12 бляшек липидного типа, 4 бляшки с воспалением/эрозией и 42 бляшки дистрофически-некротического типа. Фрагменты образцов для биохимического исследования замораживали в жидком азоте и гомогенизировали в растворе фосфатно-солевого буфера (pH 7,4). В гомогенатах фрагментов интимы/меди методом иммуноферментного анализа с использованием наборов BCM Diagnostics определяли уровни биомаркеров на анализаторе Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, США).

Молекулярно-генетическое исследование

После гистологического исследования и определения типов бляшек выполнено полногеномное секвенирование РНК для двух образцов атеросклеротических бляшек в двух технических повторах:

¹ Приложение см. в конце статьи

стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического типа. Пациенты для включения в исследование транскриптома выбраны из 48 обследованных лиц по следующим критериям: оба пациента мужского пола, близкого возраста (61 год и 64 года); с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения III функционального класса, постинфарктным кардиосклерозом, хронической сердечной недостаточностью IIА ст., функциональным классом III (NYHA); без сахарного диабета; не курящие, не употребляющие алкоголь. Во всех трех образцах атеросклеротических бляшек, полученных от каждого пациента, тип и вид бляшек был однороден для каждого больного по результатам гистологического исследования: у одного пациента в коронарном русле присутствовали только бляшки дистрофически-некротического типа, у другого – только бляшки фиброзного типа.

Пациент Р67 (61 год) – стабильные атеросклеротические бляшки фиброзного типа в трех образцах коронарных сосудов. По результатам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70–75%) из плотной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических пучков волокон, с крупным формирующимся кальцификатом. Без клеточной активности. Стадия фиброза и кальциноза.

Пациент Р53 (64 года) – нестабильные атеросклеротические бляшки дистрофически-некротического типа в трех образцах коронарных сосудов. По результатам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70–80%), с участками рыхлой и плотной фиброзной ткани с очаговыми некрозами и отложениями солей кальция, содержащими небольшие ядра из аморфных масс и пенистых клеток с умеренной моноклеарной инфильтрацией. Толстая покрывка представлена плотной фиброзной тканью с разрывами. Интима сосуда умеренно утолщена за счет плотной фиброзной ткани с инфильтрацией пенистыми клетками и плотно соединена с покрывкой бляшки.

Для предотвращения деградации РНК фрагменты ткани атеросклеротических бляшек, предназначенные для генетического исследования, в операционной незамедлительно помещали в стабилизирующий раствор RNeasy (QIAGEN, Германия) и в дальнейшем замораживали для последующей транспортировки. Выделение РНК из образцов проводили при помощи набора «РепалБест экстракция 100» (АО «Вектор Бест», Новосибирск, Россия). Для детекции выделенной РНК выполняли реакцию обратной транскрипции кДНК с последующей постановкой полимеразной цепной реакции на кДНК гена альфа актина. Подтверждение наличия РНК, качество и количество полученных проб тотальной РНК проверяли мето-

дом УФ-спектроскопии на приборе Epoch (BioTek, США). Перед приготовлением библиотек примеси геномной ДНК удаляли с использованием набора DNA free kit (Ambion, США). Качество извлеченной РНК контролировали с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec., Inc., США). Подготовку библиотек для секвенирования проводили с использованием набора Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, США). Количественный анализ библиотек выполняли на флуориметре Qubit® 2.0 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США), качество библиотек контролировали с использованием системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec., Inc., США). Полногеномный профиль экспрессии в тканях бляшек определяли с помощью высокопроизводительного секвенирования на приборе HiSeq 2000 (Illumina, США).

Анализ данных секвенирования включал картирование данных на геном человека версии GRCh38 с помощью программы BWA 0.7.12, расчет RPKM (reads per kilobase per million mapped reads) для всех генов, присутствующих в аннотации используемой версии генома человека. Для выявления транскриптов генов со статистически значимыми различиями в экспрессии между типами бляшек использовали следующие параметры: $FDR < 0,05$, более чем 8-кратные различия ($-3 < \log_2 \text{fold_change} < +3$), экспрессия одного и того же гена в одном из типов бляшек на уровне более 50 RPKM.

Выполнен анализ экспрессии генов биомолекул sCD40L; эпидермального фактора роста (EGF); эотаксина (Eotaxin/CCL11); фактора роста фибробластов 2 (FGF-2/FGF-basic); лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3 (Flt3 Ligand); фракталкина (Fractalkine/CX3CL1); колониестимулирующих факторов гранулоцитов (G-CSF) и гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF); онкогена, регулирующего рост (GROα); интерферонов альфа 2 (IFNα2) и гамма (IFNγ); интерлейкинов 1 альфа (IL-1α) и 1 бета (IL-1β); интерлейкинов 1 (IL-1Ra), 2 (IL-2), 3 (IL-3), 4 (IL-4), 5 (IL-5), 6 (IL-6), 7 (IL-7), 8 (IL-8/CXCL8), 9 (IL-9), 10 (IL-10), 12 (IL-12 (p40) и IL-12 (p70)), 13 (IL-13), 15 (IL-15), 17 (IL-17A/CTLA8); интерферон-индуцибельного белка (IP-10/CXCL10); моноцитарных хемотаксических факторов 1 (MCP-1/CCL2) и 3 (MCP-3/CCL7); хемокина макрофагов (MDC/CCL22); макрофагальных белков воспаления 1 альфа (MIP-1α/CCL3) и бета (MIP-1β/CCL4); тромбоцитарных факторов роста AA (PDGF-AA) и AB (PDGF-AB/BB); хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES/CCL5); трансформирующего фактора роста альфа (TGFα); факторов некроза опухолей альфа (TNFα) и бета (TNFβ/Lymphotoxin-α, LTA); фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A).

Также изучена экспрессия генов, кодирующих следующие белки: натрийуретический пептид В-ти-

па (BNP), N-концевой фрагмент натрийуретического пептида В-типа (NT proBNP), креатинкиназа MB (CK-MB), хемокины 6 (CXCL6/GCP-2) и 16 (CXCL16), эндокан 1 (Endocan-1, ESM-1), белки, связывающие жирные кислоты 3 (БСЖК3, FABP3) и 4 (БСЖК4, FABP4), LIGHT, онкостатин (Oncostatin, OSM), плацентарный фактор роста (PLGF), тропонин I (Troponin I, TnI), ADAMTS13, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), димер Д (D-dimer), молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), миелопероксидаза (Myeloperoxidase, MPO), миоглобин (Myoglobin), липокалин 2 (Lipocalin-2/NGAL), Serum Amyloid A, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), Р-селектин (sP-Selectin), α -2-макроглобулин (α -2-Macroglobulin), адипсин (Adipsin), АГР, С-реактивный белок (CRP), фетuin А (Fetuin A), фибриноген (Fibrinogen), гаптоглобин (Haptoglobin), селектин (sL-Selectin), тромбоцитарный фактор 4 (Platelet Factor 4, PF4), Serum Amyloid P, фактор Фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF), Е-селектин (sE-Selectin), фоллистатин (Follistatin, FST), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (dPAPP-A), тромбоцитарно-эндотелиальная клеточная адгезивная молекула (sCD31/PECAM-1), пентраксин 3 (Pentraxin-3, PTX3), тканевой фактор (Tissue Factor, TF), тромбомодулин (Thrombomodulin), тропонин Т (Troponin T, TnT).

Результаты

Проведено транскриптомное профилирование двух типов бляшек – стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического типа – у двух неродственных пациентов с последующим анализом дифференциально экспрессирующихся генов биомолекул, ассоциированных с патогенезом атеросклеротического процесса. Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

Выполнен анализ экспрессии 83 генов, кодирующих белки и цитокины/хемокины, ассоциированные с патогенезом атеросклеротического процесса. В исследование были включены гены: *A2M, ADAMTS13, AHSX, APCS, CCL11, CCL5, CD40L, CFD, CKM, CRP, CSF2, CSF3, CX3CL1, CXCL1, CXCL16, CXCL6, EGF, ESM1, FABP3, FABP4, FGA, FGB, FGF2, FGG, FLT3, FST, GDF15, HP, ICAM1, IFNA2, IFNG, IL10, IL12, IL13, IL15, IL17A, IL1A, IL1B, IL1R, IL2, IL3, IL-4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IP10, LCN2, MB, MCP1, MCP3, MDC, MIP1A, MIP1B, MPO, NPPB, ORM1, ORM2, OSM, PAPP, PDGFA, PDGFAB, PECAM, PF4, PLGF, PTX3, SAA1, SAA2, SELE, SELL, SELP, TF, TGFA, THBD, TNFA, TNFB, TNFSF14, TNNT1, VCAM1, VEGFA, WF*.

Повышение уровня экспрессии генов в стабильных атеросклеротических бляшках отмечено для

Таблица 1. Гены с высокой экспрессией в стабильных атеросклеротических бляшках
Table 1. Genes with high level of expression in stable atherosclerotic plaques

Идентификатор / ID	Ген / Gene	сАБС 1тп / sAP tr1	сАБС 2тп / sAP tr2	нАБС 1тп / uAP tr1	нАБС 2тп / uAP tr2	Кратность изменения / Log2 foldchange	Значение Р / P value
NM_000014	<i>A2M</i>	7939,5	7941,0	5988,9	5951,5	-0,41131032	2,29E-38
NM_139027 NM_139026 NM_139025	<i>ADAMTS13</i>	46,2	47,5	16,5	17,3	-1,411376486	0,000370917
NR_033662 NM_001178147 NM_000759 NM_172220 NM_172219	<i>CSF3</i>	13,0	12,9	1,4	0,7	-2,811137691	0,000650561
NM_002996	<i>CX3CL1</i>	1277,8	1241,1	526,1	476,9	-1,326386773	2,10E-61
NM_001511 NR_046035	<i>CXCL1</i>	164,6	165,4	17,2	11,7	-3,429648514	2,94E-30
NM_002006	<i>FGF2</i>	171,8	159,6	122,0	127,7	-0,404732484	0,035085444
NM_004864	<i>GDF15</i>	105,4	107,9	13,8	20,0	-2,588216023	7,41E-16
NM_000575	<i>IL1A</i>	56,3	51,8	0,0	0,0	-5,99094545	2,88E-13
NM_000576	<i>IL1B</i>	1065,5	1081,4	114,5	138,7	-3,074329755	3,56E-160
NM_000600	<i>IL6</i>	170,4	178,3	33,8	22,1	-2,597519766	1,12E-23
NM_000572	<i>IL10</i>	167,5	174,0	132,4	115,2	-0,459407421	0,01715176
NM_033023 NM_002607	<i>PDGFA</i>	882,2	860,0	353,0	352,6	-1,300912392	8,53E-43
NM_002852	<i>PTX3</i>	18,8	18,7	9,7	5,5	-1,180329215	0,046026842

Примечание. Здесь и далее в табл. 1: нАБС – нестабильные атеросклеротические бляшки дистрофически-некротического типа; сАБС – стабильные атеросклеротические бляшки фиброзного типа; тп1, тп2 – технические повторы; ID – уникальный идентификатор, описывающий транскрипт.

Note. Here and further in Table 1: ID – a unique identifier describing the transcript; sAP – stable atherosclerotic plaques of fibrous type; tr1, tr2 – technical repeats; uAP – unstable atherosclerotic plaques of dystrophic-necrotic type.

A2M, ADAMTS13, CSF3, CX3CL1, CXCL1, FGF2, GDF15, ICAM1, IL1A, IL1B, IL6, IL10, PDGFA, PTX3 (табл. 2).

Наблюдалось восьмикратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов *CFD, CXCL16, FABP4, FLT3, IFNG, IL7, IL15, SELL, TGFA, THBD, TNNT1, VCAM1* and *VEGFA* ($p<0,001$) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического типа (табл. 2).

Не получено статистически значимых различий в изменении уровня экспрессии генов *AHSG, APCS, CCL11, CCL5, CD40L, CKM, CRP, CSF2, CXCL6, EGF, ESM1, FABP3, FGA, FGB, FGG, FST, HP, IFNA2, IL2, IL3, IL4, IL5, IL9, IL13, IL17A, LCN2, MB, MPO, NPPB, ORM1, ORM2, OSM, PAPP, PF4, SAA1, SAA2, SELE, SELP, TF* и *TNFSF14* в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Обсуждение

Полученные результаты расширяют ранее опу-

бликованную информацию о биохимических путях, дифференциально выраженных в атеросклеротических бляшках разных типов, локализованных в коронарных сосудах. Ранее W. Liu и соавт. провели исследование экспрессии генов и молекулярных механизмов, участвующих в прогрессировании атеросклеротических бляшек сонных артерий [23]. Сообщалось о дифференциально экспрессируемых генах и патологических путях воспалительных процессов, а также о ремоделировании внеклеточного матрикса [24]. Ранее нами также определены патологические пути с измененной экспрессией генов в нестабильных атеросклеротических бляшках: гипоксии, окислительного стресса, актинового цитоскелета, внеклеточного матрикса [6, 13]. Показаны различия в активности отдельных генов в атеросклеротических бляшках разных типов. Для гена *CX3CL1* повышен уровень экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа. В ряде ранее проведенных исследований продемонстрирована патогенная роль *CX3CL1/CX3CR1* в атерогенезе и дестабилизации бляшек [25].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Гены с высокой экспрессией в нестабильных атеросклеротических бляшках							
Table 2. Genes with high expression in unstable atherosclerotic plaques							
Идентификатор / ID	Ген / Gene	сАБС 1тип / sAP tr1	сАБС 2тип / sAP tr2	нАБС 1тип / uAP tr1	нАБС 2тип / uAP tr2	Кратность изменения / Log2 foldchange	Значение P / P value
NM_001928	<i>CFD</i>	13,0	12,9	314,4	303,0	4,427149027	5,74E-37
NM_022059	<i>CXCL16</i>	285,9	267,5	447,5	434,8	0,670265361	2,09E-07
NM_001442	<i>FABP4</i>	4,3	2,9	175,8	191,9	5,173832723	6,88E-22
NM_004119	<i>FLT3</i>	7,2	4,3	33,8	32,4	2,279508347	9,89E-05
NM_000619	<i>IFNG</i>	5,8	4,3	16,5	16,6	1,485432522	0,02897798
NM_172175 NM_000585 NR_037840	<i>IL15</i>	96,7	77,7	146,2	139,4	0,702857112	0,001692397
NM_000880 NM_001199886- NM_001199888	<i>IL7</i>	26,0	30,2	82,7	70,4	1,403894823	3,66E-05
NR_029467	<i>SELL</i>	28,9	20,1	109,6	84,2	1,924684977	1,95E-08
NM_001099691 NM_003236	<i>TGFA</i>	7,2	5,8	32,4	26,2	1,970087702	0,000748346
NM_000361	<i>THBD</i>	317,6	348,0	515,7	486,5	0,588262417	9,90E-07
NM_003283 NM_001291774 NM_001126132 NM_001126133	<i>TNNT1</i>	1,4	1,4	9,7	11,7	2,104129117	0,015590045
NM_001199834 NM_080682 NM_001078	<i>VCAM1</i>	108,3	109,3	330,3	342,3	1,615702207	3,54E-20
NM_003376 NM_001171622- NM_001171625 NM_001204384 NM_001204385 NM_001171626- NM_001171630 NM_001033756 NM_001025366- NM_001025370	<i>VEGFA</i>	138,6	133,7	216,5	196,0	0,593924075	0,001271395

CXCL1 в стенке сосуда способствует накоплению макрофагов и вызывает остановку моноцитов во время раннего атеросклероза, тем самым усиливая атеросклероз [26].

Отмечено повышение уровня экспрессии гена *FGF2* в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа. В исследовании W. Liang доказано, что нокаут низкомолекулярного FGF2 играет важную роль в предотвращении развития атеросклероза у мышей [27].

GDF-15 оказывает про- и противовоспалительное действие на развитие и прогрессирование атеросклероза в зависимости от патофизиологического контекста и стадии прогрессирования процесса. GDF-15 функционирует как провоспалительный фактор в процессе атеросклероза посредством передачи сигналов TGF β RII, особенно на ранней стадии и стадии острого воспаления, что приводит к образованию уязвимых бляшек [28]. Исследование модели мыши с атеросклерозом показало наличие повышенной экспрессии *GDF-15* в ядре бляшки и макрофагах и прогрессирование заболевания, а дефект экспрессии *GDF-15* уменьшал образование ранней бляшки и повышал ее стабильность [29]. В нашей работе выявлена повышенная экспрессия гена *GDF-15* в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа.

IL-1b играет важнейшую роль в росте атеромы. При экспериментальном атеросклерозе доказано, что селективная нейтрализация IL-1b способствует переключению моноцитов в менее воспалительное состояние в плазме, вызывает повышение уровня IL-10 в плазме и уменьшает размер атеросклеротической бляшки без ограничения компенсаторного внешнего ремоделирования в артерии [30].

PTX3 представляет собой белок острой фазы, который обладает плеiotропной активностью при сердечно-сосудистых заболеваниях. PTX3 у людей, как и С-реактивный белок, служит маркером атеросклероза и коррелирует с риском развития сосудистых событий. Иммуногистохимическое окрашивание атеросклеротических поражений сосудов человека позволяет выявить высокую экспрессию PTX3. По сравнению с С-реактивным белком PTX3 демонстрирует иное внутриплазменное распределение, характеризующееся колокализацией с макрофагами CD163⁺⁺ и высокой распространенностью в осложненных бляшках с кровоизлиянием. Высокие уровни PTX3 обнаружены у пациентов с фиброатеромой с тонкой покрышкой по сравнению с лицами с более стабильными фенотипами, такими как фиброзные бляшки или фиброатерома с толстой покрышкой [31]. С другой стороны, экспериментальные данные указывают на благоприятную роль PTX3 в развитии и уязвимости атеросклеротических бляшек [32, 33]. В нашем исследовании повышенная экспрессия PTX3 также наблюдалась в стабильных бляшках. Таким образом, в ряде ис-

следований PTX3 рассмотрен в качестве модулятора про- и противовоспалительных путей.

Для генов *CFD*, *CXCL16*, *FABP4*, *FLT3*, *IFNG*, *IL7*, *IL15*, *SELL*, *TGFA*, *THBD*, *TNNT1*, *VCAM1*, *VEGFA* получены статистически значимые различия уровня экспрессии в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Роль CXCL16 как пускового фактора развития сердечно-сосудистой патологии впервые задокументирована, когда обнаружилась положительная и независимая ассоциация между его растворимой формой и острым коронарным синдромом [34]. Согласно данным мировой литературы, экспрессия *CXCL16* повышена в атеросклеротических бляшках у человека, что согласуется с нашими результатами, и в экспериментальных мышинных моделях атеросклероза, а также в клетках пораженной интимы сосудов, в то время как в интактной стенке аорты этого не наблюдается [34, 35].

В нашем исследовании выявлена повышенная экспрессия гена *FABP4* в нестабильных атеросклеротических бляшках. Белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4), представляет собой недавно описанный адипоцитокин, который высвобождается из адипоцитов и макрофагов и связан с развитием метаболического синдрома, резистентности к инсулину и усилением воспаления. Высказано предположение, что уровень FABP4 является новым маркером, который может точно предсказать риск развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщалось о регрессии атеросклеротических поражений после лечения ингибитором FABP4. FABP активно секретируется адипоцитами и макрофагами. Повышенные уровни циркулирующего в сыворотке FABP4 и экспрессии рибонуклеиновой кислоты (мРНК)-мессенджера *FABP4* в различных тканях демонстрируют сильную патофизиологическую ассоциацию с ожирением, резистентностью к инсулину, гипертонией, воспалением, атеросклерозом, рассеянным склерозом и сердечной дисфункцией. Таким образом, FABP4 предложен в качестве независимого предиктора метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Повышенная концентрация циркулирующего FABP4 предсказывает сердечно-сосудистую смерть в общей популяции. FABP4 сам по себе может непосредственно способствовать развитию атеросклероза и/или сердечно-сосудистого повреждения независимо от классических факторов риска. Сообщалось, что концентрация FABP4 может предсказывать не только развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза, но и долгосрочные сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа. Также сообщалось, что уровень FABP4 отражает накопление липидов в миокарде как предполагаемый эффектор повреждения сердца [37]. В работе М.С. Назаренко и соавт. показаны противо-

положительные данные, свидетельствующие о снижении экспрессии *FABP4* в атеросклеротических бляшках (без указания типа бляшки) сонных артерий [24], что требует дальнейшего изучения функции гена *FABP4*.

IL-15 – недавно идентифицированный цитокин, который принадлежит семейству IL-2 и играет важную роль во врожденной и адаптивной иммунной реакции. IL-15, как провоспалительный цитокин, повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как инфаркт миокарда и атеросклероз. Обнаружено, что уровень IL-15 повышается при атеросклеротических поражениях как у человека, так и животных и может способствовать привлечению и активации Т-клеток в процессе атерогенеза. Повышенные уровни IL-15 наблюдались у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых иммунореактивность была обнаружена в уязвимых атеросклеротических бляшках. Более того, IL-15 экспрессируется воспалительными клетками, локализованными в уязвимых атеросклеротических бляшках, и концентрация IL-15 в сыворотке крови значительно выше у лиц с ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий, чем у здоровых людей [38]. В нашем исследовании уровень экспрессии гена *IL15* повышен в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Ранее описано статистически значимое снижение уровня sVCAM-1 у пациентов с наличием в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек и получены данные, свидетельствующие о том, что повышенное содержание sVCAM-1, в том числе в крови, характерно для стабильных атеросклеротических бляшек [5, 39]. В нашем случае наблюдалась повышенная экспрессия гена *VCAM-1* в нестабильных атеросклеротических бляшках. По результатам некоторых исследований, VCAM-1 наряду с другими адгезивными молекулами и маркерами воспаления повышены в нестабильных атеросклеротических бляшках и в крови у пациентов с тяжелым, в том числе осложненным коронарным атеросклерозом [40]. Согласно результатам A.L. Wekesa и коллег, VCAM-1 являются предикторами развития нестабильных атеросклеротических бляшек [41].

VEGFA, высвобождаемый различными типами клеток, включая гладкомышечные, эндотелиальные клетки и макрофаги, служит мощным инициатором неоваскуляризации. VEGFA способствует поддержанию и регенерации артериального эндотелия в физиологических условиях, однако в результате повышенный уровень VEGFA в прогрессирующих атеросклеротических бляшках приводит к появлению высокопроницаемых и негерметичных микрососудов, которые не созревают должным образом и, следовательно, вносят вклад в нестабильность бляшки [42]. В нашей работе показано повышение уровня экспрессии 18 транскриптов гена *VEGFA*

в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Ограничение исследования

При лечении обоих пациентов использованы препараты группы статинов. Прием статинов может оказывать влияние на экспрессию генов, но не объясняет различий в экспрессии генов между типами атеросклеротических бляшек. Несмотря на это, мы не можем отделить изменения экспрессии генов, обусловленные патологическим состоянием, от тех, которые вызваны статинами или другими лекарственными препаратами. Известно, что кроме основного влияния статинов – снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови – они оказывают противовоспалительный и сосудистопротективный эффекты. Это осуществляется через различные сигнальные и метаболические пути, в том числе через активацию сигнального пути PI3K-Akt и супрессию сигнального пути AP-1 в эндотелиальных клетках, а также ингибирование сигнального пути MAPK в гладкомышечных клетках [43].

Заключение

Развитие атеросклеротической бляшки значительно нарушает функцию артериальной стенки сосудов и приводит к различной экспрессии множества генов. Проведенный нами анализ экспрессии генов атеросклеротических бляшек человека подтверждает предыдущие ассоциации множества дифференциально экспрессирующихся генов семейств цитокинов/хемокинов, адгезивных молекул, белков острой фазы воспаления. Полученные данные могут стать основой для разработки тест-систем с целью определения динамики атеросклеротического процесса и максимально раннего выявления признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Конфликт интересов

С.Е. Семаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Шахтшнейдер заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Е. Иванощук заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Фишман заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.В. Полонская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Каштанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Чернявский заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.С. Мурашов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Волков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №22-25-00743.

Информация об авторах

Семаев Сергей Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3999-8501

Шахтшнейдер Елена Владимировна, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; заведующая сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6108-1025

Иванощук Динара Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0403-545X

Фишман Вениамин Семенович, кандидат биологических наук ведущий научный сотрудник сектора геномных механизмов онтогенеза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5573-3100

Полонская Яна Владимировна, доктор биологических наук старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Каштанова Елена Владимировна, доктор биологических наук старший научный сотрудник, заведующая лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической

Author Information Form

Semaev Sergey S., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Investigations of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3999-8501

Shakhtshneider Elena V., PhD, MD, Leading Researcher at the Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; Head of the Laboratory of the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6108-1025

Ivanoshchuk Dinara E., Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Investigations of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0403-545X

Fishman Veniamin S., PhD, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Genomic Mechanisms of Ontogenesis, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5573-3100

Polonskaya Yana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Kashtanova Elena V., PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch

медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Чернявский Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Мурашов Иван Сергеевич, научный сотрудник лаборатории патоморфологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3712-1258

Волков Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией патоморфологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9697-7091

Рагино Юлия Игоревна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Chernyavskiy Alexander M., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Murashov Ivan S., Researcher at the Laboratory of Pathomorphology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3712-1258

Volkov Alexander M., MD, Professor, Head of the Laboratory of Pathomorphology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9697-7091

Ragino Yulia I., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Вклад авторов в статью

CCE – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИДЕ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФВС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПЯВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЧАМ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МИС – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SSE – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

IDE – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FVS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PYV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

CAM – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MIS – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ВМ – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЮИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВМ – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RYI – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Кургузов А.В., Маслацов Н.А., Полонская Я.В., Мурашов И.С., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Маркеры кальцификации и отдаленные результаты развития коронарного атеросклероза после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (8): 4450. doi:10.15829/1560-4071-2021-4450.
2. Bilitou A., Were J., Farrer A., Rabe A., Ming S.W.Y., Haq I., Dunton K. Prevalence and patient outcomes of adult primary hypercholesterolemia and dyslipidemia in the UK: longitudinal retrospective study using a primary care dataset from 2009 to 2019. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2022; 14: 189-203. doi: 10.2147/CEOR.S347085.
3. Бойцов С.А., Барбараш О.Л., Вайсман Д.Ш., Галаявич А.С., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Какорина Е.П., Никулина Н.Н., Самородская И.В., Черкасов С.Н., Шляхто Е.В., Якушин С.С. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца. Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf?ysclid=l2rhlxht9h. (дата обращения 05.11.2022)
4. Noguchi T., Nakao K., Asaumi Y., Morita Y., Otsuka F., Kataoka Y., Hosoda H., Miura H., Fukuda T., Yasuda S. Noninvasive Coronary Plaque Imaging. *J Noninvasive coronary plaque imaging. J Atheroscler Thromb*. 2018; 25 (4): 281-293. doi: 10.5551/jat.RV17019.
5. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С., Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (5): 26-29. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-26-29.
6. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 36(4): 156-163. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163.
7. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017; 57(12): 5-15. doi:10.18087/cardio.2017.12.10061.
8. Lu M., Peng P., Qiao H., Cui Y., Ma L., Cui B., Cai J., Zhao X. Association between age and progression of carotid artery atherosclerosis: a serial high resolution magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(7): 1287-1295. doi: 10.1007/s10554-019-01538-4.
9. Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек: патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 18(5): 88-95. doi:10.15829/1560-4071-2013-5.
10. Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бойцов С.А., Ткачук В.А. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (8): 32-38. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-32-38.
11. Ahmadi A., Argulian E., Leipsic J., Newby D.E., Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(12): 1608-1617. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.012.
12. Sulkava M., Raitoharju E., Levula M., Seppälä I., Lyytikäinen L.P., Mennander A., Järvinen O., Zeitlin R., Salenius J.P., Illig T., Klopp N., Mononen N., Laaksonen R., Kähönen M., Oksala N., Lehtimäki T. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques - Tampere Vascular Study. *Sci Rep*. 2017; 7: 41483. doi: 10.1038/srep41483.
13. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Чернявский А.М., Воевода М.И. Анализ транскриптомного профиля нестабильной атеросклеротической бляшки. Национальный Конгресс кардиологов. 2017. Санкт-Петербург; 2017. с. 440.
14. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Чернявский А.М., Воевода М.И. Анализ транскриптомного профиля стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек. Национальный Конгресс кардиологов. 2018. Москва; 2018. с. 993.
15. Levula M., Oksala N., Airla N., Zeitlin R., Salenius J.P., Järvinen O., Venermo M., Partio T., Saarinen J., Somppi T., Suominen V., Virkkunen J., Hautalahti J., Laaksonen R., Kähönen M., Mennander A., Kytömäki L., Soini J.T., Parkkinen J., Peltou-Huikko M., Lehtimäki T. Genes involved in systemic and arterial bed dependent atherosclerosis--Tampere Vascular study. *PLoS One*. 2012; 7(4): e33787. doi: 10.1371/journal.pone.0033787.
16. Cooper D.A., Cortés-López M., Miura P. Genome-wide circRNA profiling from RNA-seq data. *Methods Mol Biol*. 2018; 1724:27-41. doi: 10.1007/978-1-4939-7562-4_3.
17. Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Михайлова С.В., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (8): 52–58. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58.
18. Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Fishman V., Ragino Y., Polonskaya Y., Kashtanova E., Chernyavsky A., Murashov I., Voevoda M. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases genes in stable and unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2019; 287: e258. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.794.
19. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018; 9: 586. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.
20. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Мурашов И.С., Волков А.М., Кургузов А.В., Садовский Е.В., Маслацов Н.А., Щербакова Л.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В. Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в коронарных артериях человека. *Кардиология*. 2020; 60(2): 83-88. doi:10.18087/cardio.2020.2.n775.
21. Prasad T.S.K., Goel R., Kandasamy K., Keerthikumar S., Kumar S., Mathivanan S., Telikicherla D., Raju R., Shafreen B., Venugopal A., Balakrishnan L., Marimuthu A., Banerjee

- S., Somanathan D.S., Sebastian A., Rani S., Ray S., Harrys Kishore C.J., Kanth S., Ahmed M., Kashyap M.K., Mohmood R., Ramachandra Y.L., Krishna V., Rahiman B.A., Mohan S., Ranganathan P., Ramabadran S., Chaerkady R., Pandey A. Human Protein Reference Database--2009 update. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37(Database issue): D767-72. doi: 10.1093/nar/gkn892.
22. Murashov I.S., Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Chernyavsky A.M., Nikityuk D.B., Lushnikova E.L. Immunohistochemical features of different types of unstable atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 166(1): 102-106. doi: 10.1007/s10517-018-4297-1.
23. Liu W., Zhao Y., Wu J. Gene expression profile analysis of the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Mol Med Rep.* 2018; 17(4): 5789-5795. doi: 10.3892/mmr.2018.8575.
24. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А., Королева Ю.А., Шарыш Д.В., Зарубин А.А., Валиахметов Н.Р., Гончарова И.А., Муслимова Э.Ф., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А., Пузырев В.П. Сравнительный анализ экспрессии генов в клетках сосудов у больных с клинически выраженным атеросклерозом. *Биомедицинская химия.* 2018; 64(5): 416-422. doi: 10.18097/pbmc20186405416.
25. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol Sin.* 2013; 34(10): 1251-6. doi:10.1038/aps.2013.92.
26. Zhou Z., Subramanian P., Sevilimis G., Globke B., Soehnlein O., Karshovska E., Megens R., Heyll K., Chun J., Saulnier-Blache J.S., Reinholz M., van Zandvoort M., Weber C., Schober A. Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid promotes atherosclerosis by releasing CXCL1 from the endothelium. *Cell Metab.* 2011; 13(5): 592-600. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.016.
27. Liang W., Wang Q., Ma H., Yan W., Yang J. Knockout of Low Molecular Weight FGF2 Attenuates Atherosclerosis by Reducing Macrophage Infiltration and Oxidative Stress in Mice. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45(4): 1434-1443. doi: 10.1159/000487569.
28. Wang J., Wei L., Yang X., Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(17): e012826. doi: 10.1161/JAHA.119.012826.
29. Huang H., Chen Z., Li Y., Gong K., Xiao L., Fu H., Yang J., Wang X., Meng Q. GDF-15 suppresses atherosclerosis by inhibiting oxLDL-induced lipid accumulation and inflammation in macrophages. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 6497568. doi: 10.1155/2021/6497568.
30. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1b in the treatment of atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 589654. doi: 10.3389/fimmu.2020.589654.
31. Casula M., Montecucco F., Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Dallegri F., Carbone F. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2017; 99:1-12. doi: 10.1016/j.vph.2017.10.003.
32. Vilahur G., Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol.* 2015; 73:38-44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001.
33. Bonacina F., Baragetti A., Catapano A.L., Norata G.D. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 725102. doi: 10.1155/2013/725102.
34. Zivković M., Djurić T., Stojković L., Jovanović I., Končar I., Davidović L., Veljković N., Alavantić D., Stanković A. CXCL16 Haplotypes in patients with human carotid atherosclerosis: preliminary results. *J Atheroscler Tromb.* 2015; 22(1): 10-20. doi: 10.5551/jat.24299.
35. Minami M., Kume N., Shimaoka T., Kataoka H., Hayashida K., Akiyama Y., Nagata I., Ando K., Nobuyoshi M., Hanyuu M., Komeda M., Yonehara S., Kita T. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(11): 1796-800. doi: 10.1161/hq1001.096652.
36. Gormez S., Erdim R., Akan G., Caynak B., Duran C., Gunay D., Sozer V., Atalar F. Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2020; 46: 107192. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107192.
37. Saito N., Furuhashi M., Koyama M. Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 4008. doi: 10.1038/s41598-021-83494-5.
38. Guo L., Liu M.F., Huang J.N., Li J.M., Jiang J., Wang J.A. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(13): 7094-7101. doi: 10.1111/jcmm.15296.
39. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Тихонов А.В., Цымбал С.Ю. Окислительные и эндотелиально-дисфункциональные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек. Исследования сосудистой стенки и крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 153(3): 331-5. doi: 10.1007/s10517-012-1708-6.
40. Lu H.H., Sheng Z.Q., Wang Y., Zhang L. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chin Med J (Engl).* 2010; 123(21): 3123-6. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2010.21.031.
41. Wekesa A.L., Cross K.S., O'Donovan O., Dowdall J.F., O'Brien O., Doyle M., Byrne L., Phelan J.P., Ross M.D., Landers R., Harrison M. Predicting carotid artery disease and plaque instability from cell-derived microparticles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48(5): 489-95. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.007.
42. Du M., Wang C., Yang L., Liu B., Zheng Z., Yang L., Zhang F., Peng J., Huang D., Huang K. The role of long noncoding RNA Nrn in atherosclerosis development and plaque stability. *iScience.* 2022; 25(3): 103978. doi: 10.1016/j.isci.2022.103978.
43. Strimpakos A.S., Syrigos K.N., Saif M.W. Novel agents and new combination treatments on phase I studies on solid tumors and pancreatic cancer. *JOP.* 2012; 13(4): 345-8. doi: 10.6092/1590-8577/947. PMID: 22797386.

REFERENCES

1. Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Kurguzov A.V., Maslatov N.A., Polonskaya Ya.V., Murashov I.S., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Calcification markers and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(8):4450. doi:10.15829/1560-4071-2021-4450. (In Russian)
2. Bilitou A., Were J., Farrer A., Rabe A., Ming S.W.Y., Haq I., Dunton K. Prevalence and patient outcomes of adult primary hypercholesterolemia and dyslipidemia in the UK: longitudinal retrospective study using a primary care dataset from 2009 to 2019. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022; 14: 189-203. doi: 10.2147/CEOR.S347085.
3. Boytsov S.A., Barbarash O.L., Vaisman D.S., et al. Clinical, morphological and statistical classification of coronary heart disease. Consensus of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society of Pathologists and Specialists in medical statistics. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf?ysclid=l2rhlxht9h. (accessed 90511.2022) (In Russian)
4. Noguchi T., Nakao K., Asaumi Y., Morita Y., Otsuka F., Kataoka Y., Hosoda H., Miura H., Fukuda T., Yasuda S. Noninvasive Coronary Plaque Imaging. *J Noninvasive coronary plaque imaging. J Atheroscler Thromb.* 2018; 25 (4): 281-293. doi: 10.5551/jat.RV17019.

5. Ragino Yu.I., Stryukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M. Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):26-29. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-26-29. (In Russian)
6. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of lipid metabolism genes in atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):156-163. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163. (In Russian)
7. Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Guchaeva D.A., Shahnovich R.M., Ruda M.Ya., Balakhonova T.V. Carotid Plaque Instability in Patients With Acute Coronary Syndrome as Assessed by Ultrasound Duplex Scanning. *Kardiologiya*. 2017;57(12):5-15. doi:10.18087/cardio.2017.12.10061. (In Russian)
8. Lu M., Peng P., Qiao H., Cui Y., Ma L., Cui B., Cai J., Zhao X. Association between age and progression of carotid artery atherosclerosis: a serial high resolution magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(7): 1287-1295. doi: 10.1007/s10554-019-01538-4.
9. Ragino Yu.I., Volkov A.M., Chernyavskiy A.M. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russ J Cardiol*. 2013; 18(5): 88–95. doi:10.15829/1560-4071-2013-5 (In Russian)
10. Balatsky A.V., Samokhodskaya L.M., Boytsov S.A., Tkachuk V.A. Association of molecular genetic factors with the signs of atherosclerotic plaques instability. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (8): 32-38. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-32-38. (In Russian)
11. Ahmadi A., Argulian E., Leipsic J., Newby D.E., Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(12): 1608-1617. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.012.
12. Sulkava M., Raitoharju E., Levula M., Seppälä I., Lyytikäinen L.P., Mennander A., Järvinen O., Zeitlin R., Salenius J.P., Illig T., Klopp N., Mononen N., Laaksonen R., Kähönen M., Oksala N., Lehtimäki T. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques - Tampere Vascular Study. *Sci Rep*. 2017; 7: 41483. doi: 10.1038/srep41483.
13. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Polonskaya Ya.V., Chernyavskiy A.M., Voevoda M.I. Analiz transkriptomnogo profilya nestabil'noi ateroskleroticheskoi blyashki. *Natsional'nyi Kongress kardiologov*. 2017. Sankt-Peterburg.; 2017. (In Russian)
14. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Polonskaya Ya.V., Chernyavskiy A.M., Voevoda M.I. Analiz transkriptomnogo profilya stabil'nykh i nestabil'nykh ateroskleroticheskikh blyashkek. *Natsional'nyi Kongress kardiologov*. 2018. Moscow; 2018. (In Russian)
15. Levula M., Oksala N., Airla N., Zeitlin R., Salenius J.P., Järvinen O., Venermo M., Partio T., Saarinen J., Somppi T., Suominen V., Virkkunen J., Hautalahti J., Laaksonen R., Kähönen M., Mennander A., Kytömäki L., Soini J.T., Parkkinen J., Peltto-Huikko M., Lehtimäki T. Genes involved in systemic and arterial bed dependent atherosclerosis--Tampere Vascular study. *PLoS One*. 2012; 7(4): e33787. doi: 10.1371/journal.pone.0033787.
16. Cooper D.A., Cortés-López M., Miura P. Genome-wide circRNA profiling from RNA-seq data. *Methods Mol Biol*. 2018; 1724:27-41. doi: 10.1007/978-1-4939-7562-4_3.
17. Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V., Mikhailova S.V., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of matrix metalloproteases in stable and unstable atherosclerotic lesions by a method of full genome sequencing of RNA: Pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (8): 52–58 doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58. (In Russian)
18. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Fishman V., Ragino Y., Polonskaya Y., Kashtanova E., Chernyavsky A., Murashov I., Voevoda M. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases genes in stable and unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2019; 287: e258. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.794.
19. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018; 9: 586. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.
20. Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Murashov I.S., Volkov A.M., Kurguzov A.V., Sadovski E.V., Maslatsov N.A., Scherbakova L.V., Chernyavskii A.M., Polonskaya Ya.V. The study of biochemical factors of calcification of stable and unstable plaques in the coronary arteries of man. *Kardiologiya*. 2020; 60(2): 83–88. doi:10.18087/cardio.2020.2.n775. (In Russian)
21. Prasad T.S.K., Goel R., Kandasamy K., Keerthikumar S., Kumar S., Mathivanan S., Telikicherla D., Raju R., Shafreen B., Venugopal A., Balakrishnan L., Marimuthu A., Banerjee S., Somanathan D.S., Sebastian A., Rani S., Ray S., Harrys Kishore C.J., Kanth S., Ahmed M., Kashyap M.K., Mohmood R., Ramachandra Y.L., Krishna V., Rahiman B.A., Mohan S., Ranganathan P., Ramabadran S., Chaerkady R., Pandey A. Human Protein Reference Database--2009 update. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37(Database issue): D767-72. doi: 10.1093/nar/gkn892.
22. Murashov I.S., Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Chernyavsky A.M., Nikityuk D.B., Lushnikova E.L. Immunohistochemical features of different types of unstable atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 166(1): 102-106. doi: 10.1007/s10517-018-4297-1.
23. Liu W., Zhao Y., Wu J. Gene expression profile analysis of the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Mol Med Rep*. 2018; 17(4): 5789-5795. doi: 10.3892/mmr.2018.8575.
24. Nazarenko M.S., Markov A.V., Sleptsov A.A., Koroleva, I. A., Sharysh, D. V., Zarubin, A. A., Valiahmetov, N. R., Goncharova, I. A., Muslimova, E. F., Kuznecov, M. S., Kozlov, B. N., Afanasiev, S. A., Puzyrev, V. P. Comparative analysis of gene expression in vascular cells of patients with advanced atherosclerosis. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2018; 64(5): 416–422. doi: 10.18097/pbmc20186405416. (In Russian)
25. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2013; 34(10): 1251-6. doi:10.1038/aps.2013.92.
26. Zhou Z., Subramanian P., Sevilimis G., Globke B., Soehnlein O., Karshovska E., Megens R., Heyll K., Chun J., Saulnier-Blache J.S., Reinholz M., van Zandvoort M., Weber C., Schober A. Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid promotes atherosclerosis by releasing CXCL1 from the endothelium. *Cell Metab*. 2011; 13(5): 592-600. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.016.
27. Liang W., Wang Q., Ma H., Yan W., Yang J. Knockout of Low Molecular Weight FGF2 Attenuates Atherosclerosis by Reducing Macrophage Infiltration and Oxidative Stress in Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 45(4): 1434-1443. doi: 10.1159/000487569.
28. Wang J., Wei L., Yang X., Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(17): e012826. doi: 10.1161/JAHA.119.012826.
29. Huang H., Chen Z., Li Y., Gong K., Xiao L., Fu H., Yang J., Wang X., Meng Q. GDF-15 suppresses atherosclerosis by inhibiting oxLDL-induced lipid accumulation and inflammation in macrophages. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021; 2021: 6497568. doi: 10.1155/2021/6497568.

30. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1b in the treatment of atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 589654. doi: 10.3389/fimmu.2020.589654.
31. Casula M., Montecucco F., Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Dallegri F., Carbone F. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2017; 99:1-12. doi: 10.1016/j.vph.2017.10.003.
32. Vilahur G., Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol.* 2015; 73:38-44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001.
33. Bonacina F., Baragetti A., Catapano A.L., Norata G.D. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 725102. doi: 10.1155/2013/725102.
34. Zivković M., Djurić T., Stojković L., Jovanović I., Končar I., Davidović L., Veljković N., Alavantić D., Stanković A. CXCL16 Haplotypes in patients with human carotid atherosclerosis: preliminary results. *J Atheroscler Tromb.* 2015; 22(1): 10-20. doi: 10.5551/jat.24299.
35. Minami M., Kume N., Shimaoka T., Kataoka H., Hayashida K., Akiyama Y., Nagata I., Ando K., Nobuyoshi M., Hanyuu M., Komeda M., Yonehara S., Kita T. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(11): 1796-800. doi: 10.1161/hq1001.096652.
36. Gormez S., Erdim R., Akan G., Caynak B., Duran C., Gunay D., Sozer V., Atalar F. Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2020; 46: 107192. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107192.
37. Saito N., Furuhashi M., Koyama M. Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 4008. doi: 10.1038/s41598-021-83494-5.
38. Guo L., Liu M.F., Huang J.N., Li J.M., Jiang J., Wang J.A. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(13): 7094-7101. doi: 10.1111/jcmm.15296.
39. Ragino Y.I., Chernjavski A.M., Polonskaya Y.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V., Tikhonov A.V., Tcimbalsky S.Y. Oxidation and endothelial dysfunction biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Studies of the vascular wall and blood. Bull Exp Biol Med.* 2012 Jul;153(3):331-5. doi: 10.1007/s10517-012-1708-6. (In Russian)
40. Lu H.H., Sheng Z.Q., Wang Y., Zhang L. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chin Med J (Engl).* 2010; 123(21): 3123-6. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2010.21.031.
41. Wekesa A.L., Cross K.S., O'Donovan O., Dowdall J.F., O'Brien O., Doyle M., Byrne L., Phelan J.P., Ross M.D., Landers R., Harrison M. Predicting carotid artery disease and plaque instability from cell-derived microparticles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48(5): 489-95. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.007.
42. Du M., Wang C., Yang L., Liu B., Zheng Z., Yang L., Zhang F., Peng J., Huang D., Huang K. The role of long noncoding RNA Nron in atherosclerosis development and plaque stability. *iScience.* 2022; 25(3): 103978. doi: 10.1016/j.isci.2022.103978.
43. Strimpakos A.S., Syrigos K.N., Saif M.W. Novel agents and new combination treatments on phase I studies on solid tumors and pancreatic cancer. *JOP.* 2012; 13(4): 345-8. doi: 10.6092/1590-8577/947. PMID: 22797386.

Для цитирования: Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Волков А.М., Рагино Ю.И. Экспрессия генов биомолекул, ассоциированных с этиопатогенезом атеросклероза, в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 65-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-65-79

To cite: Semaev S.E., Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Volkov A.M., Ragino Yu.I. Expression of genes of biomolecules associated with the etiopathogenesis of atherosclerosis in atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 65-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-65-79

ПРИЛОЖЕНИЕ

к статье С.Е. Семаева, Е.В. Шахтштейндер, Д.Е. Иванюк, В.С. Фишмана, Я.В. Полонской, Е.В. Каштановой, А.М. Чернявского, И.С. Мурашов, А.М. Волкова, Ю.И. Рагино
«Экспрессия генов биомолекул, ассоциированных с этиопатогенезом атеросклероза, в атеросклеротических бляшках коронарных артерий»

Молекулярные классы генов, включенных в исследование
Molecular classes of genes included in the study

	Gene (protein)	HPRD (The Human Protein Reference Database) ^a				UniProt (The Universal Protein Resource) ^b		HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) ^c
		Molecular class	Molecular function	Biological process	Localization (Primary + Alternate)	Molecular function	Biological process	Gene groups
1.	<i>CD40LG (CD40 ligand)</i>	Ligand	Receptor binding	Immune response	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily CD molecules
2.	<i>EGF (epidermal growth factor)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Nucleus	Growth factor	–	–
3.	<i>CCL11 (Eotaxin)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Cytoplasm + Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
4.	<i>FGF2 (Fibroblast growth factor 2)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular Nucleus	Developmental protein, Growth factor, Heparin-binding, Mitogen	Angiogenesis, Differentiation	Fibroblast growth factor family
5.	<i>FLT3LG (Fms-related tyrosine kinase 3 ligand)</i>	Ligand	Receptor binding	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	–	Receptor ligands
6.	<i>CX3CL1 (Fractalkine)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	Cell adhesion, Chemotaxis	Chemokine ligands
7.	<i>CSF3 (Granulocyte colony-stimulating factor)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Receptor ligands
8.	<i>CSF2 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	–
9.	<i>CXCL1 (Growth-regulated alpha protein)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Inflammatory response	Chemokine ligands
10.	<i>IFNA2 (Interferon alpha-2)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Antiviral defense	Interferons
11.	<i>IFNG (Interferon gamma)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular + Nucleus	Cytokine	Antiviral defense, Growth regulation	Interferons
12.	<i>IL1A (Interleukin-1 alpha)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Cytoplasm + Extracellular Plasma membrane	Cytokine, Mitogen, Pyrogen	Inflammatory response	Interleukins
13.	<i>IL1B (Interleukin-1 beta)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular + Plasma membrane Cytoplasm Nucleus	Cytokine, Mitogen, Pyrogen	Inflammatory response	Interleukins
14.	<i>IL1RN (Interleukin-1 receptor antagonist protein)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Extracellular space Cytoplasm	–	–	I-set domain containing TIR domain containing CD molecules Interleukin receptors

15.	<i>IL2 (Interleukin-2)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Adaptive immunity, Immunity	Interleukins
16.	<i>IL3 (Interleukin-3)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
17.	<i>IL4 (Interleukin-4)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	B-cell activation	Interleukins
18.	<i>IL5 (Interleukin-5)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
19.	<i>IL6 (Interleukin-6)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Acute phase	Interleukins Interferons Interleukin 6 type cytokine family
20.	<i>IL7 (Interleukin-7)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
21.	<i>CXCL8/IL8 (Interleukin-8)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands Interleukins
22.	<i>IL9 (Interleukin-9)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
23.	<i>IL10 (Interleukin-10)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	–	Interleukins
24.	<i>IL12A (Interleukin-12 subunit alpha)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Host-virus interaction	Interleukins
25.	<i>IL12B (Interleukin-12 subunit beta)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	–	Immunoglobulin like domain containing Interleukins
26.	<i>IL13 (Interleukin-13)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	–	Interleukins
27.	<i>IL15 (Interleukin-15)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Membrane fraction + Endosome, Golgi apparatus	Cytokine	–	Interleukins
28.	<i>IL17A (Interleukin-17A)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Adaptive immunity, Immunity, Inflammatory response, Innate immunity	Interleukins
29.	<i>CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
30.	<i>CCL2 (C-C motif chemokine 2)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands

31.	<i>CCL7 (C-C motif chemokine 7)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine, Heparin-binding	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
32.	<i>CCL22 (C-C motif chemokine 22)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis	Chemokine ligands
33.	<i>CCL3 (C-C motif chemokine 3)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
34.	<i>CCL4 (C-C motif chemokine 4)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular + Endoplasmic reticulum Golgi apparatus	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
35.	<i>PDGFA (Platelet-derived growth factor subunit A)_v</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell proliferation; Cell surface receptor linked signal transduction; Cell migration	Extracellular	Developmental protein, Growth factor, Mitogen	–	–
36.	<i>PDGFB (Platelet-derived growth factor subunit B)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Cytoplasm Nucleus	Developmental protein, Growth factor, Mitogen	–	–
37.	<i>CCL5 (C-C motif chemokine 5)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
38.	<i>TGFA (Transforming growth factor alpha)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Endoplasmic reticulum + Plasma membrane Cytoplasm Nucleus	Growth factor, Mitogen	–	–
39.	<i>TNF (Tumor necrosis factor)</i>	Ligand	Receptor binding	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily
40.	<i>LTA (Lymphotoxin-alpha)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Plasma membrane Cytoplasm	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily
41.	<i>VEGFA (Vascular endothelial growth factor A)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Developmental protein, Growth factor, Heparin-binding, Mitogen	Angiogenesis, Differentiation	VEGF family
42.	<i>NPPB (Natriuretic peptides B)</i>	Peptide hormone	Peptide hormone	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Hormone, Vasoactive, Vasodilator	–	Neuropeptides
43.	<i>FGL1 (Fibrinogen-like protein 1)</i>	Unclassified	Molecular function unknown	Biological_process unknown	Extracellular + Cytoplasm I	–	Adaptive immunity, Immunity	Fibrinogen C domain containing
44.	<i>CXCL6 (C-X-C motif chemokine 6)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Antibiotic, Antimicrobial, Cytokine, Heparin-binding	Chemotaxis	Chemokine ligands

45.	<i>CXCL16 (C-X-C motif chemokine 16)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	Chemotaxis	Chemokine ligands Scavenger receptors
46.	<i>ESM1 (Endothelial cell-specific molecule 1)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Cytoplasm	–	Angiogenesis	–
47.	<i>FABP3 (Fatty acid-binding protein, heart)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Cytoplasm	–	Transport	Fatty acid binding protein family
48.	<i>FABP4 (Fatty acid-binding protein, adipocyte)</i>	Chaperone	Chaperone activity	Cell communication; Signal transduction	Cytoplasm	–	Transport	Fatty acid binding protein family
49.	<i>TNFSF14 (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 14)</i>	Ligand	Receptor binding	Apoptosis; Signal transduction	Plasma membrane + Cytoplasm	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily CD molecules
50.	<i>OSM (Oncostatin-M)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine, Mitogen	Growth regulation	Interleukin 6 type cytokine family
51.	<i>PGF (Placenta growth factor)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, Cytoplasmic vesicle, Plasma membrane	Developmental protein, Growth factor, Heparin-binding, Mitogen	Angiogenesis, Differentiation	VEGF family
52.	<i>TNNI3 (Troponin I, cardiac muscle)</i>	Structural protein	Structural molecule activity	Cell growth and/or maintenance	–	Actin-binding, Muscle protein	–	Troponin complex subunits
53.	<i>PAPPA (Pappalysin-1)</i>	Metallo protease	Metalloproteinase activity	Protein metabolism	Extracellular + Cytoplasm Plasma membrane	Hydrolase, Metalloprotease, Protease	–	Sushi domain containing Pappalysins
54.	<i>CKM (Creatine kinase M-type)</i>	Enzyme: Phosphotransferase	Catalytic activity	Metabolism; Energy pathways	Cytoplasm + Extracellular	Kinase, Transferase	–	–
55.	<i>ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13)</i>	Metallo protease	Metalloproteinase activity	Protein metabolism	Extracellular	Hydrolase, Metalloprotease, Protease	Blood coagulation, Hemostasis	ADAM metalloproteinases with thrombospondin type 1 motif
56.	<i>GDF15 (Growth/differentiation factor 15)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Endoplasmic reticulum, Golgi apparatus	Cytokine, Growth factor	–	Transforming growth factor beta superfamily MicroRNA protein coding host genes
57.	<i>sICAM-1 (SICAM-1)</i>	–	–	–	–	–	–	–
58.	<i>MPO (Myeloperoxidase)</i>	Enzyme: Oxidoreductase	Oxidoreductase activity	Metabolism; Energy pathways	Extracellular + Nucleus, Cytoplasm, Endoplasmic reticulum, Azurophil granule	Oxidoreductase, Peroxidase	Hydrogen peroxide	–
59.	<i>MB (Myoglobin)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Sarcoplasm	Muscle protein	Oxygen transport, Transport	–
60.	<i>LCN2 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Extracellular + Secretory granule	–	Apoptosis, Immunity, Innate immunity, Ion transport, Iron transport, Transport	Lipocalins

Differential gene expression in atherosclerotic plaques

61.	<i>SAA1 (Serum amyloid A-1 protein)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Lipid transport; Inflammatory response	Extracellular	Heparin-binding	Acute phase	Receptor ligands
62.	<i>SAA2 (Serum amyloid A-2 protein)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Extracellular	–	Acute phase	–
63.	<i>VCAM1 (Vascular cell adhesion protein 1)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	–	Cell adhesion	Ig-like cell adhesion molecule family Receptor ligands C2-set domain containing I-set domain containing CD molecules
64.	<i>SELP (P-selectin)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane	–	Cell adhesion	Sushi domain containing Selectins C-type lectin domain containing CD molecules
65.	<i>A2M (Alpha-2-macroglobulin)</i>	Protease inhibitor	Protease inhibitor activity	Protein metabolism	Extracellular + Cytosol	Protease inhibitor, Serine protease inhibitor	–	C3 and PZP like, alpha-2-macroglobulin domain containing
66.	<i>CFD (Adipsin)</i>	Serine protease	Serine-type peptidase activity	Immune response	Extracellular	Hydrolase, Protease, Serine protease	–	Granule associated serine proteases of immune defence Complement system activation components
67.	<i>ORM1 (Alpha-1-acid glycoprotein 1)</i>	Secreted polypeptide	Defense/immunity protein activity	Immune response	Extracellular	–	Acute phase, Transport	Lipocalins
68.	<i>ORM2 (Alpha-1-acid glycoprotein 2)</i>	Secreted polypeptide	Defense/immunity protein activity	Immune response	Extracellular	–	Acute phase, Transport	Lipocalins
69.	<i>CRP (C-reactive protein)</i>	Complement protein	Complement activity	Immune response	Extracellular + Nucleus	–	Acute phase	Short pentraxins
70.	<i>AHSG (Alpha-2-HS-glycoprotein)</i>	Secreted polypeptide	Defense/immunity protein activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	–	Mineral balance	Cystatins, type 4
71.	<i>FGL1 (Fibrinogen-like protein 1)</i>	Unclassified	Molecular function unknown	Biological_process unknown	Extracellular + Cytoplasm I	–	Adaptive immunity, Immunity	Fibrinogen C domain containing
72.	<i>HP (Haptoglobin)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Immune response	Extracellular	Antibiotic, Antimicrobial, Antioxidant, Serine protease homolog	Acute phase, Immunity	Sushi domain containing
73.	<i>SELL (L-selectin)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane	–	Cell adhesion	Sushi domain containing Selectins C-type lectin domain containing CD molecules
74.	<i>PF4 (Platelet factor 4)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Heparin-binding	Chemotaxis	–

75.	<i>APCS (Serum amyloid P-component)</i>	Secreted polypeptide	Binding	Protein metabolism	Extracellular + Nucleus Cytoplasm	–	–	Short pentraxins
76.	<i>vWF (von Willebrand factor)</i>	Coagulation factor	Protein binding	Protein metabolism	Extracellular + Cytoplasm Endoplasmic reticulum Golgi apparatus Secretory granule	–	Blood coagulation, Cell adhesion, Hemostasis	Receptor ligands
77.	<i>SELE (E-selectin)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Immune response	Plasma membrane + Extracellular Endosome Lysosome	–	Cell adhesion	Sushi domain containing Selectins C-type lectin domain containing CD molecules
78.	<i>FST (Follistatin)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	–	–	–
79.	<i>PECAM1 (Platelet endothelial cell adhesion molecule)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane	–	Cell adhesion, Phagocytosis	Immunoglobulin like domain containing Ig-like cell adhesion molecule family CD molecules
80.	<i>PTX3 (Pentraxin-related protein PTX3)</i>	Secreted polypeptide	Defense/ immunity protein activity	Immune response	Extracellular	–	–	Long pentraxins
81.	<i>F3 (Tissue factor)</i>	Coagulation factor	Cofactor binding	Protein metabolism	Plasma membrane	–	Blood coagulation, Hemostasis	CD molecules
82.	<i>THBD (Thrombomodulin)</i>	Cell surface receptor	Receptor activity	Immune response	Plasma membrane + Extracellular	Receptor	Blood coagulation, Hemostasis	C-type lectin domain containing CD molecules
83.	<i>TNNT1 (Troponin T, slow skeletal muscle)</i>	Cytoskeletal protein	Structural constituent of cytoskeleton	Cell growth and/or maintenance	Cytoplasm	Muscle protein	–	Troponin complex subunits

Примечание: a – цум. no [21]; b – The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D480-D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>; c – HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute: <https://www.genenames.org>.

Note: a – cited by [21]; b – The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D480-D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>; c – HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute: <https://www.genenames.org>.



УДК 616-089.819.843:577.11-77:615.281.9
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПРОТИВОСПАЕЧНЫЕ МЕМБРАНЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ХИРУРГИИ

Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Д.К. Шишкова, Н.А. Ефремова, П.С. Онищенко,
Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Образование спаек – классическое осложнение любого оперативного вмешательства, снижающее качество жизни пациентов и несущее риск летальных осложнений при повторных операциях. Также существует проблема инфицирования послеоперационной раны. В арсенале хирургов отсутствуют эффективные противоспаечные средства, обладающие собственной антибактериальной активностью.

Цель	Обоснование и разработка биodeградируемых противоспаечных мембран, обладающих собственной антибактериальной активностью.
Материалы и методы	Мембраны изготовлены методом электроспиннинга из композиции биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа и ϵ -капролактон. Для придания мембране антибактериальных свойств в раствор полимеров добавляли антибиотик тигацил. Оценку структуры поверхности мембран проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа. Изучали физико-механические и гемосовместимые свойства. Оценивали антибактериальную активность мембран после этапа изготовления, стерилизации и хранения в течение 24 мес.
Результаты	Включение тигацила в состав мембраны способствовало снижению толщины волокна почти в 4 раза, при этом упаковка волокон стало более плотной, что сказалось на увеличении прочности модифицированных мембран. Образцы мембран до и после включения тигацила не оказывали негативного влияния на эритроциты. Полученные результаты подтверждают антибактериальную активность мембран в отношении <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Klebsiella pneumoniae</i> , а также сохранность данных свойств после этапа стерилизации и в течение двух лет хранения.
Заключение	Включение тигацила в состав полимерной композиции позволяет создать биodeградируемую противоспаечную мембрану с собственной антибактериальной активностью, которая сохраняется на протяжении двух лет с момента ее изготовления. Включение тигацила в состав полимерного волокна не оказывает негативного влияния на исходные свойства мембраны.
Ключевые слова	Противоспаечные мембраны • Электроспиннинг • Гемосовместимость • Антибактериальные свойства • Тигацил

Поступила в редакцию: 10.10.2023; поступила после доработки: 18.11.2023; принята к печати: 06.12.2023

BIODEGRADABLE ANTI-ADHESIVE MEMBRANES WITH ANTIBACTERIAL PROPERTIES FOR USE IN SURGERY

Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, D.K. Shishkova, N.A. Efremova, P.S. Onishchenko,
L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Adhesion formation is a classic complication of any surgical intervention, which reduces the quality of life of patients and carries the risk of fatal complications during repeated surgery. Moreover, there is

Для корреспонденции: Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

an issue of postoperative wound infection. Currently, there are no effective anti-adhesive agents with antibacterial activity in the arsenal of surgeons.

Aim	To justify and develop biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial activity.
Methods	The membranes were made by electrospinning using a composition of biodegradable polymers: polylactide-co-glycolide copolymer (50:50) Mm 20–30 KDa and ϵ -caprolactonone. The antibiotic Tigacil was added to the polymer solution to impart antibacterial properties to the membrane. The surface structure of the membranes was evaluated using a scanning electron microscope. Physical, mechanical and hemocompatibility properties were studied. The antibacterial activity of the membranes was evaluated after manufacturing, sterilization and storage for 24 months.
Results	The inclusion of Tigacil in the membrane composition contributed to a decrease in fiber thickness by almost 4 times, while the packing of fibers became denser, which affected the increase in the strength of the modified membranes. Samples of membranes before and after the inclusion of Tigacil have no negative effect on erythrocytes. The obtained results confirm the antibacterial activity of membranes against <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> , as well as the preservation of these properties after sterilization and during 2 years of storage.
Conclusion	The inclusion of Tigacil in the polymer composition makes it possible to create biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial activity, which is maintained for two years after the manufacture. The inclusion of Tigacil in the polymer fiber composition does not adversely affect the initial properties of the membrane.
Keywords	Anti-adhesive membranes • Electrospinning • Hemocompatibility • Antibacterial properties • Tigacil

Received: 10.10.2023; received in revised form: 18.11.2023; accepted: 06.12.2023

Введение

Классическим осложнением любого хирургического вмешательства, в том числе при операциях на сердце и органах брюшной полости, является образование спаек [1–5]. Для абдоминальной хирургии проблема спайкообразования наиболее актуальна – после проведения полостных операций порядка 85–95% пациентов страдают от спаек [2, 4, 6], что существенно снижает качество жизни вследствие хронического болевого синдрома и приводит к повторному оперативному вмешательству в 30% случаев [6]. В сердечно-сосудистой хирургии образование послеоперационных спаек (припаивание сердца и крупных сосудов к внутренней поверхности грудной клетки) также является серьезной проблемой [1, 3, 7–9]. В случае проведения пациенту повторной операции либо необходимости нескольких последовательных вмешательств при коррекции сложных врожденных пороков сердца [8, 9] наличие спаек значительно увеличивает время операции и риск повреждения структур сердца, при этом летальность при повторных операциях при наличии массивного спаечного процесса может достигать 25% [9].

Для предупреждения формирования спаек необходимо разобщать раневые поверхности – использовать противоспаечный материал в ходе хирургической

операции [10–12]. В настоящее время на рынке существует ряд средств для профилактики спаек [13–19], однако проблема остается нерешенной, поскольку эти средства предотвращают спайки не более чем в 25% случаев [19]. При этом по таким направлениям, как кардиохирургия и лапароскопия, выбор противоспаечных средств еще меньше. Также на данный момент активно разрабатывают противоспаечные средства на основе биодеградируемых полимеров с включением лекарственных препаратов [15, 16, 19].

Помимо формирования послеоперационных спаек существует проблема инфицирования зоны оперативного вмешательства [20–23]. После операций на открытом сердце в 0,5–4% случаев развивается стерильная инфекция, а при развившемся послеоперационном гнойном медиастините летальность может достигать 32% [21]. Развитие данного грозного осложнения, по мнению исследователей, может быть обусловлено отсутствием механического барьера между престерильными тканями и средостением, вследствие чего вероятно проникновение кожных и подкожных инфекций, особенно при нестабильности грудины.

В абдоминальной хирургии актуальной остается проблема перитонита [24]. В то же время не создано эффективных противоспаечных изделий,

обладающих собственной противовоспалительной и/или антибактериальной активностью.

Цель настоящего исследования – обоснование и разработка биодеградируемой противоспаечной мембраны, обладающей собственной антибактериальной активностью.

Материалы и методы

Для изготовления мембран использовали композицию биодеградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа («Новохим», Россия) и ϵ -капролактонон (Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в хлороформе «хч» («Вектон», Россия). Готовили исходные растворы: 20% раствор полилактид-со-гликолид (50:50) и 5% раствор ϵ -капролактонона, после чего соединяли два приготовленных раствора в соотношении 60 и 40% соответственно. После полного смешивания растворов полимеров добавляли антибиотик тигацил (PATHEON ITALIA, S.P.A., Италия) для придания мембране антибактериальных свойств. Для этого тигацил разводили в физрастворе и добавляли в раствор полимера для получения конечной концентрации антибиотика 1 мкг/мл. Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 0,5 мл/ч. В качестве принимающего коллектора использовали поверхность металлического вращающегося со скоростью 200 об/мин штифта диаметром 8 мм. Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см, ширина укладки полимера на металлический штифт составила 100 мм, скорость движения каретки – 30 мм/сек. Диаметр иглы составил 22G. Все эксперименты проводили при комнатной температуре и относительной влажности воздуха около 30%. Время формирования мембраны – 2 ч. Толщина – 200–200 мкм.

Оценку структуры поверхности биодеградируемых противоспаечных мембран до и после добавления лекарственных препаратов проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы протезов размером $0,5 \times 0,5$ см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Microsystems GmbH, Австрия).

Оценку физико-механических свойств проводили на универсальной испытательной машине Zwick/Roell (Германия) путем продольного растяжения образцов в соответствии с требованиями ISO 2960:1974 «Ткани. Определение прочности на разрыв и растяжения при разрыве. Диафрагмальный метод». Испытания проведены с использованием

датчика с номинальной силой 50 Н с пределом допустимой погрешности $\pm 1\%$, скорость перемещения траверсы при испытании 50 мм/мин. Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80–120 мм рт. ст.).

Для оценки антибактериальной активности противоспаечных мембран, содержащих антибиотик тигацил, использовали стандартизованную методику определения чувствительности микроорганизмов на основе дисков. В качестве микробиологической нагрузки применяли два лабораторных штамма *Staphylococcus aureus*, как наиболее часто вызывающий инфицирование послеоперационных ран и *Klebsiella pneumoniae*, как наиболее чаще встречающиеся при интраабдоминальных инфекциях [22]. В условиях аттестованной бактериологической лаборатории был приготовлен агар Мюллера – Хинтона и разлит в стеклянные чашки Петри. Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. В чашки с агаром при комнатной температуре вносили бактериальную суспензию и равномерно разносили по всей площади чашки Петри. После этого на поверхность с бактериями размещали образцы контрольной и опытной групп. Опытный образец представлял из себя фрагмент изготовленной мембраны, содержащей тигацил, в виде круга (диска) диаметром 1 см. В качестве контроля использовали диски из стерильной фильтровальной бумаги аналогичного размера, на которые был размещен свежеприготовленный раствор тигацила (10 мкл) в концентрации, сопоставимой его содержанию в опытных образцах. Далее все исследуемые чашки Петри с образцами размещали на 24 ч в термостате при 37 °С. По истечении времени инкубации оценивали зоны лизиса бактерий.

Исследование гемолиза эритроцитов (один из параметров гемосовместимости) после контакта с поверхностью полимерных образцов проводили в соответствии с требованиями стандарта ГОСТ ISO 10993.4–2020. Для оценки степени гемолиза эритроцитов использовали свежую донорскую кровь с добавлением 3,8% цитрата натрия в соотношении 1:9 (цитрат : кровь). Исследуемые образцы размером 25 см² в количестве 10 шт. для каждого вида материала помещали в полипропиленовые емкости (бюксы), содержащие 10 мл физиологического раствора. Бюксы ставили в термостат на 120 мин при температуре 37 °С. В качестве положительного и отрицательного контролей использовали физиоло-

гический раствор и дистиллированную воду соответственно. Через два часа после инкубации в каждый бюкс добавляли по 200 мкл цитратной крови и снова помещали в термостат на один час при 37 °С. После инкубации полимерные образцы изымали из бюксов в соответствующие пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 2 800 об/мин с целью осаждения эритроцитов. Оптическую плотность полученных растворов измеряли на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo SCIENTIFIC, США) при длине волны 545 нм.

Степень гемолиза (H) в % определяли по формуле [15, 16]:

$$H(\%) = \frac{D_t - D_{ne}}{D_{pe} - D_{ne}} \times 100\%,$$

где D_t – оптическая плотность пробы, инкубируемой с исследуемым материалом; D_{ne} – оптическая плотность положительного контроля; D_{pe} – оптическая плотность пробы после 100% гемолиза.

За полное отсутствие гемолиза принимали среднее значение показателя оптической плотности при измерении физиологического раствора с кровью (положительный контроль), равное 0. За 100% гемолиз принимали среднее значение оптической плотности прибора при измерении дистиллированной воды с кровью (отрицательный контроль), которое составило 0,279.

Проведена оценка динамики выделения тигацила *in vitro*. В начале эксперимента оценивали оптимальную длину волны, на которой происходит максимальное поглощение спектра раствора тигацила. Для этого рабочий раствор в концентрации 8 мкг/мл просканирован в диапазоне волн 200–900 нм на регистрирующем спектрофотометре UNICO UV – 2804 с функцией сканирования (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США). Результаты исследования показали два самых больших пика на длине волн 335 и 287 нм. Далее подготовили растворы тигацила с кратным разведением для построения калибровочной кривой. При измерении растворов на длине волны 335 нм получили оптимальный график зависимости коэффициента пропускания от концентрации препарата. Данная длина волны была взята как основная для дальнейшего проведения эксперимента.

Для определения динамики выделения тигацила изготовлены образцы мембраны размером 1 × 1 см и помещены в 2,5 мл физиологического раствора NaCl. В динамике 1, 6, 12, 24 и 48 ч оценивали количественное выделение тигацила из образцов.

Обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами статистики при помощи программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$). Для определения различий между двумя независимыми

группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Структура мембран, изготовленных на основе полимерной композиции без включения лекарственного препарата, представлена на рис. 1 (A, B). Мембрана состоит из нитей различного диаметра, хаотично расположенных относительно друг друга. Толщина большей части нитей составила в среднем 2 мкм (1,42–2,85 мкм), которые переплетались с нитями меньшего диаметра – среднее 0,94 (794 нм – 1,3 мкм) (см. рис. 1, B).

Включение тигацила в состав мембраны оказало существенное влияние на толщину волокон и структуру мембраны в целом: толщина волокна при добавлении в состав полимера снизилась почти в 4 раза, составив для мембраны тигацилом 455 нм (345–646 нм) (см. рис. 1, D). При этом волокна были более вытянутыми, имели более компактную и упорядоченную упаковку (см. рис. 1, C).

Изменение толщины волокон связано с включением в раствор полимера жидкой фазы лекарственного препарата, что способствовало стандартизации волокон и их более плотной упаковке.

Физико-механические свойства медицинского изделия представляют особую значимость: прочность, способность к удлинению (эластичность) и упругость. Поскольку противоспаечные мембраны фиксируют к внутренним органам или тканям во время операции, данное изделие должно обладать определенной прочностью и эластичностью. Прочность оценивали по максимальному напряжению при растяжении, эластичность – по относительному удлинению. Полученные результаты свидетель-

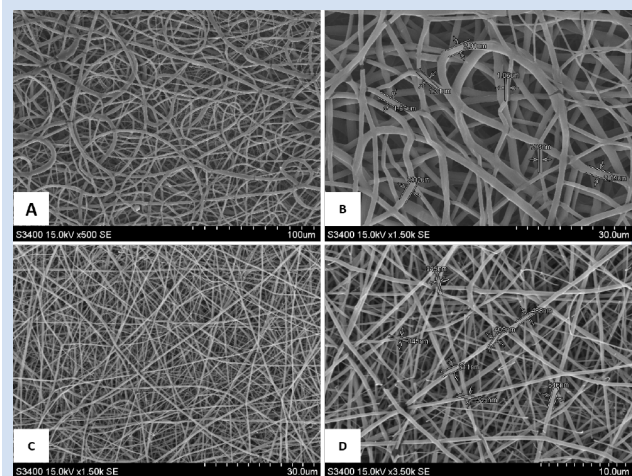


Рисунок 1. Сканирующая электронная микроскопия структуры полимерных мембран: A, B – без лекарственных препаратов; C, D – с добавлением тигацила. Увеличение: $A \times 500$; $B, C - 1\ 500$; $D - 3\ 500$

Figure 1. Scanning electron microscopy of the structure of polymer membranes: A and B – without drugs; C and D – with the addition of tigacil. Magnification: $A \times 500$; $B, C - 1500$; $D - 3500$

ствуют, что включение тигацила в состав волокна достоверно увеличивает прочность полученной мембраны (таблица). При этом показания эластичности изменяются незначительно, в отличие от модуля упругости, который значительно увеличивается после включения лекарственного вещества.

Полученные результаты можно объяснить с учетом данных сканирующей электронной микроскопии – включение тигацила в состав полимера привело к существенному уменьшению толщины нитей, при этом возросло их количество, что в конечном итоге и увеличило прочность готовой мембраны, при этом также изменило и модуль упругости (таблица). В целом полученные количественные показатели упруго-деформативных свойств полимерных противоспаечных мембран являются удовлетворительными.

Динамика выделения лекарственного препарата из мембраны – важный показатель. Суть включения лекарственного препарата в состав противоспаечной мембраны состоит в том, что лекарственное вещество постепенно попадало в область имплантации и оказывало антибактериальный эффект в течение определенного времени. Принято считать, что риск инфицирования зоны хирургического вмешательства высок в первые 30 сут. после операции [22]. Активный воспалительный процесс при оперативном вмешательстве длится около двух недель, этот же период должен сопровождаться выделением лекарственных веществ в зону локации.

Ярко-желтая окраска раствора тигацила позволила оценить динамику выделения препарата спектрофотометрически. Полученные результаты показали, что основное выделение препарата (60%) происходит в течение 24 ч инкубации (рис. 2). К 48 ч наблюдения отмечали практически полное выделение тигацила в раствор.

При формировании мембраны важно доказать, что антибактериальный препарат сохраняет эффективность после смешивания с раствором полимеров и процесса электроспиннинга. Чтобы антибактериальное вещество распределилось по всему объему мембраны, перед размещением на аппарате для электроспиннинга мы смешивали две составляющие композиции – полимеры, растворенные в хлороформе, и тигацил, растворенный в физрастворе, получая в итоге эмульсию. В процессе электроформования из капли раствора полимера

под действием электростатических сил формируются волокна, которые фиксируются на намоточный коллектор. При проведении вышеописанных манипуляций существует высокий риск, что антибактериальная активность препарата снизится. Для этого оценивали антибактерицидную активность изготовленных образцов в сравнении с исходным раствором антибиотика.

Через 24 ч инкубации чашки Петри извлекали и измеряли зону лизиса бактерий. Для штамма *S. aureus* зона лизиса контрольных образцов составила 28 мм, а опытных – 24–22 мм (рис. 3), для штамма *K. pneumoniae* эффект был менее выражен – 27–28 мм в контрольных образцов и 18–17 мм для мембран с тигацилом (рис. 4). Тем не менее полученные результаты свидетельствуют об эффективности тигацила в составе мембраны – после процесса электроспиннинга антибактериальные свойства препарата сохраняются.

После стерилизации этиленоксидом антибактериальная активность мембран с тигацилом снизилась на всего 12,3%.

На следующем этапе исследований изучали сохранность антибактериальных свойств мембран в динамике. Зону лизиса *S. aureus* и *K. pneumoniae* оценивали через 6 (рис. 5) и 24 (рис. 6) мес. хранения. Зона лизиса в течение изучаемого срока хранения не отличалась от таковой в исходных образцах (свежеприготовленных и стерилизованных).

Полученные результаты подтверждают сохранность антибактериальных свойств противоспаечных мембран в течение 2 лет хранения.

Учитывая область имплантации и вероятный

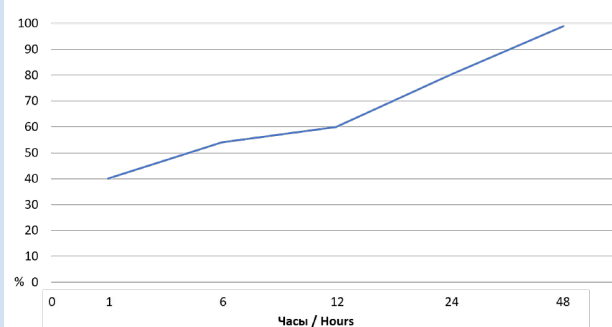


Рисунок 2. Динамика выделения тигацила. Срок наблюдения – 48 ч

Figure 2. Changes in Tigacil release. The observation period is 48 hours

Физико-механические свойства полимерных мембран
Physical and mechanical properties of polymer membranes

№	Наименование образца / Name of the sample	Прочность, Мпа / Strength, MPa	Эластичность / Elasticity, %	Модуль Юнга (упругость) / Young's modulus (elasticity)
1	Мембрана полимерная / Polymer membrane	2,43±0,03	560,34±10,85	28,19±6,34
2	Мембрана полимерная с тигацилом / Polymer membrane with TG	4,50±0,09	519,81±15,96	57,86±8,3
	p	0,0001	0,069	0,022

контакт с компонентами крови, противоспаечные мембраны не должны обладать гемосовместимыми свойствами и не должны оказывать негативного влияния на компоненты крови, согласно требованиям ГОСТ ISO 10993-4-2020 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью». Для оценки гемосовместимости применяли комплекс стандартизированных методов [25]. Изучено влияние мембран на основные компоненты крови – эритроциты. Степень гемолиза эритроцитов после контакта с пленочными образцами оценивали по стандартизированной методике, широко используемой при тестировании гемосовместимости материалов *in vitro*.

Величина гемолиза, индуцированного водным экстрактом из экспериментальных образцов, позволяет оценить способность биоматериала вызывать лизис эритроцитов. Принято считать, что допустимая величина гемолиза не должна превышать 2% [10]. Полученные результаты свидетельствуют, что образцы противоспаечных мембран,

как из чистого полимера, так и содержащих лекарственные вещества, не оказывают существенного негативного влияния на эритроциты (рис. 7).

Обсуждение

Разработка противоспаечных мембран на основе биodeградируемых полимеров является актуальным направлением в современной хирургии, учитывая неуклонный рост хирургических вмешательств на органах грудной и брюшной полости. Применение технологии электроспиннинга позволяет изготавливать медицинские изделия как трубчатой, так и 2D-структуры. Одновременно при формировании полимерного

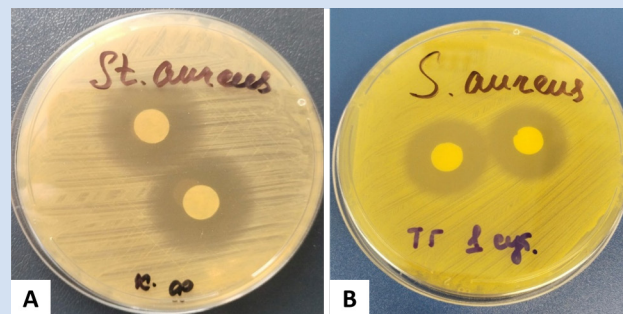


Рисунок 3. Антибактериальный эффект против штамма *S. aureus* – зона лизиса: А – контрольный образец (фильтровальная бумага, смоченная раствором тигацила; В – опытный образец (диск мембраны с тигацилом). Срок хранения мембраны – одни сутки

Figure 3. Antibacterial effect against the *Staphylococcus aureus* strain – lysis zone. Designation: A) control sample (filter paper moistened with Tigacil solution; B) prototype (membrane disc with Tigacil). The shelf life of the membrane is 1 day

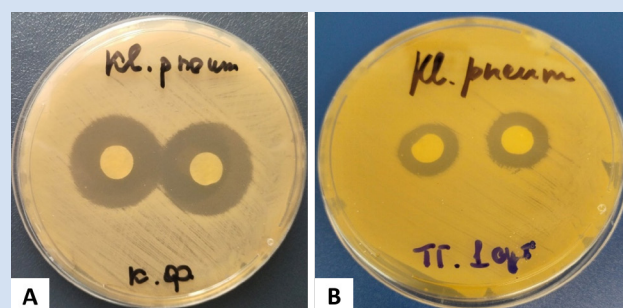


Рисунок 4. Антибактериальный эффект против штамма *K. pneumoniae* – зона лизиса: А – контрольный образец (фильтровальная бумага, смоченная раствором тигацила; В – опытный образец (диск мембраны с тигацилом). Срок хранения мембраны – одни сутки

Figure 4. Antibacterial effect against *Klebsiella pneumoniae* strain – lysis zone. Designation: A) control sample (filter paper moistened with Tigacil solution; B) prototype (membrane disc with Tigacil). The shelf life of the membrane is 1 day

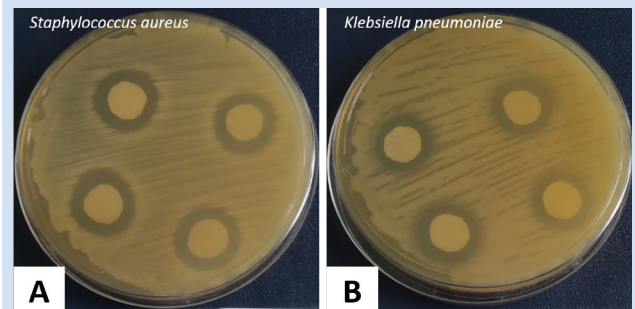


Рисунок 5. Антибактериальный эффект мембран с тигацилом через 6 мес. хранения: А – *S. aureus*; В – *K. pneumoniae*

Figure 5. Antibacterial effect of Tigacil membranes after 6 months of storage: A) *Staphylococcus aureus*; B) *Klebsiella pneumoniae*

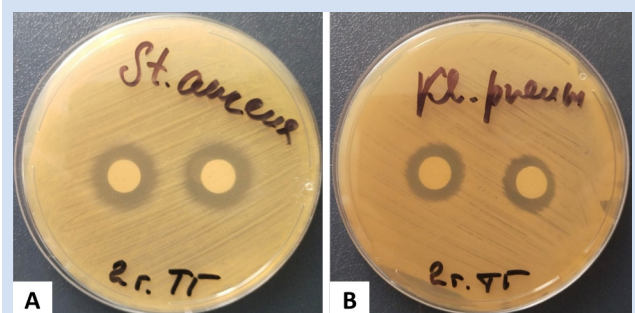


Рисунок 6. Антибактериальный эффект мембран с тигацилом через 2 года хранения: А – *S. aureus*; В – *K. pneumoniae*

Figure 6. Antibacterial effect of membranes with Tigacil after 2 years: A) *Staphylococcus aureus*; B) *Klebsiella pneumoniae*

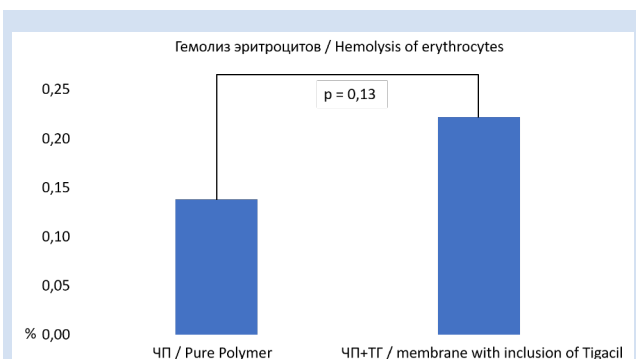


Рисунок 7. Показатели гемолиза эритроцитов после контакта с мембранами различного состава

Примечание: ЧП – чистый полимер, ЧП + ТГ – мембрана с включением тигацила.

Figure 7. Indicators of erythrocyte hemolysis after contact with membranes of various composition

волокна методом электроспиннинга возможно добавление в волокна различных лекарственных препаратов, что придает конечному изделию собственную активность. Включение лекарственных препаратов также влияет на параметры формирования полимерных волокон. В нашем исследовании добавление антибактериального препарата тигацил привело к стандартизации волокон, уменьшению толщины и более плотной упаковке, что положительно сказалось на физико-механических свойствах полимерной мембраны.

При размещении мембраны в зоне хирургического вмешательства мембрана должна повторять рельеф поверхности, т. е. обладать определенной эластичностью и сохранять целостность при манипуляциях (размещение и фиксация). Полученные характеристики разработанных мембран в полной мере соответствуют данным требованиям.

Для медицинских изделий, контактирующих с кровью, важно не терять свои физические качества в присутствии последней и не оказывать негативного влияния на компоненты крови. Гемолиз эритроцитов – скрининговый тест на гемосовместимость. Поскольку противоспаечные мембраны не находятся в постоянном контакте с кровью, то полученные результаты можно считать удовлетворительными – мембраны вели себя нейтрально по отношению к крови и ее компонентам.

Эффективность двухфазного процесса электроспиннинга состоит в том, что одновременно с формированием волокна из раствора полимеров можно включать лекарственные препараты, которые в дальнейшем будут постепенно выделяться в зоне имплантации и оказывать пролонгированный лечебный эффект по мере диффузии из волокна и/или его деградации. Однако при этом важна сохранность исходных свойств лекарственного препарата.

Для придания мембране антибактериальных свойств мы остановили свой выбор на антибиотике тигециклине (тигацил). Тигециклин принадлежит классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами, также обладает бактериостатическими свойствами. Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Показания к применению тигециклина включают осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, внебольничную пневмонию.

Оценка антибактериальной активности противоспаечных мембран, содержащих тигацил, с использованием методики определения чувствительности микроорганизмов на основе дисков подтвердила, что в процессе изготовления мембраны методом электроспиннинга антибактериальные свойства препарата хоть и снижаются, по сравнению с контролем, тем не менее присутствуют и со-

храняются после этапа стерилизации.

Для оценки срока годности будущего медицинского изделия важно сохранение антибактериальных свойств мембран в динамике. Хранение в течение двух лет не оказало негативного влияния на эффективность тигацила, что подтверждает перспективность нашего выбора как препарата, так и в целом технологии изготовления противоспаечных мембран с собственной антибактериальной активностью. Оценка эффективности разработанных мембран в эксперименте на лабораторных животных в условиях имплантации в инфицированную рану и противоспаечный эффект при имплантации в брюшную и грудную полость являются темой наших дальнейших исследований.

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что включение тигацила в состав биополимерной мембраны позволяет создать биodeградируемую мембрану с собственной антибактериальной активностью, которая сохраняется на протяжении двух лет с момента ее изготовления. Включение тигацила в состав полимерного волокна достоверно увеличивает прочность полученной мембраны, эластичность существенно не меняется. Разработанные образцы не оказывают негативного влияния на компоненты крови.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.Ю. Каноникина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Ефремова заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук заведующая отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Каноникина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Ефремова Наталья Александровна, врач-бактериолог лаборатории клинической диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2814-4300

Вклад авторов в статью

КЮА – вклад в дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШДК – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕНА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОПС – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЛС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЛС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Kanonykina Anastasia.Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Shishkova Daria K., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Efremova Natalia A., Bacteriologist at the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Onishchenko Pavel S., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2814-4300

Author Contribution Statement

KYuA – contribution to the design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShDK – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ENA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OPS – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии*. 2014;6:7-15.
2. Лутевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(10):100-108. doi:10.17116/hirurgia201710100-108
3. Шишкова Д.К., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А. Этиология, патогенез и профилактика спаечного процесса. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6: 143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149
4. Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017; 1(4):320-326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326
5. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. *Ann Surg*. 2016;263(1):12-19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286
6. Маркосьян С.А., Лысяков Н.М. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования в абдоминальной хирургии. *Новости хирургии*. 2018;26 (6): 735-744. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735
7. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.
8. Hill M.A., Walkowiak O.A., Head W.T., Kwon J.H., Kavarana M.N., Rajab T.K. A review of animal models for postoperative pericardial adhesions. *Front Surg*. 2022;9:966410. doi: 10.3389/fsurg.2022.966410.
9. Park C.B., Suri R.M., Burkhart H.M., Greason K.L., Dearani J.A., Schaff H.V., Sundt T.M. 3rd. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1028-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.086.
10. Рыбаков К.Д., Седнев Г.С., Морозов А.М., Рыжова Т.С., Минакова Ю.Е. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022; 29(1):22-28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28.
11. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tappich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(6): 1256-1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9
12. Bilsel Y., Abci I. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *Int J Surg* 2012; 10(6): 317-321. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.05.002
13. Konertz W.F., Kostelka M., Mohr F.W., Hetzer R., Hübner M., Ritter J., Liu J., Koch C., Block J.E. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(4):1270-4; discussion 1274. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00733-1.
14. Schreiber C., Boening A., Kostolny M., Pines E., Cremer J., Lange R., Scheewe J. European clinical experience with REPEL-CV. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(3):291-5. doi: 10.1586/17434440.4.3.291.
15. Экспериментальное обоснование использования противовоспалительного барьера на основе коллагена в комбинации с биоцидами в условиях абдоминальной хирургической инфекции М.В. Кузнецова, М.П. Кузнецова, Е.В. Афанасьевская, В.А. Самарцев. *Современные технологии в медицине*. 2018; 10(2): 66-75. doi:10.17691/stm2018.10.2.07
16. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing post-surgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun*. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.
17. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg*. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.
18. Salminen J. T., Mattila I. P., Puntilla J. T., Sairanen, H. I. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg*. (2011).12, 270-272. doi: 10.1510/icvts.2010.241448.
19. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13
20. Чернявский А.М., Таркова А.Р., Рузатов Т.М., Морозов С.В., Григорьев И.А. Инфекции в кардиохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(5):64-68. doi:10.17116/hirurgia2016564-6810
21. Диагностика и лечение гнойного медиастенита – особая глава в истории хирургии. М.М. Абакумов. *Хирургия. Журнал хирургии им. Н.И. Пирогова*. 2019. №3, 105-110. doi:10.17116/hirurgia2019031105
22. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье»; 2018.
23. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir*. 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253.
24. Pieracci F.M., Barie Ph.S. Intra-abdominal infections. *Current Opinion in Critical Care*. 2007;13(4): 440-449. doi: 10.1097/MCC.0b013e32825a6720
25. Сборник методических рекомендаций по оценке биосовместимых свойств искусственных материалов, контактирующих с кровью. Под ред. Н.Б. Добровой, Т.И. Носковой, С.П. Новиковой, В.И. Севастьянова. М.;1991.70 с.

REFERENCES

1. Bockeria LA, Sivtsev VS. Postoperative pericardial adhesion: risk factors, pathogenesis and preventive methods *Annaly khirurgii*. 2014; 6: 7-15. (In Russian)
2. Lutsevich O, Akimov VP, Shirinsky VG, Bichev AA. Adhesive disease of the peritoneum: modern view at pathogenesis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;(10):100-108. doi:10.17116/hirurgia201710100-108 (In Russian)
3. Shishkova D.K., Nasonova M.V., Kudriavtseva Iu.A. Etiology, pathogenesis and prevention of adhesive disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 6: 143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149 (In Russian)
4. Andreev A.A., Ostroushko A.P., Sotnikova E.S., Kiryanova D.V., Britikov V.N. Adhesive Disease of the Abdominal Cavity. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2017; 10: 4: 320-326 doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326 (In Russian)
5. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. *Ann Surg*. 2016;263(1):12-19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286
6. Markosyan S.A., Lysyakov N.M. Etiology, Pathogenesis

- and Prophylaxis of Adhesions in Abdominal Surgery. *Novosti Khirurgii*. 2018; (6):735-744. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735 (In Russian)
7. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.
 8. Hill M.A., Walkowiak O.A., Head W.T., Kwon J.H., Kavarana M.N., Rajab T.K. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg*. 2022;9:966410. doi: 10.3389/fsurg.2022.966410.
 9. Park C.B., Suri R.M., Burkhart H.M., Greason K.L., Dearani J.A., Schaff H.V., Sundt T.M. 3rd. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1028-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.086.
 10. Rybakov K.D., Sednev G.S., Morozov A.M., Ryzhova T.S., Minakova Yu.Ye. Prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:22-28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28. (In Russian)
 11. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tappich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(6): 1256–1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9
 12. Bilsel Y., Abci I. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *Int J Surg* 2012; 10(6): 317–321. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.05.002
 13. Konertz W.F., Kostelka M., Mohr F.W., Hetzer R., Hübner M., Ritter J., Liu J., Koch C., Block J.E. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(4):1270-4; discussion 1274. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00733-1.
 14. Schreiber C., Boening A., Kostolny M., Pines E., Cremer J., Lange R., Scheewe J. European clinical experience with REPEL-CV. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(3):291-5. doi: 10.1586/17434440.4.3.291.
 15. Kuznetsova M.V., Kuznetsova M.P., Afanasyevskaya E.V., Samartsev V.A. Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(2): 66-75. doi:10.17691/stm2018.10.2.07 (In Russian)
 16. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing post-surgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun*. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.
 17. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg*. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.
 18. Salminen J. T., Mattila I. P., Punttila J. T., Sairanen, H. I. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg*. (2011).12, 270–272. doi: 10.1510/icvts.2010.241448.
 19. Shurygin M.G., Shurygina I.A. Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6-2):125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13 (In Russian)
 20. Cherniavskii A.M., Tarkova A.R., Ruzmatov T.M., Morozov S.V., Grigor'ev I.A. Infections in cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(5):64-68. doi:10.17116/hirurgia2016564-6810 (In Russian)
 21. Abakumov M.M. Diagnosis and treatment of suppurative mediastinitis — a special chapter in the history of surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;3(1):105-110. doi:10.17116/hirurgia2019031105 (In Russian)
 22. Profilaktika infekcij oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva. *Klinicheskie rekomendacii. NizhnyNovgorod: Izd-vo «Remedium Privolzh'e»*;2018. (In Russian)
 23. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir*. 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253.
 24. Pieracci F.M., Barie Ph.S. Intra-abdominal infections. *Current Opinion in Critical Care*. 2007;13(4): 440-449. doi: 10.1097/MCC.0b013e32825a6720
 25. Sbornik metodicheskikh rekomendacij po ocenke biosovmestimyh svoystv iskusstvennyh materialov, kontaktiruyushchih s krov'yu. N.B. Dobrova, T.I. Noskova, S.P. Novikova, V.I. Sevast'yanov, editors. Moscow;1991. (In Russian)

Для цитирования: Кудрявцева Ю.А., Каноникина А.Ю., Шишкова Д.К., Ефремова Н.А., Онищенко П.С., Барбараши Л.С. Биodeградируемые противоспаечные мембраны с антибактериальными свойствами для применения в хирургии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4S): 80-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89

To cite: Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Shishkova D.K., Efremova N.A., Onishchenko P.S., Barbarash L.S. Biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial properties for use in surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S): 80-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89



УДК 616-77; 66.095.26-922.2; 541.18

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-90-101

БИОСОВМЕСТИМЫЕ ЭЛАСТИЧНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ С МНОГОСТЕННЫМИ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

М.А. Резвова¹, П.А. Никишев², С.В. Костюк^{2,3,4}, М.И. Макаревич³, П.С. Онищенко¹,
К.Ю. Клышников¹, Т.В. Глушкова¹, А.Е. Костюнин¹, Е.А. Овчаренко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», ул. Ленинградская, 14, Минск, Республика Беларусь, 220030; ³ Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, Минск, Республика Беларусь, 220030; ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

Основные положения

- Включение многостенных углеродных нанотрубок в структуру полимерной матрицы поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола) приводит к увеличению прочности на разрыв и модуля Юнга нанокompозитов. Полученные материалы сохраняют высокую биосовместимость и могут быть использованы в качестве элементов имплантируемых кардиоваскулярных изделий.

Цель	Синтез и модифицирование поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола) (СИБС) многостенными углеродными нанотрубками (МУНТ) двух типов в различных концентрациях для улучшения механических свойств.
Материалы и методы	Синтезировали СИБС методом контролируемой катионной полимеризации. Получали полимерные нанокompозиты с использованием ультразвукового диспергирования 1, 2, 4 и 8% МУНТ с последующим литьем пленок из раствора полимера. Подвергали материалы механическим испытаниям в условиях одноосного растяжения. Оценивали прочность на разрыв, упруго-деформационные свойства и пластическую деформацию при циклическом нагружении. Анализировали структуру нанокompозитов методом сканирующей электронной микроскопии. Гидрофильность поверхности материалов изучали, измеряя контактный угол смачивания водой. Цитотоксичность полимерных пленок оценивали по жизнеспособности, метаболической активности эндотелиальных клеток, культивированных на поверхности нанокompозитов.
Результаты	Получили полимерные нанокompозиты с равномерным распределением МУНТ в структуре. Прочность пленок СИБС, модифицированных 1% МУНТ диаметром 50–90 нм, на разрыв увеличилась на 16,4% по сравнению с чистым полимером СИБС. Увеличение концентрации МУНТ до 8% приводило к снижению прочности материалов на 19,6%. Включение наночастиц в состав полимерной матрицы более чем в 2,4 раза повышало модуль Юнга полимеров с содержанием МУНТ более 4%. С ростом концентрации МУНТ в составе нанокompозитов увеличивалась гидрофильность, тогда как цитотоксичность образцов по отношению к эндотелиальным клеткам отсутствовала.
Заключение	Нанокompозиты на основе СИБС и МУНТ благодаря высокой прочности и биосовместимости перспективны для разработки медицинских изделий, контактирующих с кровью, в частности искусственных клапанов сердца.
Ключевые слова	Полимерные нанокompозиты • Механические свойства • Биосовместимые материалы • Углеродные нанотрубки • Поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол)

Поступила в редакцию: 30.10.2023; поступила после доработки: 19.11.2023; принята к печати: 16.12.2023

Для корреспонденции: Мария Александровна Резвова, rezvma@kemcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Maria A. Rezvova, rezvma@kemcardio.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

BIOCOMPATIBLE ELASTIC POLYMER NANOCOMPOSITES BASED ON
MULTIWALLED CARBON NANOTUBES FOR APPLICATION
IN CARDIOVASCULAR SURGERY

M.A. Rezvova¹, P.A. Nikishau², S.V. Kosjuk^{2,3,4}, M.I. Makarevich³, P.S. Onishchenko¹, K.Yu. Klyshnikov¹, T.V. Glushkova¹, A.E. Kostyunin¹, E.A. Ovcharenko¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, 14, Leningradskaya St., Minsk, Republic of Belarus, 220030; ³ Belarusian State University, 4, Nezavisimosti Ave., Minsk, Republic of Belarus, 220030; ⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovsky University), 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991

Highlights

- The incorporation of multi-walled carbon nanotubes into the structure of the poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) polymer matrix leads to an increase in the tensile strength and Young's modulus of the nanocomposites. The resulting nanocomposites retain high biocompatibility and can be used as elements of implanted cardiovascular products.

Aim	To synthesize and modify poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) (SIBS) with two types of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) in different concentrations to improve its mechanical properties.
Methods	SIBS was synthesized by controlled cationic polymerization. Polymer nanocomposites were prepared using ultrasonic dispersion followed by casting films from a polymer solution. The resulting nanocomposite films were subjected to mechanical tests under uniaxial tensile conditions. Tensile strength, elastic-strain properties, and plastic deformation under cyclic loading were assessed. The structure of the nanocomposites was analyzed by scanning electron microscopy. The hydrophilicity of the surface of the materials was studied by measuring the contact angle with water. The cytotoxicity of the resulting polymer films was assessed by the viability and metabolic activity of endothelial cells cultured on the surface of the nanocomposites.
Results	Polymer nanocomposites with a uniform distribution of MWCNTs in the polymer matrix were obtained. SIBS films modified with 1% MWCNTs with a diameter of 50–90 nm showed an increase in tensile strength by 16.4% compared to SIBS polymer. Increasing the concentration of MWCNTs to 8% led to a decrease in the strength of polymer materials by 19.6%. The inclusion of nanoparticles into the polymer matrix significantly increased the Young's modulus of the studied polymers with a MWCNT content above 4%. With an increase in the content of MWCNTs in the nanocomposites, an increase in hydrophilicity was also observed, while the cytotoxicity of the samples towards endothelial cells was not noted.
Conclusion	Nanocomposites based on SIBS and MWCNTs, due to their high strength and biocompatibility, can become a promising material for the development of various medical products, in particular prosthetic heart valves.
Keywords	Polymer nanocomposites • Mechanical properties • Biocompatible materials • Carbon nanotubes • Poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene)

Received: 30.10.2023; received in revised form: 19.11.2023; accepted: 16.12.2023

Список сокращений

МУНТ – многостенные (многослойные) углеродные нанотрубки УНТ – углеродные нанотрубки
СИБС – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол)

Введение

Медицинские изделия из полимерных матери-

алов все чаще используют в сердечно-сосудистой хирургии для замены вышедших из строя тканей и

органов кровеносной системы [1, 2]. Несмотря на высокую биосовместимость и функциональность, такие материалы часто требуют дополнительно-го модифицирования [3], например, введение различных наночастиц может существенно изменить структуру полимерной матрицы и, как следствие, улучшить свойства материала [4, 5]. Углеродные наноматериалы, благодаря высокой прочности на разрыв, обусловленной уникальной организацией атомов углерода в двумерной гексагональной решетке, представляют особый интерес для разработки имплантируемых медицинских изделий [6, 7]. Наиболее актуальные и перспективные наноразмерные материалы на основе углерода – графен и другие схожие по строению аллотропные модификации, такие как фуллерен и углеродные нанотрубки (УНТ).

Введение наноматериалов на основе углерода в полимерные системы значительно улучшает их механические характеристики, в частности увеличивает прочность на разрыв [8], что критически важно для имплантируемых медицинских устройств в сердечно-сосудистой хирургии: протезов клапанов, хорд, кардиоваскулярных заплат и сосудистых заменителей. Однако интеграция таких наноматериалов может приводить к снижению эластичности и увеличению жесткости полимера, негативно воздействуя на функциональные характеристики конечного изделия [9]. В то же время УНТ, представляющие собой скрученные слои графена, наиболее привлекательны за счет высокой гибкости и превосходной прочности на разрыв (50–150 ГПа) [10]. Помимо выдающихся механических свойств, УНТ могут наделять полимеры антибактериальной активностью, электропроводностью и улучшенной гемосовместимостью [11].

УНТ классифицируют на одно- и многостенные (МУНТ), при этом оба типа наночастиц обладают уникальными характеристиками и пригодны для использования в различных областях медицины. Многослойная структура МУНТ определяет некоторые особенности свойств наночастиц, которые можно рассматривать как преимущества для применения в имплантатах клапанов сердца и сосудов. Так, некоторые виды МУНТ обладают большей механической прочностью и более устойчивы к химическому воздействию по сравнению с одностенными УНТ [12]. Кроме того, есть сведения о более низкой токсичности МУНТ по сравнению с одностенными УНТ [13]. Важные преимущества – относительная легкость и низкая стоимость промышленного производства, что делает МУНТ более доступными для массового применения в медицинской индустрии. Помимо количества слоев стенки УНТ, свойства нанокомпозитов могут меняться в зависимости от других параметров, таких как диаметр нанотрубок и соотношение сторон наночастиц.

Цель исследования – синтез и модифицирование поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола) (СИБС) многостенными углеродными нанотрубками (МУНТ) двух типов в различных концентрациях для улучшения механических свойств.

Материалы и методы

Стабилизированный стирол > 99% (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США), метилхлорид > 99% (АО «Экос-1, Москва, Россия), метилциклогексан > 99% (Merck, Дармштадт, Германия), хлорид титана (IV) 99,9% (Sigma-Aldrich) и 2,6-диметилпиридин 99% (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США) дополнительно очищали перегонкой. Изобутилен > 99% (Sigma-Aldrich) сушили, пропуская через сушильную систему Drierite™ (Sigma-Aldrich). Использовали дикумиловый спирт 97% (Sigma-Aldrich) и хлороформ > 99% (Sigma-Aldrich) без предварительной очистки. Дикумилхлорид получали пропуская газобразного HCl через раствор дикумилового спирта в хлористом метиле при 0 °C [14]. В эксперименте изучали МУНТ двух типов:

– диаметром 50–90 нм, соотношением сторон > 100 и содержанием основного вещества > 95% (Merck) – МУНТ(1);

– диаметром 6–13 нм, длиной 2,5–20,0 мкм и содержанием основного вещества $\geq 98\%$, (Merck) – МУНТ(2).

Синтез поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола)

Образец полимера СИБС получали в соответствии с разработанной ранее методикой [15]. В атмосфере аргона в реактор Шленка вносили 30,8 мг (0,133 ммоль) инициатора (дикумилхлорида), 28,9 мкл (0,250 ммоль) 2,6-диметилпиридина и 39,7 мл смеси метилциклогексан/хлористый метил (объемное соотношение 3:2 соответственно). После охлаждения системы до –60 °C в спиртовой бане вносили 10 мл (119 ммоль) охлажденного до –60 °C изобутилена. Затем понижали температуру смеси до –80 °C и инициировали полимеризацию внесением 0,37 мл (3,37 ммоль) хлорида титана (IV). Через 25 мин после начала полимеризации в реакционную смесь вносили 13,1 мл предварительно охлажденного до –80 °C 2,5 М раствора стирола в смеси метилциклогексан/хлористый метил (объемное соотношение 3:2 соответственно), содержащего также 0,250 ммоль 2,6-диметилпиридина. Непосредственно перед внесением раствора стирола отобрали 1 мл реакционной смеси с последующим высаждением в избыток этанола для изучения смещения кривой молекулярно-массового распределения в результате образования стирольных звеньев. Полимеризацию останавливали через 60 мин после начала процесса внесением 1,0 мл этанола. Полимер высаждали в 10-кратный избыток этилового

спирта. Удаляли примеси гомополистирола экстрагированием метилэтилкетон в экстракторе Сокслета, а оксид титана – фильтрованием раствора блок-сополимера в хлороформе. Осаждение повторяли 2 раза.

Анализ поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола)

Кривую молекулярно-массового распределения, среднечисловую молекулярную массу (M_n) и показатель полидисперсности (M_w/M_n) полученного СИБС и соответствующего блока ПИБ определили методом гелепроникающей хроматографии на приборе Ultimate 3000 (Thermo Fisher Scientific), снабженном предколонкой PLgel ($7,5 \times 50,0$ мм, размер частиц 5 мкм), колонкой PLgel MIXED-C ($7,5 \times 300,0$ мм, размер частиц 5 мкм). Детектирование произвели рефрактометрическим детектором. В качестве элюента применяли тетрагидрофуран >99,9% LiChrosolv® (Merck). Среднечисловая молекулярная масса триблок-сополимера – 58 300 г/моль, показатель полидисперсности – 1,43. Кривая молекулярно-массового распределения образца СИБС, а также его полиизобутиленового блока представлена на рис. 1. Состав триблок-сополимера определили на основании анализа спектра ядерного магнитного резонанса ^1H продукта (рис. 2) в CDCl_3 MagniSolv™ (Sigma-Aldrich). Массовая доля стирольных звеньев – 29%.

Получение нанокомпозиатов

В качестве полимерной матрицы для получения нанокомпозиатов использовали синтезированный СИБС. Предварительно диспергировали МУНТ(1) и МУНТ(2) в хлороформе под действием автоматического ультразвукового гомогенизатора Q500 (Qsonica, Ньютаун, США) с выходной мощностью 500 Вт, частотой 20 кГц и амплитудой колебаний 20% в течение 15 мин в импульсном режиме. После чего раствор полимера СИБС в хлороформе добавляли к полученной дисперсии и вновь подвергали действию ультразвука в тех же условиях. Далее методом полива из раствора готовили композитные пленки, которые сушили при комнатной температуре воздуха в течение 24 ч. Таким образом получили нанокомпозиаты с содержанием МУНТ 1, 2, 4 и 8%.

Анализ стабильности полученных дисперсий

С целью анализа стабильности дисперсий МУНТ и выбора оптимальных условий диспергирования навеску УНТ (0,5 мг) в 10 мл хлороформа под действием автоматического ультразвукового гомогенизатора в течение 15 мин в импульсном режиме. Оставляли дисперсии при комнатной температуре на 2 нед. Стабильность дисперсий определяли при визуальном наблюдении. Определяли средний размер частиц дисперсии и их распределе-

ние по размерам методом динамического рассеяния света на анализаторе Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical, Малверн, Великобритания) с гелий-неоновым лазером при фиксированном угле рассеяния 173° с использованием стеклянной кюветы с крышкой. Количество измерений каждого образца не менее 100 до получения не менее 10 сходящихся результатов. Температура измерения – 20°C , расчетный метод – Multi Narrow.

Сканирующая электронная микроскопия

Для оценки структуры нанокомпозиатов методом сканирующей электронной микроскопии производили разлом полимерных пленок после выдерживания в жидком азоте и анализировали структуру разлома. Методом ионного распыления формировали на поверхности образцов токопроводящее (золото-палладиевое) покрытие, используя вакуумный пост Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, Пуслинч, Канада). Анализ проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi,

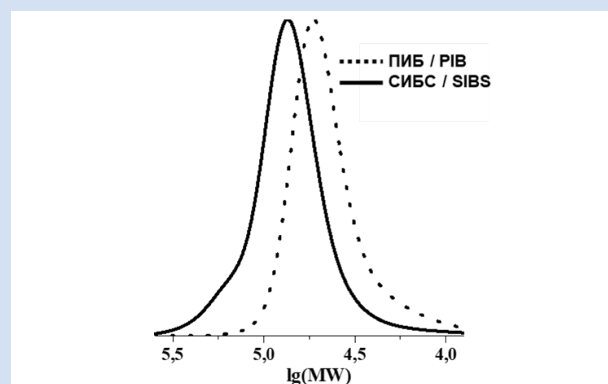


Рисунок 1. Кривая молекулярно-массового распределения образца и полиизобутиленового блока поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола)

Примечание: ПИБ – полиизобутилен; СИБС – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол).

Figure 1. Molecular mass distribution curve of the SIBS sample and polyisobutylene block

Note: PIB – polyisobutylene; SIBS – poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene).

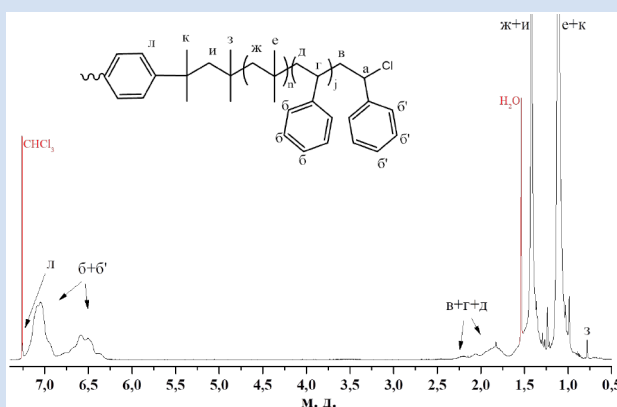


Рисунок 2. Спектр ядерного магнитного резонанса ^1H образца поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола)

Figure 2. ^1H NMR spectrum of the poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) sample

Токио, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 5 кВ в режиме вторичных электронов.

Механические испытания

Исследование включало экспериментальное одноосное растяжение образцов на универсальной испытательной машине (ZwickRoell, Ульм, Германия), оснащенной датчиком силы с номинальной величиной 50 Н, при строгом температурном режиме 37 °С (выборка состояла из 8 образцов). Принимая во внимание случайное распределение армирующих наночастиц в структуре материала, классифицировали наноккомпозиты и контрольный полимер как изотропные материалы. Готовили образцы для тестирования с применением штамповального пресса в соответствии с международным стандартом ISO 37:2017, обеспечивающим создание образцов с геометрией «гантель» и рабочей зоной 2 мм в ширину и 10 мм в длину. Далее подвергали наноккомпозиты однократному циклу нагружения с фиксированной скоростью деформации $50 \text{ мм} \times \text{мин}^{-1}$ до разрушения. Максимальное напряжение, достигаемое образцом, использовали для оценки его прочностных характеристик. Оценивали деформационные свойства на основе относительного удлинения, скорректированного в соответствии с характеристиками разрушения образцов, и модуля упругости, определенного в режиме малых деформаций.

Помимо одноосного растяжения выполняли циклическое нагружение материалов с увеличением нагрузки. Каждый образец нагружали и последовательно разгружали 8 раз, придавая неизменно нагрузку 0,3 МПа; затем для этого же образца без обнуления повторяли 8 циклов нагрузки-разгрузки при придании 0,4 МПа; затем 8 циклов – 0,5 МПа и т. д. до 6,0 МПа.

Оценка контактного угла смачивания

Контактный угол смачивания водой оценивали методом сидячей капли. Каплю бидистиллированной воды 15 мкл распределяли на плоской поверхности образцов и стабилизировали в течение 5 с для каждого измерения. Проводили все испытания при комнатной температуре. Обработывали изображения с помощью плагина Contact Angle программы ImageJ (National Institutes of Health, Бетесда, США). Анализ повторяли 8 раз для каждой группы образцов.

Оценка цитотоксичности

Для изучения цитотоксичности материалов выбрали культуру клеток Ea.hy 926, представляющую гибридому, полученную из эндотелия человека и клеток A549/8. Культивировали клетки в питательной среде DMEM/F12 (11320033, Thermo

Fisher Scientific), с добавлением НАТ (H0262, Sigma-Aldrich), 10% фетальной бычьей сыворотки (26140079, Thermo Fisher Scientific), антибиотиков (0378016, Thermo Fisher Scientific) и амфотерицина В (15290018, Thermo Fisher Scientific). Пассаж культуры проводили по достижении 70% конфлюэнтности, снимали клетки с поверхности раствором трипсина-ЭДТА 0,025% (15400054, Thermo Fisher Scientific). Эксперимент проводили в стерильных условиях, культивировали клетки в CO₂-инкубаторе с содержанием CO₂ 5% и повышенной влажности. Культивирование осуществляли в течение 3 сут. без смены среды. Контрольную группу составили клетки, культивируемые на культуральном пластике в аналогичных условиях.

Для определения жизнеспособности окрашивали клетки Ea.hy 926 ядерными красителями Hoechst 33342 (10 мкг/мл, 14533, Sigma-Aldrich) 10 мин. и этидий бромидом (30 мкг/мл, 46067, Sigma-Aldrich) 1 мин. Подсчитывали клетки на образцах и культуральном пластике на инвертированном микроскопе Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия) с 5 случайных полей зрения с каждого дубля с пересчетом клеток на площадь, равную 1 мм². Относительное количество мертвых клеток высчитывали по формуле: абсолютное количество мертвых клеток × 100% / абсолютное количество всех адгезированных клеток. Относительное количество живых клеток определяли путем вычитания доли мертвых клеток из 100% адгезированных клеток.

Метаболическую активность клеток оценивали колориметрическим методом с использованием набора Cell Cytotoxicity Assay Kit – Colorimetric ab 112118 (Abcam, Кембридж, Великобритания). В лунки с образцами вносили реактив в рабочей концентрации (1:5 с питательной средой), инкубировали 3 ч при 37 °С. После этого по 200 мкл реактива из лунок с образцами переносили в лунки 96-луночного планшета и измеряли оптическую плотность на длинах волн 570 нм и 605 нм на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific). Метаболическую активность клеток вычисляли через разницу отношения оптической плотности опытного образца при длине волны 570 нм к оптической плотности при длине волны 605 нм (ОП570/ОП605).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, Бостон, США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Статистическую значимость различий между группами определяли на основе дисперсионного анализа с использованием параметрического критерия Фишера, а также апостериорного сравнения. Оценивали различия между группами с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с поправкой

Данна на множественные сравнения. В случае нормального распределения результаты представлены как среднее значение и стандартное отклонение; в случае распределения, отличного от нормального, – медиана, 25-й и 75-й процентиля (Me [25%; 75%]), $p < 0,05$ было статистически значимым.

Результаты
Стабильность дисперсий

Образцы дисперсий МУНТ были стабильны в течение 2 нед. при визуальном контроле. Агломераты были меньшего размера для дисперсий МУНТ(2) меньшего диаметра. Методом динамического рассеяния света зарегистрировали пики для частиц размером $164,5 \pm 91,1$ нм (таблица), что соответствует агломератам в несколько десятков единиц МУНТ(2). Данные пики в области $254,7 \pm 114,4$ нм соответствовали диаметру индивидуальной МУНТ(1) или агломератам в несколько единиц нанотрубок. Дисперсии МУНТ(1) также содержали незначительную фракцию крупных частиц диаметром около 5 мкм.

Сканирующая электронная микроскопия

В разломе нанокompозитных пленок при анализе обнаружили равномерно расположенные волокнообразные или округлые (поперечный срез нанотрубки) элементы повышенной плотности – нанотрубки (рис. 3). Размер и характер распределения таких структур различались в зависимости от выбранного типа МУНТ. МУНТ(1) присутствовали в виде индивидуальных частиц или нескольких «склеенных» нанотрубок диаметром около 100–150 нм, при этом частицы располагались неизогнутыми линиями на значительной длине (см. рис. 3). МУНТ(2) были более гибкими и распределялись элементами диаметром менее 70 нм. С увеличением содержания МУНТ в составе полимерной матрицы росла плотность распределения волокнообразных элементов. Во всех нанокompозитах МУНТ запакованы в полимерную матрицу и не обнаружены на поверхности пленок.

Механические испытания

В результате испытаний механических свойств полимерных нанокompозитов СИБС обнаружили статистически значимое увеличение прочности материалов на разрыв при добавлении 1% МУНТ(1) ($p = 0,0012$) (рис. 4, А, В). Прочность образцов СИБС-МУНТ(1)-1% выросла на 16,4% по сравнению с чистым полимером с $7,73 \pm 0,59$ до $8,99 \pm 0,39$ МПа. Нанокompозиты, содержащие 2 и 4% МУНТ(1), не отличались достоверно от контроля ($p > 0,05$), в то время как добавление 8% наночастиц приводило к снижению прочности до $6,21 \pm 0,48$ МПа ($p < 0,0001$). Модифицирование полимерных пленок СИБС МУНТ(2) меньшего диаметра не приводи-

ло к улучшению механической прочности композитных материалов, а начиная с концентрации 2% МУНТ, напротив, снижало ее ($p < 0,0001$). Относительное удлинение увеличивалось при добавлении 1% обоих типов МУНТ, а также 2 и 4% МУНТ(1) с последующим снижением (рис. 4, А, С). Включение наночастиц в состав полимера приводило к значительному росту Модуля Юнга (рис. 4, А, D). Максимальный показатель упругости получен для образца СИБС-МУНТ(2)-8% – $47,00 \pm 9,09$ МПа, что в 11,8 раза выше по сравнению с чистым СИБС. Несмотря на тенденцию к росту, низкоконцентрированные образцы нанокompозитов (1 и 2%)

Анализ дисперсий многостенных углеродных нанотрубок в хлороформе методом динамического рассеяния света
Results of analysis of multi-walled carbon nanotube dispersions in chloroform by dynamic light scattering

Образец / Sample	Размер частиц, нм / Particle size, nm
МУНТ(1) / MWCNT(1)	$234,7 \pm 114,4$
МУНТ(2) / MWCNT(2)	$164,5 \pm 91,1$ $4799,0 \pm 784,4$

Примечание: МУНТ – многостенные углеродные нанотрубки.
Note: MWCNT – multi-walled carbon nanotubes.

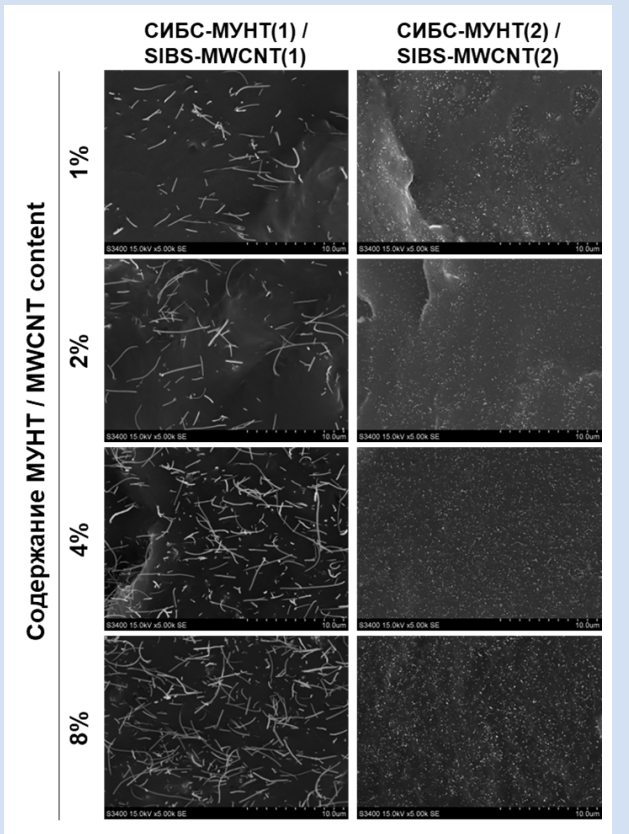


Рисунок 3. Поперечный срез нанокompозитов, сканирующая электронная микроскопия, увеличение $\times 5\,000$
Примечание: МУНТ – многостенные углеродные нанотрубки; СИБС – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол).
Figure 3. Images of a cross section of the nanocomposites obtained by scanning electron microscopy at a magnification of $\times 5000$
Note: MWCNT – multi-walled carbon nanotubes; SIBS – poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene).

не отличались статистически значимо от немодифицированного СИБС ($p > 0,05$). В целом образцы СИБС-МУНТ(2) были более жесткими по срав-

нению с полимерными нанокомпозитами СИБС-МУНТ(1), в то же время статистически значимые различия получены только для материалов с высоким содержанием МУНТ (4 и 8%, $p < 0,05$).

Для оценки устойчивости нанокомпозитов к циклическим нагрузкам исследовали материал СИБС-МУНТ(1)-4%, который не демонстрировал большую прочность на разрыв, однако имел больший модуль Юнга по сравнению с немодифицированным СИБС. Нанокомпозит подвергался меньшим деформациям, что особенно важно при рассмотрении диапазона физиологической нагрузки (до 0,6 МПа). Степень необратимой деформации для материала СИБС-МУНТ в данном интервале напряжения составила около 0,4%, в то время как длина СИБС изменялась более чем на 4% (рис. 5).

Оценка контактного угла смачивания

При оценке краевого угла смачивания нанокомпозитов отмечали статистически значимое снижение показателя с ростом содержания углеродных наночастиц начиная с 4% МУНТ ($p < 0,05$) (рис. 6). Наиболее гидрофильный образец – полимерный композит, модифицированный 8% МУНТ(1) со значением $66,2 \pm 5,7^\circ$, что статистически значимо ниже контактного угла смачивания чистого полимера СИБС $94,1 \pm 1,7^\circ$ ($p < 0,001$). У образцов с одинаковой концентрацией нанотрубок, но разным типом наночастиц нет статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Цитотоксичность

С целью оценки цитотоксичности полимерных нанокомпозитов выбрали группы полимеров, содержащие 4% МУНТ. Сравнение выполнили как с культуральным пластиком, так и чистым полимером

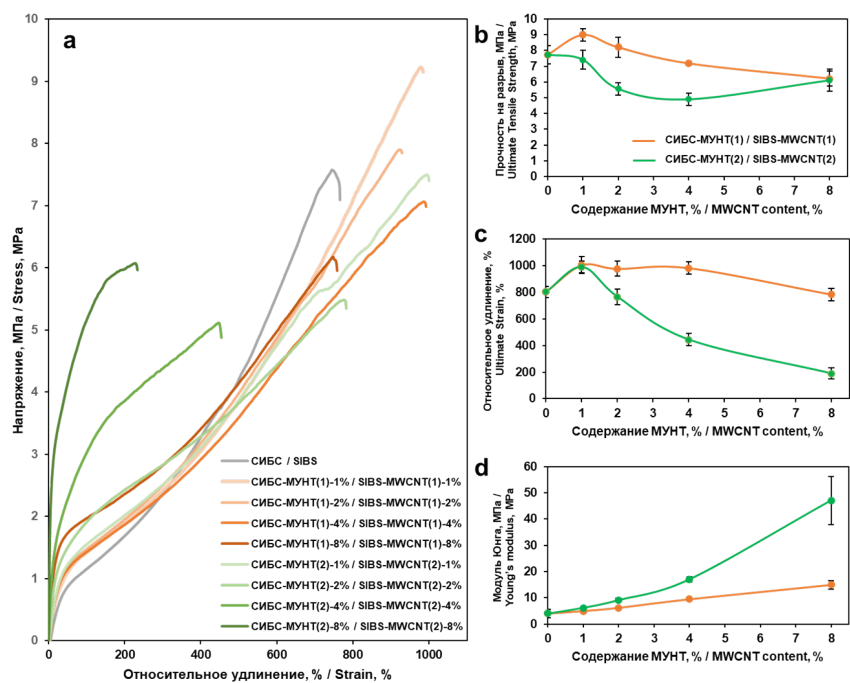


Рисунок 4. Механические свойства нанокомпозитов СИБС-МУНТ: инженерные кривые растяжения (А); взаимосвязь между содержанием МУНТ и пределом прочности на разрыв (В), пределом деформации (С) и модулем Юнга (D)

Примечание: МУНТ – многостенные углеродные нанотрубки; СИБС – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол).

Figure 4. Mechanical properties of SIBS-MWCNT nanocomposites: engineering stress-strain curves (A); relationship between MWCNT content and ultimate tensile strength (B), ultimate strain (C), and Young's modulus (D)

Note: MWCNT – multi-walled carbon nanotubes; SIBS – poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene).

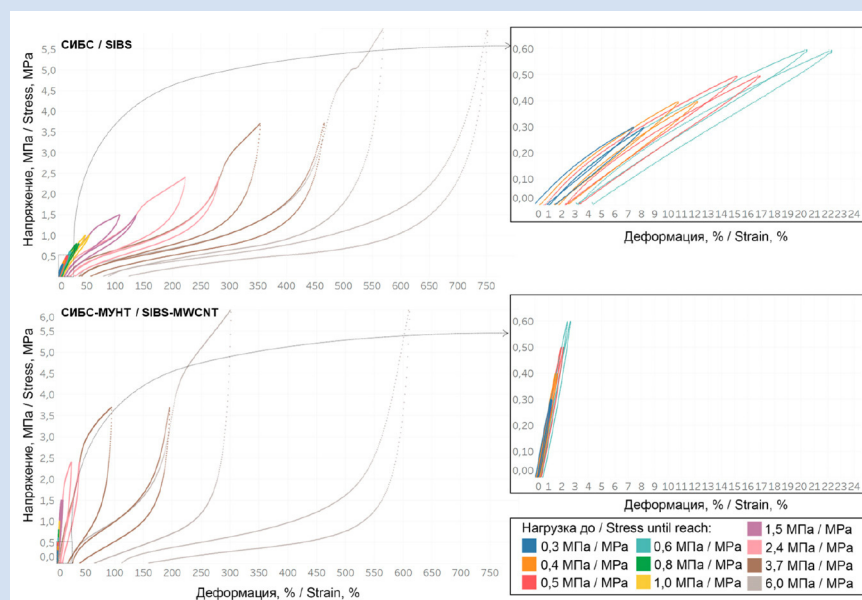


Рисунок 5. Механические свойства нанокомпозитов СИБС-МУНТ в условиях циклического нагружения (гистерезис)

Примечание: МУНТ – многостенные углеродные нанотрубки; СИБС – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол).

Figure 5. Mechanical properties of SIBS-MWCNT nanocomposites: behavior of materials under cyclic loading conditions (hysteresis)

Note: MWCNT – multi-walled carbon nanotubes; SIBS – poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene).

СИБС. Минимальное количество адгезированных клеток (17,3 [11,5; 23,1] клеток/мм²) обнаружили на поверхности чистого СИБС (рис. 7, А, В), что статистически значимо ниже показателя культурального пластика (249,3 [173,6; 274,5] клеток/мм², $p < 0,0001$). Модифицированные углеродными нанотрубками пленки адгезировали достоверно большее число клеток по сравнению с чистым СИБС ($p < 0,05$). Эндотелиальные клетки на всех поверхностях демонстрировали высокую жизнеспособность (см. рис. 7, С). Значения не различались для разных групп материалов и приближались к 100% (см. рис. 7, А, В). Метаболическая активность Ea.hy 926 была максимальной в контрольной группе на пластике (см. рис. 7, А, D). Образцы СИБС характеризовались самыми низкими показателями, которые достоверно отличались от культурального пластика ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Ввиду линейной природы углеродной цепи с чередующимися вторичными и четвертичными атомами углерода и биологической инертности боковых групп, СИБС обладает термопластичностью, биостабильностью, а также высокой биосовместимостью, что делает перспективным использование полимера в медицине [16]. Тем не менее недостаточная прочность и низкая устойчивость к циклическим нагрузкам требуют поиска эффективного способа упрочнения полимерной матрицы СИБС, которым может стать армирование углеродными наноматериалами, такими как многостенные углеродные нанотрубки.

Ультразвуковое диспергирование часто используют и считают подходящим для получения подобных нашим эластичных нанокомпозитов [17].

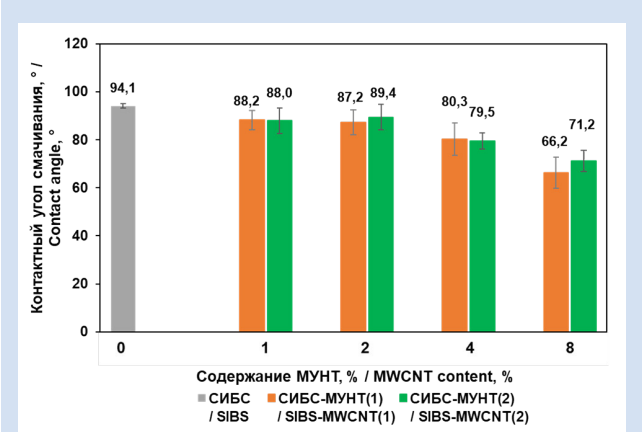


Рисунок 6. Контактный угол смачивания полимерных нанокомпозитов на основе СИБС-МУНТ, оцененный методом сидячей капли
Примечание: МУНТ – многостенные углеродные нанотрубки; СИБС – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол).
Figure 6. Contact angle of polymer nanocomposites based on SIBS and MWCNTs, assessed by the sessile drop method
Note: MWCNT – multi-walled carbon nanotubes; SIBS – poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene).

Аргументом к выбору указанного метода являются ранние эксперименты по включению углеродных нанотрубок в структуру полимера СИБС, в ходе которых наночастицы были успешно диспергированы в толуоле под действием ультразвука [18]. Выбранный способ синтеза позволил получить нанокомпозиты с равномерным распределением наночастиц в структуре полимера. Волокна, обнаруженные в срезе образцов, соответствовали индивидуальным нанотрубкам, что свидетельствует о высокой степени диспергируемости наночастиц. На поверхности нанокомпозитов нет нанотрубок: волокнообразные элементы «запакованы» в макромолекулярной матрице. Поскольку МУНТ могут быть токсичны, их изоляция от контакта с организмом позволит сохранить биосовместимость полимерного материала поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола) [19].

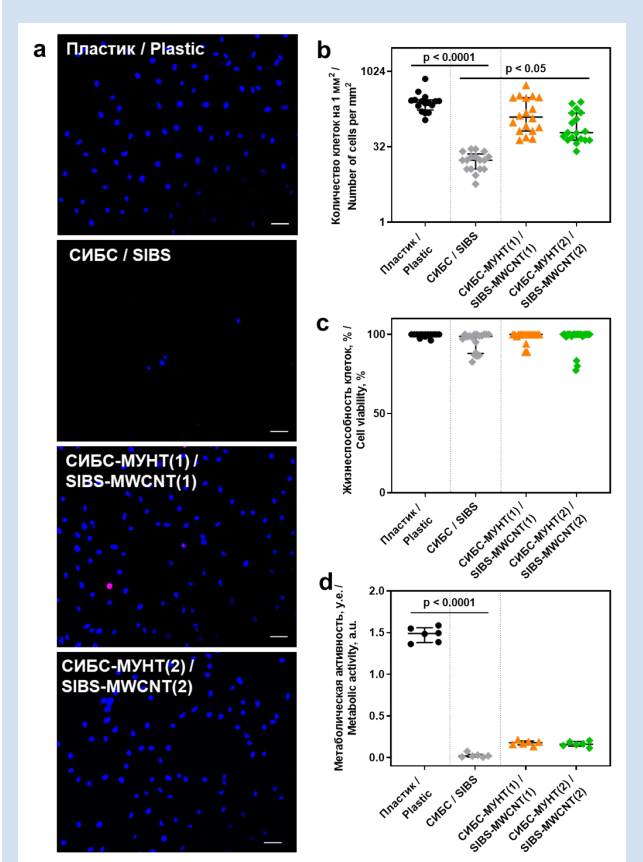


Рисунок 7. Жизнеспособность и количество клеток Ea.hy 926 на различных поверхностях: флуоресцентное окрашивание клеток Ea.hy 926 на поверхности полимерных матриц (Hoechst 33342 – синее свечение ядер всех клеток; этидий бромид – красное свечение ядер нежизнеспособных клеток, линейка 200 мкм) (А); абсолютное количество адгезированных клеток (В); относительное количество жизнеспособных клеток (С); метаболическая активность клеток (D)
Примечание: МУНТ – многостенные углеродные нанотрубки; СИБС – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол).
Figure 7. Viability and number of Ea.hy 926 cells on various surfaces: fluorescent staining of Ea.hy 926 cells on the surface of polymer matrices (Hoechst 33342 – blue glow of the nuclei of all cells; ethidium bromide – red glow of the nuclei of non-viable cells, line 200 μm) (A); absolute number of adherent cells (B); relative number of viable cells (C); metabolic activity of cells (D)
Note: MWCNT – multi-walled carbon nanotubes; SIBS – poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene).

Ввиду высоких показателей механических свойств, таких как прочность на разрыв и износостойкость, применение полимера перспективно в качестве материала створчатого аппарата протеза клапана сердца и других устройств. В связи с чем изучение указанного параметра – важный аспект настоящей работы. Способность к растяжению полимерного материала СИБС (745%) во много раз превосходит тот же показатель для биологического материала и способствует ползучести изделия [16]. Снижение относительного удлинения нанокомполитов, отмеченное в эксперименте для всех образцов нанокомполитов, – положительный эффект. Низкая пластическая деформация в пределах физиологических нагрузок позволит повысить устойчивость материала к циклическим нагрузкам. Снижение деформации при разрушении нанокомполитов можно объяснить способностью МУНТ препятствовать распространению трещин и увеличению деформации. Другая возможная причина заключается в том, что УНТ могут поглощать энергию разрушения за счет межфазной деформации между наночастицами и полимерной матрицей, такой как отслоение или отрыв [20]. Увеличение прочности на разрыв при добавлении к полимерной матрице 1% МУНТ(1) может быть следствием армирующего эффекта наночастиц, прочность которых составляет около 50–150 ГПа [10]. Неизогнутые частицы большего диаметра МУНТ(1), вероятно, более устойчивы к механическим нагрузкам и, как следствие, обладают лучшим армирующим эффектом. Кроме того, длина МУНТ(1) позволила частицам при указанной концентрации формировать перекрытие между нанотрубками, что также может существенно влиять на прочность конечного нанокомполита [21]. Сопоставимые результаты ранее получены и для нанокомполитов СИБС, усиленных одностенных УНТ, которые формировали в структуре полимера волокна, близкие по диаметру к исследуемым в настоящей статье нанотрубкам [15]. Снижение прочности нанокомполитов с ростом содержания наночастиц можно объяснить образованием агломератов и, как следствие, дополнительных центров напряжения в структуре полимера. Тем не менее все полимерные нанокомполиты были более жесткими по сравнению с чистым СИБС. Поскольку степень пластической деформации для материалов, инкорпорированных МУНТ(1), снижалась, все композиты, прочность которых не снизилась при модифицировании (1, 2 и 4% наночастиц МУНТ(1)), могут быть перспективны для применения.

Низкие адгезионные свойства полимера СИБС по отношению к клеткам может обуславливать как гидрофобность, так и химическая структура полимера, а также его низкая шероховатость. В то же время сниженная по сравнению с культуральным

пластиком адгезионная способность СИБС не влияет на жизнеспособность прикрепившихся клеток. Метаболическая активность относится к функциональным показателям жизнедеятельности клеток. Метаболическая активность Ea.hu 926 была максимальной в контрольной группе на пластике, однако включение МУНТ в состав полимерной матрицы увеличивало функциональную активность клеток. Модифицирование СИБС позволило сделать поверхность полимерного материала более привлекательной и для адгезии клеток. При этом тип наночастиц не влиял на свойства, оба материала не цитотоксичны и повышали биосовместимость полимерных матриц. Улучшение биосовместимых свойств может быть связано с увеличением гидрофильности. Чистый СИБС, краевой угол смачивания которого составляет $94,06 \pm 1,69^\circ$, можно отнести к гидрофобным материалам. Нанокомполиты, полученные на основе СИБС, характеризуются как гидрофильные. Наблюдаемое увеличение гидрофильности связано с изменением топографии поверхности наноматериалов [22]. Гидрофильные материалы в меньшей степени способны влиять на адсорбцию и конформацию белков и адгезию форменных элементов крови, что в итоге делает их более гемосовместимыми.

Ограничения исследования

Исследование цитотоксичности выполнено на образцах полимерных нанокомполитов с максимальной нагрузкой МУНТ 4%, поскольку данные материалы содержали наибольшее количество наночастиц из всех перспективных вариантов. Модуль Юнга оценивали только в диапазоне физиологических нагрузок, определенном авторами на основании литературных данных.

Заключение

Выполнено модифицирование полимерного материала СИБС углеродным наполнителем МУНТ двух типов. Равномерного распределения частиц в макромолекулярной матрице добились ультразвуковой дезинтергацией МУНТ в хлороформе. Прочность пленок СИБС, модифицированных 1% МУНТ(1) диаметром 50–90 нм, на разрыв больше на 16,4% по сравнению с чистым полимером СИБС. Увеличение концентрации МУНТ до 8% приводило к снижению прочности материалов. Включение наночастиц в состав полимерной матрицы значительно повышало модуль Юнга полимеров с содержанием МУНТ более 4%. С ростом концентрации МУНТ в составе нанокомполитов наблюдали также повышение гидрофильности, тогда как цитотоксичности образцов по отношению к эндотелиальным клеткам нет. Полимерные нанокомполиты на основе СИБС и МУНТ с содержанием наночастиц до 4% перспективны для применения в сердечно-со-

судистой хирургии, в частности для изготовления створчатого аппарата протеза клапана сердца, сосудистых заменителей и патчей для реконструкций миокарда. Оценка гемосовместимости и эксперименты *in vivo* позволят дать однозначный ответ о применимости данных материалов в разработке кардиоваскулярных имплантатов.

Конфликт интересов

М.А. Резвова заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.А. Никишев заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Костюк заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Макаревич заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Резвова Мария Александровна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4405-8904

Никишев Павел Альбертович, кандидат химических наук старший научный сотрудник Учреждения Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Республика Беларусь; **ORCID** 0000-0002-2473-4821

Костюк Сергей Викторович, доктор химических наук, профессор главный научный сотрудник Учреждения Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Республика Беларусь; заведующий кафедрой химии высокомолекулярных соединений химического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь; заведующий лабораторией синтеза полимеров медицинского назначения федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7466-3662

Макаревич Мирослав Иванович, аспирант химического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь; **ORCID** 0000-0003-4324-1296

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Клышников Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины

П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Костюнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-53-04032.

The reported study was funded by RFBR and BRFR, project number 20-53-04032.

Author Information Form

Rezvova Maria A., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4405-8904

Nikishau Pavel A., PhD, Senior Researcher at the Belarusian State University “Research Institute for Physical Chemical Problems”, Minsk, Republic of Belarus; **ORCID** 0000-0002-2473-4821

Kosjuk Sergey V., PhD, Professor, Chief Researcher at the Belarusian State University “Research Institute of Physical Chemical Problem”, Minsk, Republic of Belarus; Head of the Department of Chemistry of High Molecular Weight Compounds, Chemical Faculty, Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus; Head of the Laboratory of the Synthesis of Medical Polymers, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7466-3662

Makarevich Miroslav I., Postgraduate student, Chemical Faculty, Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus; **ORCID** 0000-0003-4324-1296

Onishchenko Pavel S., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Klyshnikov Kirill Yu., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Glushkova Tatyana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Костюнин Александр Евгеньевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Kostyunin Alexander E., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Ovcharenko Evgeny A., PhD, Head of the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Вклад авторов в статью

РМА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НПА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КСВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ММИ – анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОПС – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ККЮ – вклад в дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГТВ – анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЕ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

ОЕА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

RMA – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

NPA – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KSV – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MMI – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

OPS – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KKYu – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

GTV – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAE – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

OEA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Teo A.J.T., Mishra A., Park I., Kim Y.-J., Park W.-T., Yoon Y.-J. Polymeric Biomaterials for Medical Implants and Devices. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2016; 2(4): 454–472. doi:10.1021/acsbomaterials.5b00429
2. Tetali S.S.V., Fricker A.T.R., van Domburg Y.A., Roy I. Intelligent Biomaterials for cardiovascular applications. *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 2023; 28: 100474. doi:10.1016/j.cobme.2023.100474
3. Huab X., Wangab T., Li F., Mao X. Surface modifications

of biomaterials in different applied fields. *RSC Adv.* 2023; 13: 20495–20511. doi:10.1039/D3RA02248J

4. Narayan R. *Nanobiomaterials*; Woodhead Publishing: Cambridge, UK; 2018. pp. 357–384.

5. Shahbaz A., Hussain N., Mahmood T., Iqbal H.M.N., Emran T.B., Show P.L., Bilal M. Polymer nanocomposites for biomedical applications. In *Micro and Nano Technologies, Smart Polymer Nanocomposites Design, Synthesis, Functionalization, Properties, and Applications*. Editor(s): Ali N., Bilal M., Khan

A., Nguyen T.A., Gupta R.K. Elsevier; 2023. pp. 379-394. doi:10.1016/B978-0-323-91611-0.00012-8

6. Maiti D., Tong X., Mou X., Yang K. Carbon-Based Nanomaterials for Biomedical Applications: A Recent Study. *Front. Pharmacol.* 2019; 9: 1401. doi:10.3389/fphar.2018.01401

7. Eatemadi A., Daraee H., Karimkhanloo H., Kouhi M., Zarghami N., Akbarzadeh A., Abasi M., Hanifehpour Y., Joo S.W. Carbon nanotubes: Properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Res. Lett.* 2014; 9: 393. doi:10.1186/1556-276X-9-393

8. Kalakonda P., Banne S., Kalakonda P. Enhanced mechanical properties of multiwalled carbon nanotubes/thermoplastic polyurethane nanocomposites. *Nanomater. Nanotechnol.* 2019; 9: 184798041984085. doi: 1847980419840858

9. Crosby A.J., Lee J. Polymer Nanocomposites: The “Nano” Effect on Mechanical Properties. *Polym. Rev.* 2007; 47(2): 217–229. doi: 10.1080/15583720701271278

10. Tjong S.C. Structural and mechanical properties of polymer nanocomposites. *Mater. Sci. Eng. R Rep.* 2006; 53(3-4): 73–197. doi: 10.1016/j.mser.2006.06.001

11. Jumaili A., Alancherry S., Bazaka K., Jacob M. Review on the Antimicrobial Properties of Carbon Nanostructures. *Materials.* 2017; 10(9): 1066. doi: 10.3390/ma10091066

12. Mohd Nurazzi N., Asyraf M.R.M., Khalina A., Abdullah N., Sabaruddin F.A., Kamarudin S.H., Ahmad S., Mahat A.M., Lee C.L., Aisyah H.A. Fabrication, Functionalization, and Application of Carbon Nanotube-Reinforced Polymer Composite: An Overview. *Polymers.* 2021; 13(7): 1047. doi: 10.3390/polym13071047

13. Alshehri R., Ilyas A.M., Hasan A., Arnaout A., Ahmed F., Memic A. Carbon Nanotubes in Biomedical Applications: Factors, Mechanisms, and Remedies of Toxicity. *J. Med. Chem.* 2016; 59(18): 8149–8167. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01770

14. Mishra M.K., Sar-Mishra B., Kennedy J.P. *Polym. Bull.* 1986; 16: 47-53. doi:10.1007/BF01046608

15. Rezvova M.A., Yuzhalin A.E., Glushkova T.V.,

Makarevich M.I., Nikishau P.A., Kostjuk S.V., Klyshnikov K.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Ovcharenko E.A. Biocompatible Nanocomposites Based on Poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) and Carbon Nanotubes for Biomedical Application. *Polymers.* 2020; 12(9): 2158. doi:10.3390/polym12092158

16. Pinchuk L., Wilson G.J., Barry J.J., Schoephoerster R.T., Parel J.M., Kennedy J.P. Medical applications of poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) (“SIBS”). *Biomaterials.* 2008; 29(4): 448–460. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.09.041

17. Silva M., Alves N.M., Paiva, M.C. Graphene-polymer nanocomposites for biomedical applications. *Polym. Adv. Technol.* 2017; 29(2): 687–700. doi: 10.1002/pat.4164

18. Gilmore K.J., Moulton S.E., Wallace G.G. Incorporation of carbon nanotubes into the biomedical polymer poly(styrene- β -isobutylene- β -styrene). *Carbon.* 2007; 45(2): 402–410. doi: 10.1016/j.carbon.2006.09.015

19. Nezami R.F., Athanasiou L.S., Edelman E.R. Chapter 28 - Endovascular drug-delivery and drug-elution systems, Editor(s): Jacques Ohayon, Gerard Finet, Roderic Ivan Pettigrew, In *Biomechanics of Living Organs, Biomechanics of Coronary Atherosclerotic Plaque*, Academic Press. 2021; 4: 595-631.

20. Salah N., Alfawzan A.M., Saeed A., Alshahrie A., Allafi W. Effective reinforcements for thermoplastics based on carbon nanotubes of oil fly ash. *Sci. Rep.* 2019; 9: 20288. doi: 10.1038/s41598-019-56777-1.

21. Zhang J., Jiang D. Interconnected multi-walled carbon nanotubes reinforced polymer-matrix composites. *Composites Science and Technology.* 2011; 71(4): 466–470. doi:10.1016/j.compscitech.2010.12.020.

22. Gaharwar A.K., Patel A., Dolatshahi-Pirouz A., Zhang H., Rangarajan K., Iviglia, G., Shin S.-R., Hussain M.A., Khademhosseini A. Elastomeric nanocomposite scaffolds made from poly(glycerol sebacate) chemically crosslinked with carbon nanotubes. *Biomater. Sci.* 2015; 3: 46–58.

Для цитирования: Резцова М.А., Никишев П.А., Костюк С.В., Макаревич М.И., Онищенко П.С., Клышников К.Ю., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Овчаренко Е.А. Биосовместимые эластичные полимерные нанокомпозиты с многостенными углеродными нанотрубками для сердечно-сосудистой хирургии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 90-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-90-101

To cite: Rezvova M.A., Nikishau P.A., Kosjuk S.V., Makarevich M.I., Onishchenko P.S., Klyshnikov K.Yu., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Ovcharenko E.A. Biocompatible elastic polymer nanocomposites based on multiwalled carbon nanotubes for application in cardiovascular surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 90-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-90-101



УДК 519.6, 14.01.24

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-102-109

ЧИСЛЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОДЕЛИ КЛАПАНА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ БЕСШОВНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, П.С. Онищенко, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин,
М.А. Резвова, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Представленную численную модель опорного каркаса биопротеза для бесшовной фиксации необходимо оптимизировать с целью уменьшения амплитуд напряжения по Мизесу.
- Представленная постановка численного моделирования валидирована на примере исследования коммерческих аналогов.

Цель

Оценка напряженно-деформированного состояния трех компьютерных моделей опорных каркасов протезов для бесшовной фиксации в процессе кримпирования и придания рабочей формы.

Материалы и методы

Объектом исследования стали три модели стентоподобных опорных каркаса баллонорасширяемых устройств, которые должны стать основой для последующей разработки отечественного протеза клапана аорты: две модели коммерческих биопротезов, одна – экспериментальная. Объекты оценивали численно в условиях исследования напряженно-деформированного состояния, возникающего в стентовых опорных каркасах, при имитации двух нагрузок: кримпирования и придания рабочей формы. Исследование проводили в комплексе численного моделирования Abaqus/CAE (Dassault Systemes, Франция). Ключевыми показателями для оценки стали напряжение по Мизесу, как критерий прочности, и особенности его распределения в материале каркасов, наличие и доля эластического рекойла.

Результаты

Показано, что все образцы способны достичь требуемого диаметра без избыточности материала. По данным количественного исследования напряжения по Мизесу, коммерческие модели биопротезов демонстрируют амплитуды показателя (892,4 и 916,8 МПа) ниже предела прочности материала, в то время как собственная модель превышает этот предел, достигая 991,4 МПа, что требует оптимизации геометрии. Придание рабочей формы указывает на то, что все модели обеспечивают безопасное раскрытие до 26 мм, с уровнем напряжения по Мизесу в диапазоне 882,4–914,1 МПа, что ниже предела прочности сплава кобальт-хром. Наблюдается гетерогенное распределение напряжения, с концентрацией в областях стыка ламелей.

Заключение

Численное моделирование и метод конечных элементов могут быть эффективно применены для оценки напряженно-деформированного состояния стентоподобных протезов. Оптимизация геометрии и дальнейшее развитие данной разработки – создание отечественной системы малоинвазивного протезирования клапана аорты на основе рассмотренного метода моделирования – могут способствовать повышению доступности этого метода лечения.

Ключевые слова

Протезирование клапана аорты • Метод конечных элементов • Напряжение по Мизесу • Оптимизация геометрии

Поступила в редакцию: 20.10.2023; поступила после доработки: 21.11.2023; принята к печати: 05.12.2023

Для корреспонденции: Кирилл Юрьевич Клышников, klyshnikovk@gmail.com; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Kirill Yu. Klyshnikov, klyshnikovk@gmail.com; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

NUMERICAL INVESTIGATION OF THE VALVE MODEL FOR PRIMARY SUTURELESS IMPLANTATION

K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, P.S. Onishchenko, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin,
M.A. Rezvova, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The presented numerical model of the bioprosthesis support frame for sutureless fixation needs to be optimized to reduce the amplitude of the von Mises stresses.
- The presented setup of numerical modeling has been validated using the study of commercial analogs.

Aim	To assess the stress-strain state of three computer models of TAVI prosthesis support frames during crimping and shaping to the delivery configuration.
Methods	The study included three models of stent-like support frames for balloon-expandable devices, which are intended to serve as a foundation for the subsequent development of a domestic aortic valve prosthesis: two models of commercial bioprostheses and one experimental. The objects were evaluated numerically under the conditions of stress-strain state that arises in the stent support frames, simulating two loads: crimping and shaping to the delivery configuration. The study was conducted using the numerical modeling complex Abaqus/CAE ("Dassault Systemes", France). The key indicators for evaluation were the von Mises stress, as a strength criterion, and its distribution over the frame; the presence and proportion of elastic recoil.
Results	It was shown that all samples are capable of reaching the required diameter without excessive material. A quantitative investigation of the Von Mises stress showed that commercial models display amplitudes below the material's strength limit (892.4 and 916.8 MPa), whereas the proprietary model exceeds this limit, reaching 991.4 MPa, requiring geometry optimization. Shaping to the delivery configuration indicates that all models provide safe expansion up to 26 mm, with a Von Mises stress level in the range of 882.4–914.1 MPa, which is below the strength limit of the cobalt-chrome alloy. Moreover, we have noted heterogeneous stress distribution, with concentration in the lamella junction areas.
Conclusion	Thus, it has been demonstrated that numerical modeling and the finite element method can be effectively applied to assess the stress-strain state of sutureless prostheses. Geometry optimization and further development of this project – the development of a Russian minimally invasive aortic valve prosthetic system, may contribute towards increasing the accessibility of this treatment method.
Keywords	Aortic valve prosthetics • Finite element method • Von Mises stress • Geometry optimization

Received: 20.10.2023; received in revised form: 21.11.2023; accepted: 05.12.2023

Введение

Транскатетерное протезирование клапана аорты (TAVI) представляет один из ключевых методов минимально инвазивной кардиологии, который активно внедрен в клиническую практику лечения приобретенных пороков клапанов сердца [1]. Данная технология за счет малой инвазивности позволяет значительно сократить сроки пребывания пациента в стационаре, исключить риски и осложнения, характерные для классической кардиохирургической процедуры [2, 3]. В последние годы мы стали свидетелями стойкого роста количества TAVI-про-

цедур. Только в Российской Федерации всего за пять лет, с 2016 по 2021 г., количество ежегодных транскатетерных протезирований клапана аорты утроилось (с 511 до 1 487) [4]. Подобная тенденция может объясняться появлением и разработкой новых моделей таких протезов, делающими метод TAVI все более доступным для большего числа пациентов. Однако стоимость данных устройств, в основном импортируемых, остается высокой, что в некоторых случаях может ограничивать применение данного метода лечения. Поэтому отечественные разработки, ориентированные на импор-

тозамещение в области, которое является важной стратегической задачей для России, могут повысить доступность в клинических условиях такого высокотехнологичного и дорогого метода лечения [5]. Необходимость создания собственных новых моделей TAVI-протезов, обеспечивающих потребности здравоохранения прежде всего внутри страны, учитывающих отечественные медицинские и технологические стандарты, делает эту проблему актуальной для научного исследования.

Одним из первых и наиболее важных этапов проектирования и разработки подобных сложных многокомпонентных систем является численное моделирование [6]. Такой набор методов и подходов позволяет проводить тщательные исследования механических (прочностных и усталостных) характеристик новых моделей протезов еще до их изготовления в виде прототипов [7, 8], благодаря чему возможно уже на этапе компьютерных моделей выбраковать неуспешные концепты. Наиболее распространенный среди инструментов численного моделирования подход – метод конечных элементов (FEA), уже доказавший эффективность в различных сферах техники и медицины [9–11]. Применение FEA для моделирования новой модели TAVI-протеза позволяет прогнозировать его поведение в условиях биологических тканей, учитывая детальную геометрию, свойства материалов и сложные граничные условия [12–16].

Исходя из двух данных предпосылок – необходимости разработки новой модели TAVI и эффективности численного моделирования методом конечных элементов – сформирована цель настоящего исследования. В данной рукописи мы демонстрируем результаты оценки напряженно-деформированного состояния трех компьютерных концептов опорных каркасов TAVI-протезов в серии моделирования основных нагрузок, возникающих в процессе его имплантации.

Материалы и методы

Объект исследования

Объектом исследования стали три модели стеноподобных опорных каркасов баллонорасширяемых протезов, которые должны стать заделом для проектирования отечественного транскатетерного клапана аорты. Модели построены на основе анализа литературных данных – прежде всего конструктива аналогичных клинических изделий: Sapien XT и Sapien 3 (Edwards LifeSciences, США). Также представлена одна собственная модель опорного каркаса. Основная логика такого выбора объектов исследования заключается в валидации метода моделирования и сравнении результатов работы собственной модели TAVI с двумя наиболее распространенными коммерческими баллонным устройствами (рис. 1).

Все модели построены в среде проектирования SolidWorks (Dassault Systemes, Франция): на первом этапе строили развертку опорного каркаса в виде плоского эскиза, после чего с помощью встроенных инструментов проектирования его сворачивали на цилиндрическую поверхность диаметром 6 мм и «вырезали» контур данной свертки из поверхности. Финальным шагом для формирования геометрии явилось придание толщины вырезанному контуру – 0,5 мм. Таким образом были получены три модели опорных каркасов TAVI (рис. 1).

Численное моделирование

Оценку напряженно-деформированного состояния, возникающего в стеновых опорных каркасах, проводили при имитации двух нагрузок: кримпирование, т. е. сжатие его от заводского диаметра 26 мм до имплантационного – 6 мм; придание рабочей формы опорному каркасу из сжатого состояния 6 мм в имплантированное – 26 мм.

Исследование проводили в комплексе численного моделирования Abaqus/CAE (Dassault Systemes). Для этого на основе построенных моделей формировали конечно-элементную сетку из гексаэдрических элементов C3D8-типа, количеством 15 000 штук, содержащую 41 000 узлов. В качестве инструмента сжатия (нагрузка 1) и увеличения диаметра (нагрузка 2) использовали формообразующие цилиндры из 150 элементов C2D-типа. Цилиндр, расширяющий опорный каркас, располагался вну-

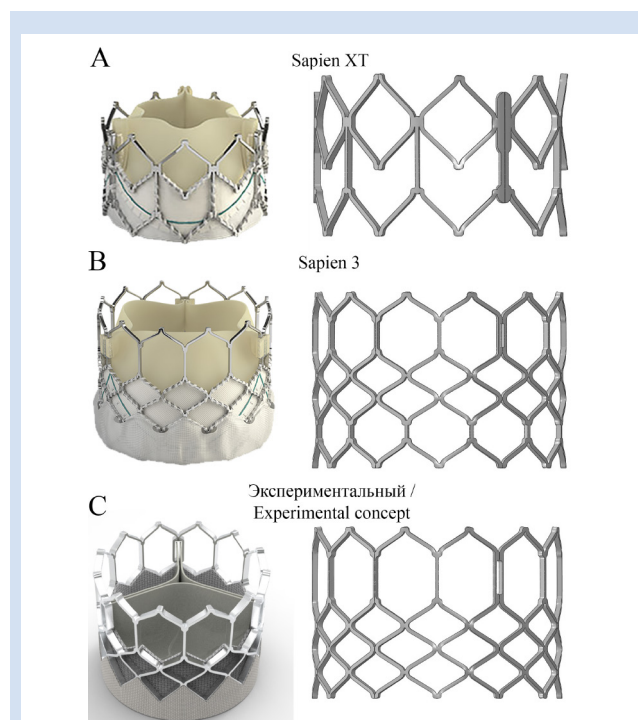


Рисунок 1. Построенные трехмерные модели опорных каркасов TAVI-протезов, исследованные в настоящей работе: А – Sapien XT; В – Sapien 3; С – собственная экспериментальная модель

Figure 1. Constructed three-dimensional models of TAVI prosthesis support frames studied in this work: А – Sapien XT; В – Sapien 3; С – proprietary experimental model

три TAVI; цилиндр, необходимый для сжатия, соответственно, снаружи. Взаимодействие между всеми объектами моделирования описывали моделью трения Колумба по методу штрафов (penalty) с коэффициентом 0,2 для тангенциальной компоненты; методом жесткого контакта (hard) – для нормального направления. В качестве модели материала для опорного каркаса использовали литературные данные линейного описания для сплава кобальт-хрома ($E = 233$ ГПа, предел пластичности 414 МПа, предел прочности 933 МПа) [17].

В ходе моделирования оценивали напряженно-деформированное состояние: напряжение по Мизесу как основного критерия прочности для линейных материалов; наличие и долю эластического рекойла; присутствие областей закритического напряжения; визуализировали наиболее наглядные эпюры показателей.

Результаты

Кримпирование

В ходе численного сжатия каркасов до 6 мм показано, что все модели способны достичь данного диаметра без возникновения избыточности материала. Все элементы, ламели располагаются компактно с достаточным зазором, в том числе для экспериментальной геометрии. Количественное исследование напряжения по Мизесу показало, что модель Sapien XT обладала наименьшей амплитудой данного показателя (892,4 МПа), экспериментальная модель – наибольшей (991,4 МПа), модель Sapien 3 – промежуточным значением (916,8 МПа). Таким образом, напряжение в обеих коммерческих моделях оказалось ниже предела прочности материала, равного 933 МПа. Собственная модель превысила данный показатель, что может свидетельствовать о риске разрушения, а следовательно, необходимости оптимизировать геометрию. Детальный анализ эпюр распределения напряжения по Мизесу продемонстрировал, что области высокой амплитуды данного показателя расположены в местах сгиба элементов каркасов (рис. 3). При этом прямые участки практически не вовлечены в изменение формы.

Отдельно стоит отметить возникновение асимметрии при кримпировании модели Sapien XT, которая привела к некоторому искажению формы ламелей (рис. 3, укрупненный вид). Однако с учетом того, что данная модель демонстрирует наименьшие напряжения по Мизесу и, как будет показано далее, раскрывается симметрично и стабильно до 26 мм, данной асимметрией можно пренебречь.

Придание рабочей формы

В процессе численного моделирования показано, что все модели смогли обеспечить безопасное раскрытие до рабочей формы 26 мм – наиболее «агрессивного» теста при расчете геометрии тран-

скатетерной конструкции. Модели продемонстрировали докритические амплитуды напряжения по Мизесу: 882,4; 906,3 и 914,1 МПа соответственно. При этом все показатели, в том числе для экспериментальной модели, не превышали предела прочности для сплава кобальт-хром (933 МПа).

В данном тесте для всех моделей опорных каркасов также наблюдали выраженную гетерогенность распределения показателей – основные амплитуды напряжений и деформаций концентрировались локально, в областях стыка ламелей (рис. 4, укрупненный вид). Доля эластического рекойла незначительно различалась между моделями и со-

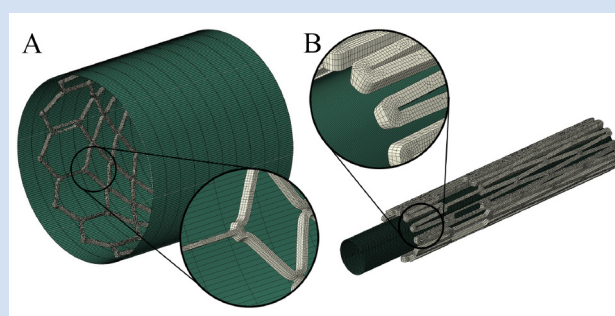


Рисунок 2. Материал и методы численного моделирования: *A* – тела, участвующие на этапе кримпирования, а также их укрупненный вид; *B* – этап придания рабочей формы опорному каркасу

Figure 2. Material and methods of numerical modeling: *A* – bodies involved in the crimping stage, as well as their enlarged view; *B* – the stage of shaping the support frame to its delivery configuration

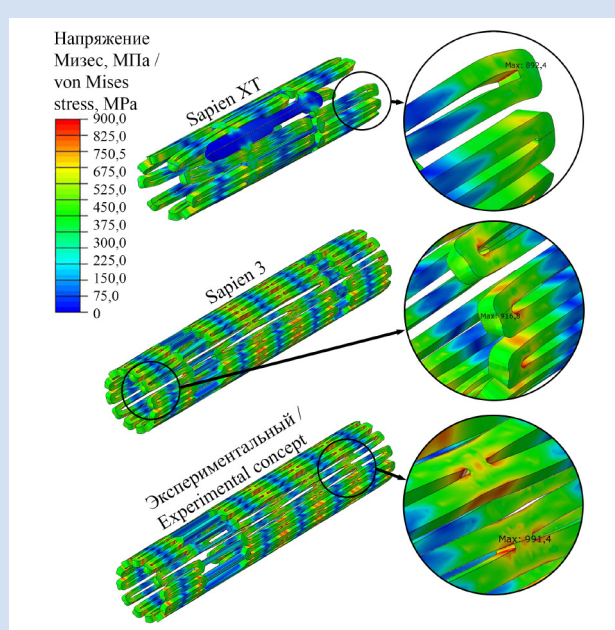


Рисунок 3. Эпюры распределения напряжения по Мизесу, представленные для трех исследованных моделей, для этапа кримпирования до 6 мм, а также укрупненный вид областей с максимальными значениями данного показателя. Шкала, для наглядности, лимитирована 900 МПа для всех моделей

Figure 3. Von Mises stress distribution curves presented for the three studied models, for the stage of crimping down to 6 mm, as well as an enlarged view of areas with maximum values of this indicator. For clarity, the scale is limited to 900 MPa for all models

ставила 2,5–4,1% по диаметру, что в целом можно считать удовлетворительным показателем.

Обсуждение

С развитием и ростом доступности численных методов компьютерное моделирование становится одним из ключевых инструментов проектирования и разработки протезов клапанов сердца [6]. Применение такого подхода позволяет получить детальное представление о физических процессах, происходящих внутри и вокруг устройства: особенностях течения крови, взаимодействия с окружающими тканями, динамике открывания и закрывания створок, а также наличии возможных дефектов и зон разрушения – тех характеристиках, которые сложно (или невозможно) оценить в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [12–16]. При этом подробное понимание биомеханики изделия помогает исследователям и инженерам разрабатывать протезы, которые максимально эффективно справляются с функциями естественных клапанов, давая возможность не только качественной, но и количественной оценки критериев производительности и надежности [6]. Такой результат достигается за счет проведения быстрых, по сравнению с исследованием *in vivo*, виртуальных экспериментов над различными дизайнами и параметрами протезов клапанов. Используя компьютерные програм-

мы и математические модели, исследователи могут эффективно оценить производительность и характеристики различных вариантов протезов и их элементов, а также установить связь с формой, материалами, размерами компонентов изделия. Вследствие этого ранние этапы проектирования новых протезов клапанов сердца могут быть значительно сокращены во времени и в стоимости при снижении рисков разработки. Предварительное тестирование и оптимизация с помощью моделирования выявляет потенциальные проблемы и недостатки еще на ранних стадиях разработки, так как позволяет выбраковать неудачные (небезопасные) концепты, и повышает вероятность успешного внедрения новых протезов в клиническую практику [7, 8].

Именно поэтому численные исследования каркасных, бесшовных и транскатетерных протезов клапанов сердца активно представлены в литературе. Безусловно, для сравнения результатов настоящего исследования стоит акцентировать внимание на моделировании последних (TAVI). Так, в работе М. Bianchi и коллег (2016) [18], посвященной исследованию напряжения в транскатетерном протезе клапана аорты Sapien 26 мм, авторы получили более умеренные по сравнению с нашими амплитуды – до 668 МПа, что, предположительно, обусловлено специфической моделью материала (нержавеющая сталь) [19]. Позднее, при исследовании такой же геометрии протеза в 2019 г., коллектив получил еще меньшие значения – до 500 МПа напряжения. Тем не менее в обеих работах модели кримпированы успешно в разрешенных областях напряжений. Наше исследование демонстрирует более высокие амплитуды данного показателя, однако использует модель материала кобальт-хром. В целом учитывая сравнительный аспект настоящего исследования, такие количественные различия между литературными данными могут быть не столь значимыми. Настройки и точность численного моделирования, особенности описания взаимодействий моделируемых тел могут существенно сказаться на количественных результатах, полученных в каждом исследовании. Мы намеренно демонстрируем состоятельность собственного концепта при сравнении с каркасами клинических моделей протезов в единых условиях и единой постановке численного эксперимента.

Мы подтверждаем, что постановка представленного в нашем исследовании численного эксперимента состоятельна – все клинические модели смогли быть успешно кримпированы и раскрыты до рабочих диаметров без риска разрушения. Именно такую биомеханику мы наблюдаем в медицинской практике транскатетерного протезирования – все протезы сжимают до 6 мм на предимплантационном этапе, чтобы придать им рабочий диаметр (в нашем случае 26 мм) в процессе имплантации, без разрушения каркаса. Кроме того, стоит отметить только частич-

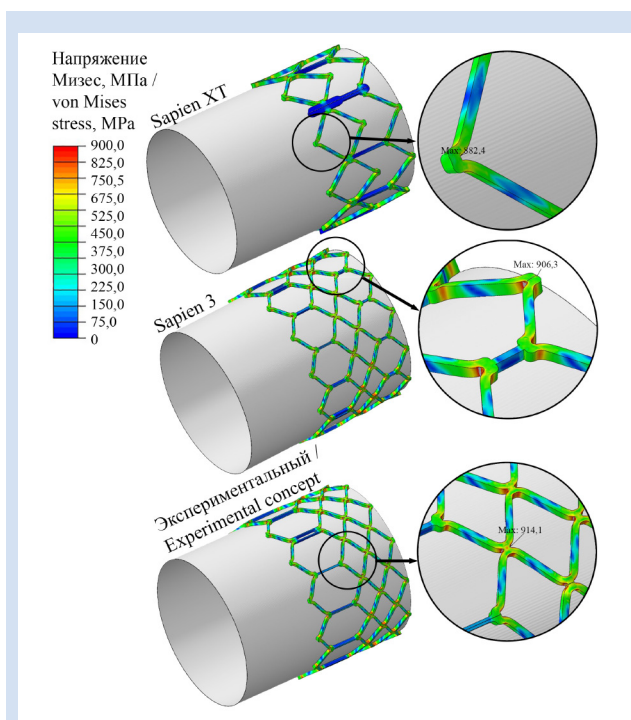


Рисунок 4. Эпюры распределения напряжения по Мизесу, представленные для трех исследованных моделей, для этапа придания рабочего диаметра 26 мм, а также укрупненный вид областей с максимальными значениями данного показателя. Шкала, для наглядности, лимитирована 900 МПа для всех моделей

Figure 4. Von Mises stress distribution curves presented for the three studied models, for the stage of achieving a diameter of 26 mm, as well as an enlarged view of areas with maximum values of this indicator. For clarity, the scale is limited to 900 MPa for all models

ное удовлетворение данному требованию нашего концепта каркаса. Судя по количественным результатам моделирования, некоторые узлы конструкции разрушатся, так как напряжение превышает предел прочности материала. Следовательно, концепт требует оптимизации геометрии, предположительно не критической, поскольку проблема разрушения наблюдается только для этапа кримпирования.

Заключение

Серия численных экспериментов демонстрирует валидность примененного метода – напряженно-деформированное состояние клинических моделей протезов находится в пределах допустимых значений, их опорные каркасы способны менять диаметр без разрушения и значимых дефектов – от 26 до 6 мм и обратно. Показана частичная состоятельность собственного экспериментального концепта баллонорасширяемого опорного каркаса с позиции прочностного анализа. Однако данная модель требует оптимизации геометрии приточной зоны – для уменьшения максимальной амплитуды напряжения по Мизесу ниже предела прочности материала. В целом продемонстрированная серия численных экспериментов может быть использована в качестве ценного инструмента при исследовании и оптимизации стентоподобных конструкций на ранних этапах проектирования, в том числе для выбора перспективных инженерных решений.

Информация об авторах

Клышников Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Костюнин Александр Евгеньевич, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов

Конфликт интересов

К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Костюнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Резвова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Author Information Form

Klyshnikov Kirill Yu., Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Ovcharenko Evgeny A., PhD, Head of the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Onishchenko Pavel S., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Glushkova Tatyana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Kostyunin Alexander E., Ph.D., Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine,

отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Резцова Мария Александровна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4405-8904

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Rezova Maria A., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4405-8904

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

KKYU – получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

OEA – получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

OPC – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

GTV – получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KAE – получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

PMA – получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BOL – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KKYU – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OEA – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OPS – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GTV – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAE – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RMA – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salaun E., Pibarot P., Rodés-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Procedure and Outcomes. *Cardiol Clin.* 2020;38(1):115-128. doi:10.1016/j.ccl.2019.09.007
2. Ганиюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., Кочергин Н.А., Стасев А.Н., Нагирияк О.А., Барбараш Л.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана и открытая хирургия аортального порока: сравнительная оценка результатов. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2018;(4):4-18. doi:10.38109/2225-1685-2018-4-4-18.
3. Malik A.H., Zaid S., Ahmad H., Goldberg J., Dutta T., Undemir C., Cohen M., Aronow W.S., Lansman S.L. A meta-analysis of 1-year outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with severe aortic stenosis. *Journal of geriatric cardiology : JGC.* 2020; 17(1): 43–50. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.005
4. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2021 год. *Эндоваскулярная хирургия.* 2022;9: 1–254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S
5. Попова И.Н., Сергеева Т.Л. Импортозамещение в современной России: проблемы и перспективы. *Beneficium.* 2022; 2(43): 73–84. doi:10.34680/BENEFICIUM.2022.2(43).73-84
6. Prendergast P.J., Lally C., Lennon A.B. Finite element modelling of medical devices. *Medical Engineering & Physics.* 2009; 31(4): 419. doi:10.1016/j.medengphy.2009.03.002
7. Cicciù M. Bioengineering Methods of Analysis and Medical Devices: A Current Trends and State of the Art. *Materials.* 2020; 13(3): 797. doi:10.3390/ma13030797
8. Driscoll M. The Impact of the Finite Element Method on Medical Device Design. *Journal of Medical and Biological Engineering.* 2019; 39(2): 171–172. doi:10.1007/s40846-018-0428-4
9. Marrey R., Baillargeon B., Dreher M.L., Weaver J.D., Nagaraja S., Rebelo N., Gong X.-Y. Validating Fatigue Safety Factor Calculation Methods for Cardiovascular Stents. *Journal of biomechanical engineering.* 2018; 140(6). doi:10.1115/1.4039173
10. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Medical Engineering and Physics.* 2013; doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

11. Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Резцова М.А., Барбараш Л.С. Физико-механические характеристики биоматериалов-лоскутов для задач численного моделирования. Журнал технической физики. 2022; 9(12): 1959–1966. doi:10.21883/JTF.2022.12.53763.174-22

12. Schultz C., Rodriguez-Olivares R., Bosmans J., Lefèvre T., De Santis G., Bruining N., Collas V., Dezutter T., Bosmans B., Rahhab Z., El Faquir N., Watanabe Y., Segers P., Verheghe B., Chevalier B., Van Mieghem N., De Beule M., Mortier P., De Jaegere P. Patient-specific image-based computer simulation for the prediction of valve morphology and calcium displacement after TAVI with the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN valve. EuroIntervention. EuroIntervention; 2016; 11(9): 1044–1052. doi:10.4244/EIJV11I9A212

13. Rocatello G., El Faquir N., De Santis G., Iannaccone F., Bosmans J., De Backer O., Sondergaard L., Segers P., De Beule M., De Jaegere P., Mortier P. Patient-Specific Computer Simulation to Elucidate the Role of Contact Pressure in the Development of New Conduction Abnormalities After Catheter-Based Implantation of a Self-Expanding Aortic Valve. Circulation. Cardiovascular interventions. Circ Cardiovasc Interv; 2018; 11(2). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005344

14. Gunning P.S., Vaughan T.J., McNamara L.M. Simulation of self expanding transcatheter aortic valve in a realistic aortic root: implications of deployment geometry on leaflet deformation. Annals of biomedical engineering. United States; 2014; 42(9): 1989–2001. doi:10.1007/s10439-014-1051-3

doi:10.1007/s10439-014-1051-3

15. Russ C., Hopf R., Hirsch S., Sundermann S., Falk V., Szekely G., Gessat M. Simulation of transcatheter aortic valve implantation under consideration of leaflet calcification. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. 2013; : 711–714. doi:10.1109/EMBC.2013.6609599

16. Bailey J., Curzen N., Bressloff N.W. Assessing the impact of including leaflets in the simulation of TAVI deployment into a patient-specific aortic root. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. England; 2016; 19(7): 733–744. doi:10.1080/10255842.2015.1058928

17. Nappi F., Mazzocchi L., Spadaccio C., Attias D., Timofeva I., Macron L., Iervolino A., Morganti S., Auricchio F. CoreValve vs. Sapien 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Finite Element Analysis Study. Bioengineering. 2021; 8(5): 52. doi:10.3390/bioengineering8050052

18. Bianchi M., Marom G., Ghosh R.P., Fernandez H.A., Taylor J.R.J., Slepian M.J., Bluestein D. Effect of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Positioning: A Patient-Specific Numerical Model. Artificial organs. 2016; 40(12): E292–E304. doi:10.1111/aor.12806

19. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Medical Engineering & Physics. 2013; 35(1): 125–130. doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

REFERENCES

1. Salaun E., Pibarot P., Rodés-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Procedure and Outcomes. Cardiol Clin. 2020;38(1):115-128.doi:10.1016/j.ccl.2019.09.007

2. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., Kochergin N.A., Stasev A.N., Nagirnyak O.A., Barbarash L.S. Transcatheter aortic valve implantation and open aortic surgery: comparative assessment of results. Eurasian heart journal. 2018;(4):4-18. doi:10.38109/2225-1685-2018-4-4-18 (In Russian)

3. Malik A.H., Zaid S., Ahmad H., Goldberg J., Dutta T., Undemir C., Cohen M., Aronow W.S., Lansman S.L. A meta-analysis of 1-year outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with severe aortic stenosis. Journal of geriatric cardiology : JGC. 2020; 17(1): 43–50. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.005

4. Alekhan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnosis and treatment in the Russian Federation – 2021. Russian Journal of Endovascular surgery. 2022; 9:1–254. doi:10.24183/2409-4080-2022-9S (In Russian)

5. Popova I.N., Sergeeva T.L. Import Substitution in Modern Russia: Problems and Prospects. Beneficium. 2022; 2(43): 73-84. doi:10.34680/BENEFICIUM.2022.2(43).73-84 (In Russian)

6. Prendergast P.J., Lally C., Lennon A.B. Finite element modelling of medical devices. Medical Engineering & Physics. 2009; 31(4): 419. doi:10.1016/j.medengphy.2009.03.002

7. Cicciù M. Bioengineering Methods of Analysis and Medical Devices: A Current Trends and State of the Art. Materials. 2020; 13(3): 797. doi:10.3390/ma13030797

8. Driscoll M. The Impact of the Finite Element Method on Medical Device Design. Journal of Medical and Biological Engineering. 2019; 39(2): 171–172. doi:10.1007/s40846-018-0428-4

9. Marrey R., Baillargeon B., Dreher M.L., Weaver J.D., Nagaraja S., Rebelo N., Gong X.-Y. Validating Fatigue Safety Factor Calculation Methods for Cardiovascular Stents. Journal of biomechanical engineering. 2018; 140(6). doi:10.1115/1.4039173

10. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Medical Engineering and Physics. 2013; doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

11. Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Barbarash L.S. Physico-mechanical characteristics of biomaterial flaps for numerical modeling problems. Journal of Technical Physics. 2022; 9(12): 1959–1966. doi:10.21883/JTF.2022.12.53763.174-22 (In Russian)

12. Schultz C., Rodriguez-Olivares R., Bosmans J., Lefèvre T., De Santis G., Bruining N., Collas V., Dezutter T., Bosmans B., Rahhab Z., El Faquir N., Watanabe Y., Segers P., Verheghe B., Chevalier B., Van Mieghem N., De Beule M., Mortier P., De Jaegere P. Patient-specific image-based computer simulation for the prediction of valve morphology and calcium displacement after TAVI with the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN valve. EuroIntervention. EuroIntervention; 2016; 11(9): 1044–1052. doi:10.4244/EIJV11I9A212

13. Rocatello G., El Faquir N., De Santis G., Iannaccone F., Bosmans J., De Backer O., Sondergaard L., Segers P., De Beule M., De Jaegere P., Mortier P. Patient-Specific Computer Simulation to Elucidate the Role of Contact Pressure in the Development of New Conduction Abnormalities After Catheter-Based Implantation of a Self-Expanding Aortic Valve. Circulation. Cardiovascular interventions. Circ Cardiovasc Interv; 2018; 11(2). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005344

14. Gunning P.S., Vaughan T.J., McNamara L.M. Simulation of self expanding transcatheter aortic valve in a realistic aortic root: implications of deployment geometry on leaflet deformation. Annals of biomedical engineering. United States; 2014; 42(9): 1989–2001. doi:10.1007/s10439-014-1051-3

15. Russ C., Hopf R., Hirsch S., Sundermann S., Falk V., Szekely G., Gessat M. Simulation of transcatheter aortic valve implantation under consideration of leaflet calcification. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. 2013; : 711–714. doi:10.1109/EMBC.2013.6609599

16. Bailey J., Curzen N., Bressloff N.W. Assessing the impact of including leaflets in the simulation of TAVI deployment into a patient-specific aortic root. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. England; 2016; 19(7): 733–744. doi:10.1080/10255842.2015.1058928

17. Nappi F., Mazzocchi L., Spadaccio C., Attias D., Timofeva I., Macron L., Iervolino A., Morganti S., Auricchio F. CoreValve vs. Sapien 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Finite Element Analysis Study. Bioengineering. 2021; 8(5): 52. doi:10.3390/bioengineering8050052

18. Bianchi M., Marom G., Ghosh R.P., Fernandez H.A., Taylor J.R.J., Slepian M.J., Bluestein D. Effect of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Positioning: A Patient-Specific Numerical Model. Artificial organs. 2016; 40(12): E292–E304. doi:10.1111/aor.12806

19. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Medical Engineering & Physics. 2013; 35(1): 125–130. doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

Для цитирования: Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Резцова М.А., Барбараш О.Л. Численное исследование модели клапана для первичной бесшовной имплантации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 102-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-102-109

To cite: Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Barbarash O.L. Numerical investigation of the valve model for primary sutureless implantation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 102-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-102-109



УДК 616.13-089:616-77:57.084.1:691.175.664

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-110-119

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МАТРИКСОВ ИЗ ПОЛИУРЕТАНА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА МОДЕЛИ ОВЦЫ

Л.В. Антонова, Е.А. Великанова, Е.А. Сенокосова, Р.А. Мухамадияров, Е.О. Кривкина,
В.А. Кошелев, А.В. Миронов, А.Р. Шабаев, Е.С. Сардин, Е.С. Прокудина, М.Ю. Ханова,

Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Проведено исследование особенности ремоделирования матриксов из полиуретана при долгосрочной имплантации в сосудистое русло овец. Результаты свидетельствуют о высокой биосовместимости полиуретана и устойчивости к биорезорбции. Полученные данные значимы для разработки медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии, в частности биodeградируемых сосудистых протезов.

Цель

Оценить особенности ремоделирования полиуретана в долгосрочном эксперименте на крупной животной модели.

Материалы и методы

Матриксы из 12% раствора полиуретана в хлороформе изготовлены методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC, Фукуока, Япония). Образцы матриксов в виде заплат имплантированы в сонные артерии овец ($n = 3$) на 6 мес. Проприодимость сосудов с имплантированными матриксами оценивали через 2, 4 и 6 мес. с использованием портативной переносной системы цветной доплерографии премиум-класса M7 (Mindray, Шэньчжэнь, Китай). Структуру поверхности матриксов до и после имплантации изучали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Токио, Япония). Гистологическое исследование эксплантированных образцов проводили с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия) с предшествующей окраской срезов матриксов гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и ализариновым красным С. Обработку данных производили в программе Statistica 6.0.

Результаты

Спустя 2, 4 и 6 мес. после имплантации матриксов из полиуретана выявлена полная проходимость сонных артерий овец. Макроскопически матрикс через 6 мес. после имплантации приобрел полное сходство со стенкой сонной артерии благодаря полноценной консолидации и ремоделированию. На основе матрикса сформировались слои вновь образованной сосудистой ткани – неоинтима и неoadвентиция. При гистологическом исследовании выявлена целостность без воспаления и кальцификации как в структуре матрикса, так и прилегающих тканях.

Заключение

Отмечена биологическая инертность матриксов из полиуретана с признаками ремоделирования, что свидетельствует о высокой биосовместимости материала. Устойчивость к биорезорбции и способность длительно держать каркасность изделия позволяют рассматривать полиуретан в качестве материала для формирования антианевризматической защиты биodeградируемых сосудистых протезов.

Ключевые слова

Полиуретан • Сосудистый протез малого диаметра • Электроспиннинг

Поступила в редакцию: 14.08.2023; поступила после доработки: 13.09.2023; принята к печати: 21.10.2023

Для корреспонденции: Елена Анатольевна Великанова, velikanova_ea@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Elena A. Velikanova, velikanova_ea@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

FEATURES OF POLYURETHANE MATRIX REMODELING IN SHEEP MODEL EXPERIMENTS

L.V. Antonova, E.A. Velikanova, E.A. Senokosova, R.A. Mukhamadiyarov, E.O. Krivkina,
V.A. Koshelev, A.V. Mironov, A.R. Shabaev, E.S. Sardin, E.S. Prokudina, M.Y. Khanova,
L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article describes the features of remodeling of polyurethane matrices during long-term implantation into the vascular bed of sheep. The results indicate high biocompatibility of polyurethane and resistance to bioresorption. The obtained data are significant for the development of medical products for cardiovascular surgery, in particular, biodegradable vascular prostheses.

Aim	To evaluate the features of polyurethane remodeling in a long-term experiment on a large animal model.
Methods	Matrices made of 12% polyurethane solution in chloroform were manufactured by electrospinning at the Nanon-01A nanofiber electrospinning system (MIC, Japan). Matrix samples in the form of patches were implanted into the carotid arteries of sheep (n = 3) for a period of 6 months. The patency of vessels with implanted matrices was assessed after 2, 4 and 6 months using a portable hand-carried color Doppler - M7 Premium Ultrasound Machine (Mindray, China). The structure of the matrix surface before and after implantation was studied using an S-3400N scanning electron microscope (Hitachi, Japan). Histological examination of the explanted samples was carried out using an AXIO Imager A1 microscope (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) with previous staining of matrix sections with hematoxylin-eosin, Van Gieson and alizarin red C. Data processing was performed using the Statistica 6.0 software.
Results	After 2, 4 and 6 months of implantation of polyurethane matrices into the carotid artery of sheep, complete patency of the carotid arteries was revealed. Macroscopically, after 6 months of implantation, the matrix completely resembled the carotid artery wall due to the full consolidation of the matrix with the artery wall and remodeling. Layers of newly formed vascular tissue – neointima and neoadventitia – were formed on the basis of the matrix. Histological examination revealed the structural integrity of the matrix without signs of inflammation and calcification both in the matrix structure and adjacent tissues.
Conclusion	The biological inertia of polyurethane matrices with signs of remodeling was noted, which indicates a high biocompatibility of the material. Resistance to bioresorption and the ability to keep the frame of the product for a long time allows us to consider polyurethane as a suitable material for the formation of anti-aneurysmal protection of biodegradable vascular prostheses.
Keywords	Polyurethane • Small diameter vascular prosthesis • Electrospinning

Received: 14.08.2023; received in revised form: 13.09.2023; accepted: 21.10.2023

Введение

Атеросклероз – основная причина нарушения проходимости сосудов вследствие образования атеросклеротических бляшек [1]. Современные способы реконструкции артерии при атеросклеротическом поражении предполагают применение различных пластических материалов для восстановления кровотока, однако выбор наилучшего материала для восстановления целостности артериальной стенки – одна из главных проблем сосудистой хирургии [2, 3].

Поиск материалов для изготовления изделий для

нужд сердечно-сосудистой хирургии не прекращается в силу нерешенных вопросов, касающихся разработки эффективных сосудистых протезов малого диаметра [4–7]. Разработки сосудистых протезов малого диаметра из синтетических полимеров не увенчались успехом из-за тромбообразования и гиперплазии неинтимы [8, 9]. А при всех многообещающих разработках и успешном тестировании на мелкой животной модели основным итогом преclinical испытаний биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели крупных

лабораторных животных являлось аневризмообразование в силу ускоренной биорезорбции основного каркаса сосудистого протеза [2, 10, 11]. Для обеспечения антианевризматической защиты биодеградируемых сосудистых протезов необходимо формирование дополнительного внешнего слоя из стабильного материала. Полиуретан – наиболее предпочтительный класс полимера, способного выполнить данную функцию. Полиуретан обладает высокими биосовместимостью, механическими свойствами, стабильностью в биологических системах и используется в биомедицинской промышленности [12–17].

Цель исследования – оценить особенности ремоделирования полиуретана в долгосрочном эксперименте на крупной животной модели.

Материалы и методы

Изготовление матриксов из полиуретана

Изготовление матриксов из 12% раствора полиуретана Тесофлекс EG-80А (Lubrizol Advanced Materials, Уиклифф, США) на хлороформе ХЧ (АО «Вектон», Санкт-Петербург, Россия) выполняли методом электроспиннинга на установке Nanop-01А (МЕСС, Фукуока, Япония) при следующих параметрах: напряжение 20 кВ, скорость вращения коллектора 200 об/мин, скорость подачи раствора 0,5 мл/ч, время очистки иглы 30 с.

Имплантация матриксов в сонную артерию овец

Проведена серия экспериментов на овцах эдильбаевской породы, массой 42–45 кг, все животные – несукотные самки. Животные оперированы последовательно в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996).

В сонную артерию овец имплантировали 3 матрикса из полиуретана на 2, 4 и 6 мес. ($n = 3$, 1 животное – 1 образец).

Анестезиологическое пособие. Премедикация: клопидогрел 150 мг перорально за сутки до операции; ксилазин («Ксиланит») 0,05–0,25 мл на 10 кг массы животного и атропин 1 мг внутримышечно. Вводный наркоз: 5–7 мг пропофола на 1 кг массы животного, затем атракурия безилат «Риделат» внутривенно 0,5–0,6 мг/кг в течение 90 с. Интубация трахеи эндотрахеальной трубкой диаметром 9,0. Поддержание наркоза: «Севоран» 2–4 об %, вводили «Риделат» непрерывной инфузией со скоростью 0,3–0,6 мг/кг/ч.

В процессе оперативного вмешательства проводили мониторинг следующих показателей: артериальное давление, частота сердечных сокращений,

насыщение кислородом. Искусственная вентиляция легких: частота дыхательных движений 12–15 в минуту, положительное давление конца выдоха 7–9 мбар, дыхательный объем 6–8 мл/кг, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси 40–60%.

Основной этап имплантации. Доступ к сонной артерии; системная гепаринизация 5000 ед. внутривенно; пережатие сонной артерии, продольная артериотомия длиной до 40 мм. В аортотомический дефект вшивали матриксы размером 40×4 мм узловыми швами по периметру нитью «Пролен» 6/0 (Ethicon, Бриджуотер, США). Запускали кровоток, выполняя стандартный протокол профилактики воздушной эмболии, и ушивали рану нитью «Викрил» 2/0 (Ethicon). Далее – обработка шва клеем БФ, эноксапарин натрия подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; экстубация.

Интраоперационное медикаментозное введение. Инфузия 0,9% хлоридом натрия 500 мл внутривенно капельно; цефуроксим («Аксетин») 1,5 г внутривенно капельно; папаверина гидрохлорид 20 мг/мл, разведение: 2 мл до 10 мл 0,9% хлорида натрия в операционном поле; гепарин натрия 5500 ед., разведение: 1 мл до 10 мл 0,9% хлорида натрия, обработка сосудистой заплаты изнутри и операционного поля.

Послеоперационное медикаментозное сопровождение. Антибиотикотерапия цефуроксимом («Аксетин») 1,5 г внутримышечно 2 раза в сутки и эноксапарином натрия подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл 5 дней. При доказанной проходимости сосудов с биодеградируемыми заплатами: клопидогрел 75 мг перорально 1 раз в сутки и гепарин натрия 5000 ед. подкожно 2 раза в сутки в течение 1 мес.

Ультразвуковой мониторинг проходимости сонных артерий овец с имплантированными матриксами

Ультразвуковой мониторинг проходимости сонных артерий овец с имплантированными матриксами выполняли с использованием портативной переносной системы цветной доплерографии премиум-класса М7 (Mindray, Шэньчжэнь, Китай). Проходимость оценивали через 1 и 5 сут. после имплантации, далее 1 раз в 2 мес. вплоть до предполагаемого срока вывода животного из эксперимента.

Сканирующая электронная микроскопия поверхности образцов до имплантации в сосудистое русло

Образцы полимерных матриксов из полиуретана размером $0,5 \times 0,5$ см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Microsystems, Вецлар, Австрия) и изучали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Токио, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Сканирующая электронная микроскопия в обратнорассеянных электронах образцов, эксплантированных из сонной артерии овцы

Образцы эксплантированных матриксов из полиуретана с прилежащими участками сонной артерии фиксировали в забуференном (pH 7,4) 10% водном растворе формалина (ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург, Россия). После суточной фиксации в формалине (2 смены раствора формалина по 12 ч) биоматериал постфиксировали 1% тетраоксидом осмия в 0,1 М фосфатном буфере 12 ч, затем в 1% забуференном растворе тетраоксидом осмия 12 ч. Обезвоживали образцы в серии спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%), окрашивали 2% спиртовым раствором уранилацетата (Electron Microscopy Sciences, Хатфилд, США) 12 ч, дополнительно обезвоживали и обезжиривали в 99,7% изопропанол (ООО «БиоВитрум») 2 ч и двух сменах ацетона (ООО «АО Реахим», Москва, Россия) по 30 мин. Пропитывали образцы смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 12 ч и переносили в эпоксидную смолу на 12 ч, далее выполняли полимеризацию в свежей порции смолы с образцами в емкостях FixiForm (Electron Microscopy Sciences) при 60 °С. Подвергали эпоксидные блоки с образцами шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, Детройт, США). Проводили контрастирование образцов цитратом свинца по Рейнольдсу 7 мин путем нанесения на поверхность шлифованного образца с последующей отмывкой бидистиллированной водой. Полированную поверхность блоков напыляли слоем углерода толщиной 10–15 нм с помощью вакуумного напылительного поста EM ACE200 (Leica Microsystems). Визуализацию структуры поверхности образцов выполняли в процессе сканирующей электронной микроскопии в обратнорассеянных электронах на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Гистологическое исследование эксплантированных полимерных образцов

Эксплантированные образцы матриксов из полиуретана фиксировали в 10% забуференном формалине B06-001/M (ООО «БиоВитрум») 24 ч, промывали проточной водопроводной водой для удаления фиксирующего раствора и обезвоживали в IsoPrep 06-002/M (ООО «БиоВитрум»), оставляли в последней порции на ночь. Пропитывали образцы 3 порциями парафина по 60 мин при 56 °С. Заливали образцы гистомиксом (ООО «БиоВитрум»). Изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротомы HM 325 (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США), помещали в термостат и сушили в течение ночи при 37 °С. После полного высыхания депарафинизировали образцы в 3 порциях о-ксилола 103118 (АО «ЛенРеактив», Санкт-Петербург, Россия) 1–2 мин и дегидратиро-

вали в 3 порциях 96% спирта 1–2 мин. Окрашивали депарафинированные срезы гематоксилином и эозином. Окрашивали срезы гематоксилином Гарриса 05-004 (ООО «БиоВитрум») 15–20 мин с дальнейшей промывкой в воде до 10 мин. На срезы наносили несколько капель эозина 05-011/L (ООО «БиоВитрум») на 30 с и промывали в воде. Помещали срезы в 96% спирт. Просветление срезов проводили в о-ксилоле несколько минут с его дальнейшим удалением. Закрывали срезы в монтирующую среду «Витрогель» 12-005 (ООО «БиоВитрум») и исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия) при увеличении объективов $\times 10$, $\times 20$.

Конфокальная микроскопия с применением иммунофлуоресцентного окрашивания

Из замороженных эксплантированных образцов изготавливали срезы толщиной 8 мкм с использованием криотома Microm HM 525 (Thermo Fisher Scientific). Фиксировали срезы в 4% растворе параформальдегида 10 мин.

Перед окраской на внутриклеточные маркеры проводили пермеабиллизацию срезов раствором Triton-X100 (Sigma-Aldrich, Берлингтон, США) 15 мин. Окрашивание изготовленных срезов осуществляли с использованием специфических первичных антител: кроличьи антитела к CD31 (Abcam, Кембридж, Великобритания) и мышинные антитела к α -актину гладкомышечных клеток (Abcam); кроличьи антитела к фактору фон Виллебранда (Abcam); кроличьи антитела к коллагену IV типа (Abcam) и мышинные антитела к коллагену I типа (Abcam); кроличьи антитела к коллагену III типа (Novus Biologicals, Миннеаполис, США). Инкубировали срезы с первичными антителами в течение ночи при 4 °С, затем со вторичными антителами осли к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (Thermo Fisher Scientific), и антителами осли к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (Thermo Fisher Scientific), в течение 1 ч при комнатной температуре. На всех этапах окрашивания для промежуточной отмывки срезов использовали фосфатно-солевой буфер с добавлением 0,1% Tween (Sigma-Aldrich). Для удаления автофлуоресценции обрабатывали срезы Autofluorescence Eliminator Reagent (Millipore, Берлингтон, США) по методике производителя. Контрастировали ядра при помощи окраски DAPI 10 мкг/мл (Sigma-Aldrich) 30 мин. Анализировали препараты с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 700 (Carl Zeiss).

Статистический анализ

Обработку данных производили в программе Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения в выборках оценивали при помощи крите-

рия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me), 25–75% процентилей. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты имплантации матрикса из 12% раствора полиуретана в сонную артерию овец

Результаты ультразвукового исследования продемонстрировали полную проходимость сонных артерий с имплантированными матриксами из полиуретана. Аневризматических и стеногических изменений, гематом не обнаружено (рис. 1, *A, B*).

Скорость кровотока в первые сутки составила 65 см/с, к концу срока имплантации – 75 см/с, (рис. 1, *C, D*). В момент доступа к сонной артерии овцы состояние заплаты из полиуретана при визуальном осмотре соответствовало результатам ультразвукового исследования. Матрикс из полиуретана, функционировавший 6 мес., не имел значимых структурных изменений и аневризматических

расширений, был окутан в меру васкуляризированной соединительнотканной капсулой без признаков воспаления (рис. 1, *E*). При разрезе сонной артерии на сегменты: дистальный конец, центр, проксимальный конец – установлено, что матрикс из полиуретана способен поддерживать круглый просвет в комплексе с артерией. Визуально стенка матрикса не имела гиперплазии неоинтимы и соответствовала по толщине стенке артерии (рис. 1, *F*). Эксплантат был мягким и упругим.

Спустя 2 мес. после имплантации материал матрикса сохранял плотную структуру (рис. 2, *A–D*). Толщина стенки матрикса из полиуретана составила 229,595 (227,075; 235,408) мкм. Клеточность матрикса из полиуретана была низкой как в центре заплаты, так и в зоне стыка со стенкой артерии. Полиуретановая матрица не содержала новообразованного коллагена и не подвергалась ранней кальцификации (рис. 2, *E–G*).

Отличительной особенностью морфологического строения матрикса из полиуретана спустя 4 мес. после имплантации в сонную артерию овцы являлось полноценное ремоделирование с формированием неоинтимы и адвентициального слоя (рис. 3, *A–C*). Толщина стенки матрикса – 404,655 (376,103; 414,42) мкм, толщина неоинтимы в самой широкой части – 137,96 (128,143; 148,76) мкм, толщина адвентициального слоя – 85,5 (64,735; 97,373) мкм. Со стороны просвета сосуда неоинтимальная выстилка покрыта монослоем зрелых эндотелиальных клеток, синтезировавших фактор фон Вилле-

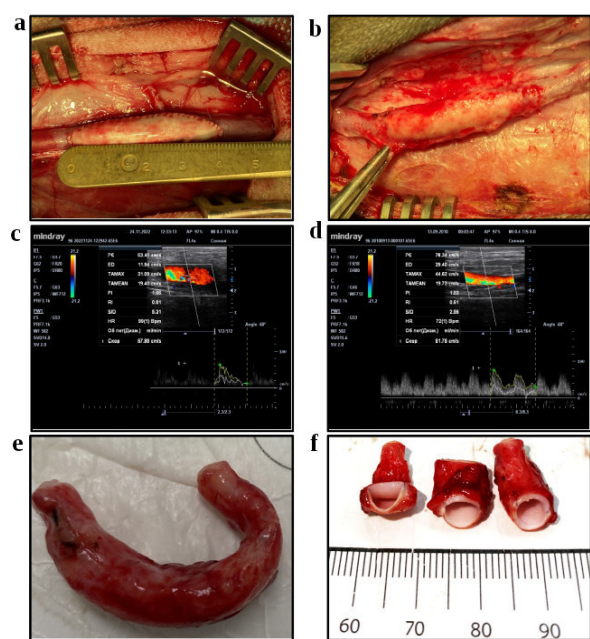


Рисунок 1. Матрикс из полиуретана: *A* – сразу после имплантации в сонную артерию овцы; *B* – через 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы; *C* – ультразвуковое исследование сонной артерии через 1 сут. после имплантации; *D* – ультразвуковое исследование сонной артерии через 6 мес. после имплантации; *E* – эксплантационная сонная артерия овцы спустя 6 мес. после имплантации; *F* – поперечный срез выделенной сонной артерии овцы с матриксом из полиуретана

Figure 1. PU matrix: *A* – PU matrix immediately after implantation into the sheep carotid artery; *B* – PU matrix after 6 months of implantation into the sheep carotid artery; *C* – Ultrasound of the carotid artery with implanted PU matrix 1 day after implantation; *D* – Ultrasound of the carotid artery with implanted PU-matrix after 6 months of implantation; *E* – The explanted sheep carotid artery with implanted PU-matrix 6 months after implantation; *F* – cross section of isolated sheep carotid artery with PU-matrix

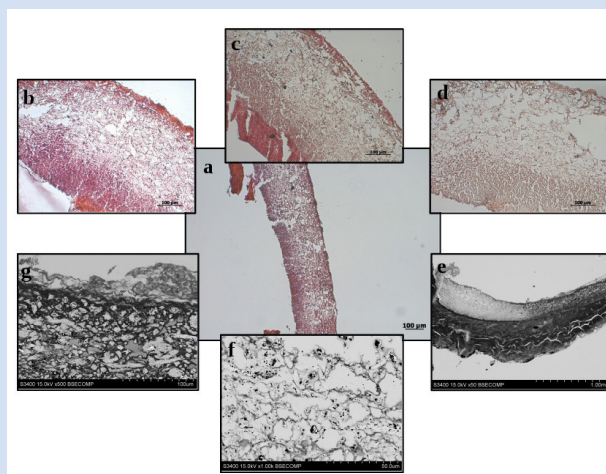


Рисунок 2. Морфологическое исследование матрикса из полиуретана спустя 2 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: *A, B* – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$ и $\times 100$ соответственно; *C, D* – окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 50$ и $\times 100$; *E–G* – сканирующая электронная микроскопия: *E* – общий вид матрикса, увеличение $\times 50$; *F* – толщина стенки матрикса, увеличение $\times 1000$; *G* – матрикс со стороны адвентиции, увеличение $\times 500$

Figure 2. Results of morphological examination of the PU matrix after 2 months of implantation into the sheep carotid artery: *A, B* – hematoxylin and eosin at $\times 50$ and $\times 100$ magnification, respectively; *C, D* – Van Gieson at $\times 50$ and $\times 100$ magnification, respectively; *E–G* – SEM: *E* – general view of the matrix, $\times 50$; *F* – the matrix wall, $\times 1000$; *G* – matrix from the adventitia side, $\times 500$

бренда. Толща неоинтимы представлена клетками вытянутой формы, содержащими α -актин (рис. 3, C, F, G). Вся толща стенки матрикса содержала коллагены III и IV типов, что косвенно может свидетельствовать о миграции в стенку матрикса коллагенпродуцирующих клеток (рис. 3, H, I). Тем не менее матрикс из полиуретана слабо подвергался миграции клеточных элементов: единичные макрофаги и фибробластоподобные клетки проникали в поверхностные слои матрикса, тогда как основной пул макрофагов оставался на границе с неоинтимой (рис. 3, D). Выявлен полноценный, вновь сформированный адвентициальный слой, содержащий единичные гигантские многоядерные клетки инородного тела, фибробластоподобные клетки, коллагены и новообразованные сосуды (рис. 3, E).

Спустя 6 мес. выявлена полная проходимость сонной артерии овцы с имплантированным матриксом из полиуретана. Макроскопически матрикс имел полное сходство со стенкой сонной артерии благодаря полноценной консолидации и ремоделированию

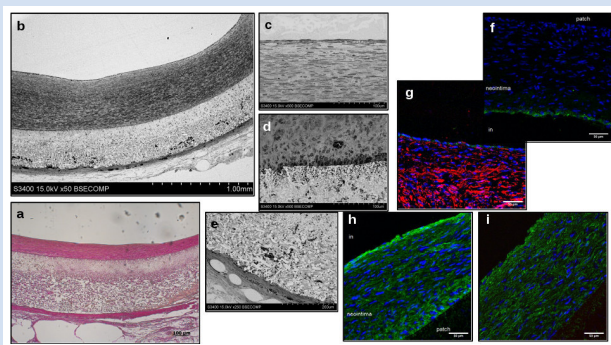


Рисунок 3. Морфологическое исследование матрикса из полиуретана спустя 4 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: A – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$; B–E – сканирующая электронная микроскопия: B – общий вид ремоделированного матрикса, увеличение $\times 50$; C – неоинтима, выстланная эндотелиоподобными клетками, увеличение $\times 500$; D – стык неоинтимы с внутренней поверхностью матрикса, увеличение $\times 500$; E – зона адвентициальной оболочки с новообразованными сосудами, увеличение $\times 250$; F–I – иммунофлуоресцентное исследование, увеличение $\times 200$, масштабная линейка 50 мкм: F – панель vWF/DAPI, фактор фон Виллебранда (зеленое свечение); G – панель CD31/ α -актин/DAPI: зрелые эндотелиальные клетки (зеленое свечение), гладкомышечные и прочие клетки, содержащие α -актин (красное свечение); H – панель Coll III/DAPI, коллаген III типа (зеленое свечение); I – панель Coll I/Coll IV/DAPI, коллаген I типа (красное свечение), коллаген IV типа (зеленое свечение). Ядра всех клеток окрашены ядерным красителем DAPI (синее свечение)

Figure 3. Results of morphological examination of the PU matrix after 4 months of implantation into the sheep carotid artery: A – hematoxylin and eosin, $\times 100$; B–E – SEM: B – general view of the remodeled matrix, $\times 50$; C – neointima lined with endothelial cells, $\times 500$; D – neointima junction with the inner surface of the matrix, $\times 500$; E – zone of the adventitial shell with newly formed vessels, $\times 250$; F–I – immunofluorescence study, $\times 200$, scale bar 50 μ m: F – panel vWF/DAPI, von Willebrand factor (green); G – panel CD31/ α -actin/DAPI: mature endothelial cells (green), smooth muscle and other cells containing α -actin (red); H – panel Coll III/DAPI, type III collagen (green); I – panel Coll I/Coll IV/DAPI, collagen I type (red), type IV collagen (green). The nuclei of all cells are stained with nuclear dye DAPI (blue)

(рис. 4, A–C). При гистологическом исследовании выявлена целостность без воспаления и кальцификации как в структуре матрикса, так и прилегающих тканях, что свидетельствует о высокой биосовместимости и низкой скорости резорбции полиуретана (рис. 4, D–F). Толщина стенки матрикса – 343,3 (331,3; 361,2) мкм, толщина неоинтимы в самой широкой части – 191,4 (164,3; 289,2) мкм, толщина неоадвентиции – 192,2 (164,0; 289,2) мкм.

Таким образом, в кровотоке имплантированный матрикс из полиуретана претерпевал изменения за счет ремоделирования, что выразилось в формировании неоинтимы и адвентиции, а также постепенного увеличения их толщин в физиологическом диапазоне в течение 6 мес., что в совокупности спустя 6 мес. после имплантации не привело к статистически значимому отличию общей толщины ремоделированного матрикса из полиуретана 731,2 (711,5; 751,3) мкм от толщины стенки сонной артерии овцы 766,8 (740,4; 791,2) мкм, в которую имплантировали матрикс.

При детальном изучении эксплантированного матрикса из полиуретана методом сканирующей электронной микроскопии не выявлено гиперплазии неоинтимы, воспаления и кальцификации (рис. 5, A–D). Неоинтима со стороны просвета сосуда выстлана непрерывным слоем зрелых эндотелиальных клеток (рис. 5, A). Вновь обращало внимание малое количество клеточных элементов в толще стенки матрикса из полиуретана (рис. 5, A, B). На

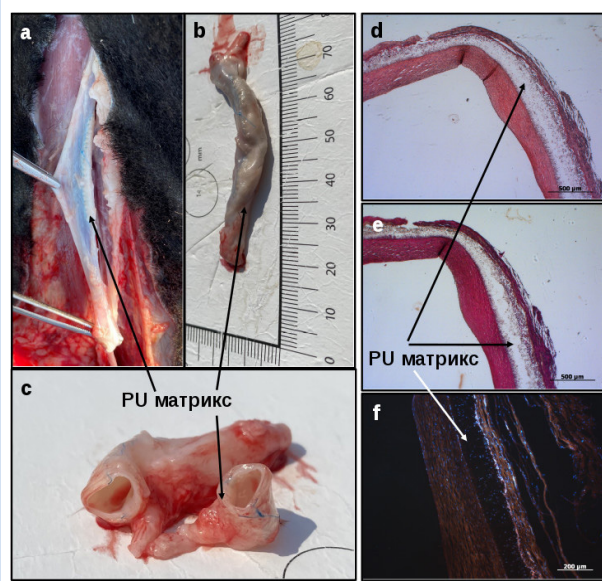


Рисунок 4. Матрикс из полиуретана спустя 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: A – перед эксплантацией; B – эксплантированный матрикс; C – просвет сонной артерии с имплантированным матриксом; D – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$; E – окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 50$; F – окраска ализариновым красным C, флуоресцентная микроскопия, увеличение $\times 50$

Figure 4. PU matrix after 6 months of implantation into the sheep carotid artery: A – matrix before explantation; B – explanted matrix; C – carotid artery lumen with implanted matrix; D – hematoxylin-eosin staining, $\times 50$; E – Van Gieson staining, $\times 50$; F – alizarin red C staining, fluorescence microscopy, $\times 50$

стыке неоинтимы и стенки матрикса присутствовало некоторое количество макрофагов, пытающихся мигрировать в матрикс сквозь открытые поры (рис. 5, *B*). В целом макрофаги с темной, реже – светлой цитоплазмой и гигантские многоядерные клетки присутствовали только в поверхностных слоях матрикса из полиуретана.

С внешней стороны матрикса сформировался тканевый аналог адвентиции, что подтверждало наличие одних и тех же групп клеток, образующих одни и те же гистологические элементы адвентиции, включая *vasa vasorum*. При изучении поверхности матрикса из полиуретана, обращенной к адвентиции, выявлены начальные признаки частичной резорбции поверхности: матрикс окружал вал из гигантских многоядерных клеток инородного тела, в цитоплазме части которых встречались отщепленные волокна полиуретана (рис. 5, *C, D*).

Согласно иммунофлуоресцентному исследованию, неоинтима состояла из гладкомышечноподобных клеток, активно синтезировавших α -актин, и со стороны просвета сосуда на всем протяжении была выстлана монослоем зрелых эндотелиальных клеток, синтезировавших фактор фон Виллебранда (рис. 5, *E, F*). Толща матрикса, неоинтимы и адвентиция содержали коллагены III и IV типов. При этом свечение окрашенных коллагенов III и IV типа

усиливалось в области эндотелиального слоя (рис. 5, *G, H*). Клеточность матрикса была крайне низкой. С внешней стороны матрикса формировался слой ткани, аналогичный по строению адвентиции.

Обсуждение

Количество операций с использованием сосудистых трансплантатов растет, но их применение ограничено осложнениями, приводящими к значительному снижению эффективности данных процедур в долгосрочной перспективе [1]. Текущие результаты разработки идеального синтетического сосудистого протеза малого диаметра для клинического применения с использованием тканевой инженерии или 3D-печати далеки от удовлетворительных [5], поэтому поиск новых материалов с удовлетворительными свойствами, не прекращается.

Полиуретан в последние пять лет стал частым объектом исследования ученых с точки зрения создания на его основе изделий сердечно-сосудистого профиля [15–17]. Полиуретан обладает высокой биосовместимостью и прекрасными механическими свойствами, отличается повышенной стабильностью в биологических системах и используется в биомедицинской промышленности [12–14].

В соответствии с полученными нами результатами можно утверждать, что введение полиуретана в состав трубчатого полимерного каркаса сосудистого протеза малого диаметра будет не только способствовать приведению физико-механических свойств протезов к аналогичным свойствам нативных артериальных сосудов малого диаметра, но и обеспечит устойчивость стенок протеза к аневризматическому расширению за счет крайне низкой скорости гидролитической деградации полиуретана. При этом на модели овцы доказана биологическая инертность полиуретана, что свидетельствует о его высокой биосовместимости.

Совокупность полученных в ходе проведенного эксперимента результатов подтверждает полноценное ремоделирование матриксов из полиуретана с сохранением возможности формирования новообразованной сосудистой ткани в зоне их локации в сосудистом русле.

Заключение

Через 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы на основе матрикса из полиуретана сформировались слои вновь образованной сосудистой ткани (неоинтимы и неоадвентиции), которые в совокупности с матриксом адекватно выполнили роль утраченного участка сонной артерии. Толщина неоинтимы не оказывала существенного влияния на скорость кровотока, что позволило сохранить адекватное кровоснабжение.

Биологическая инертность свидетельствует о высокой биосовместимости материала. Устойчи-

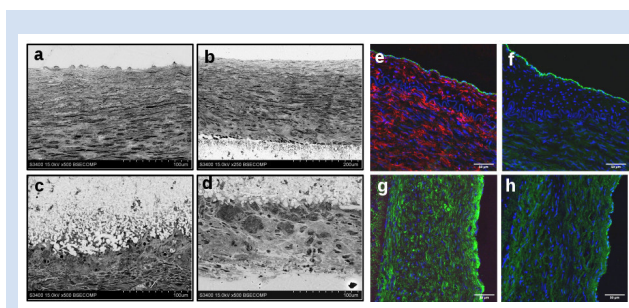


Рисунок 5. Морфологическое исследование матрикса из полиуретана через 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: *A–D* – сканирующая электронная микроскопия: *A* – эндотелий на поверхности неоинтимы, увеличение $\times 500$; *B* – граница неоинтимы с матриксом, увеличение $\times 250$; *C* – частичная резорбция края матрикса на стыке с адвентицией, увеличение $\times 500$; *D* – гигантские многоядерные клетки инородного тела с волокнами матрикса из полиуретана в цитоплазме, увеличение $\times 500$; *E–H* – иммунофлуоресцентное исследование, увеличение $\times 200$, масштабная линейка 50 мкм: *E* – эндотелий на внутренней поверхности (CD31, зеленое свечение), клетки, содержащие α -актин (красное свечение); *F* – фактор фон Виллебранда (зеленое свечение); *G* – коллаген IV типа (зеленое свечение), коллаген I типа (красное свечение), *H* – коллаген III типа (зеленое свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение)

Figure 5. Results of morphological examination of the PU matrix after 6 months of implantation into the sheep carotid artery: *A–D* – SEM: *A* – endothelium on the surface of the neointima, $\times 500$; *B* – neointima border with the matrix, $\times 250$; *C* – partial resorption of the matrix edge at the junction with adventitia, $\times 500$; *D* – multinucleated foreign body giant cells with PU-matrix fibers in the cytoplasm, $\times 500$; *E–H* – immunofluorescence study, $\times 200$, scale bar 50 μm : *E* – endothelium on the inner surface (CD31, green), cells containing α -actin (red); *F* – von Willebrand factor (green), *G* – type IV collagen (green), type I collagen (red), *H* – type III collagen (green); cell nuclei are stained with DAPI (blue)

вость к биорезорбции и способность длительно держать каркасность изделия позволяют рассматривать полиуретан в качестве материала для формирования антианевризматической защиты биодеградируемых сосудистых протезов.

Конфликт интересов

Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Великанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Сардин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Прокудина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об

отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биомедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Мухамадияров Ринат Авахидиевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 000-0001-6840-1116

Author Information Form

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Velikanova Elena A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Senokosova Evgeniya A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Krivkina Evgeniya O., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 000-0001-6840-1116

Миронов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Шабаетв Амин Рашитович, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Сардин Егор Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Прокудина Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Mironov Andrey V., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Shabaev Amin R., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Sardin Egor S., Junior Researcher at Laboratory of Anaesthesia and Intensive Care and Pathophysiology of Critical Illness, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Prokudina Ekaterina S., PhD, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Khanova Maryam Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Barbarash Leonid S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

АЛВ – вклад в дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВЕА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МРА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕО – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ALV – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

VEA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MRA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEO – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content



УДК 616.13-77:577.11

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-120-130

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ МАТРИКС НА ОСНОВЕ ПОЛИУРЕТАНА: ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO*

Е.А. Сенокосова, Е.С. Прокудина, В.Г. Матвеева, Е.А. Великанова, Т.В. Глушкова, В.А. Кошелев, Т.Н. Акентьева, Л.В. Антонова, **Л.С. Барбараш**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Создан и протестирован *in vitro* новый материал на основе полиуретана. Методом электроспиннинга получен высокопористый материал с удовлетворительными физико-механическими, гемосовместимыми и матричными свойствами, подходящими для создания изделий сердечно-сосудистого профиля.

Цель

Изготовление тканеинженерного матрикса на основе полиуретана и изучение его физико-механических характеристик, гемосовместимости и матричных свойств в сравнении с децеллюризированным ксеноперикардом и сонной артерией овцы.

Материалы и методы

Матриксы на основе полиуретана изготавливали методом электроспиннинга. Структуру поверхности исследовали методом сканирующей электронной микроскопии, физико-механические характеристики – на универсальной испытательной машине Zwick/Roell, гемосовместимость – согласно ГОСТ ISO 10993-4-2020, матричные свойства материала – в клеточном эксперименте с Ea.hy 926.

Результаты

Структура матрикса из 12% полиуретанового была представлена волокнистой сетью со взаимопроникающим пора́ми. Физико-механические характеристики матриксов из полиуретана соответствовали параметрам сонной артерии овцы больше, чем ксеноперикард. Полиуретан обладал оптимальной гемосовместимостью: гемолиз эритроцитов не превышал 0,52%, агрегация тромбоцитов соответствовала показателям агрегации обогащенной тромбоцитами плазмы – 80%. Адгезия тромбоцитов к поверхности полиуретанового матрикса статистически значимо ниже адгезии к ксеноперикарду ($p = 0,0041$). Показатели клеточной адгезии, жизнеспособности и метаболической активности Ea.hy 926, культивированных на поверхности полиуретановых матриксов, были выше относительно ксеноперикарда: плотность клеток составила 236,3 [198,5; 264,6] кл/мм² ($p = 0,458$), жизнеспособность – 19,0 [16,0; 25,0] % ($p = 0,0145$).

Заключение

Физико-механические, гемосовместимые и матричные свойства полиуретана подтвердили его пригодность для потенциального использования в сердечно-сосудистой хирургии.

Ключевые слова

Сосудистая тканевая инженерия • Полиуретан • Электроспиннинг • Гемосовместимость • Биосовместимость

Поступила в редакцию: 23.10.2023; поступила после доработки: 14.11.2023; принята к печати: 01.12.2023

TISSUE ENGINEERING MATRIX BASED ON POLYURETHANE: *IN VITRO* RESEARCH

Е.А. Senokosova, E.S. Prokudina, V.G. Matveeva, E.A. Velikanova, T.V. Glushkova, V.A. Koshelev, T.N. Akentyeva, L.V. Antonova, **L.S. Barbarash**

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article focuses on a new polyurethane-based material that has been developed and tested *in vitro*.

Для корреспонденции: Евгения Андреевна Сенокосова, sergeewa.ew@yandex.ru; адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Evgenia A. Senokosova, sergeewa.ew@yandex.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

This highly porous material with satisfactory physical and mechanical, hemocompatibility and matrix properties, obtained by using an electrospinning method, is suitable for the fabrication of cardiovascular products.

Aim	To manufacture a polyurethane-based tissue engineered matrix and study its physical and mechanical characteristics, hemocompatibility and matrix properties in comparison with decellularized xenopericardium and sheep carotid artery.
Methods	Matrices based on polyurethane were produced by electrospinning. The surface structure was studied by scanning electron microscopy, the physical and mechanical characteristics were studied using a Zwick/Roell Universal testing machine, hemocompatibility was studied according to ISO 10993-4-2020, and the matrix properties of the material were studied in a cell experiment with Ea.hy 926.
Results	The structure of the 12% polyurethane matrix was represented by a fibrous network with interpenetrating pores. The physical and mechanical characteristics of polyurethane matrices corresponded to the parameters of the carotid artery of sheep more than xenopericardium. Polyurethane had optimal hemocompatibility: hemolysis of erythrocytes did not exceed 0.52%, platelet aggregation corresponded to the aggregation of platelet-rich plasma – 80%. Platelet adhesion to the surface of the polyurethane matrix is statistically significantly lower than adhesion to the xenopericardium ($p = 0.0041$). Cell adhesion, viability and metabolic activity of Ea.hy 926 cultured on the surface of polyurethane matrices were higher relative to xenopericardium: cell density was 236.3 [198.5; 264.6] cells/mm ² ($p = 0.458$), viability 19.0 [16.0; 25.0] % ($p = 0.0145$).
Conclusion	Physical and mechanical characteristics, hemocompatibility and matrix properties of polyurethane confirmed its suitability for potential use for the needs of cardiovascular surgery.
Keywords	Vascular tissue engineering • Polyurethane • Electrospinning • Hemocompatibility • Biocompatibility

Received: 23.10.2023; received in revised form: 14.11.2023; accepted: 01.12.2023

Список сокращений

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма ФСБ – фосфатно-солевой буфер
ПУ – полиуретан

Введение

В настоящий момент отмечено непрерывное возрастание частоты атеросклероза среди населения, в том числе с поражением коронарных артерий и периферических кровеносных сосудов [1–4]. В связи с этим наблюдается увеличение количества хирургических вмешательств по восстановлению кровотока посредством протезирования или наложения шунтов. Остро стоит проблема нехватки протезов сосудов малого диаметра, что затрудняет проведение жизненно важных операций и повышает риск осложнений для пациентов [5]. Аутологичные трансплантаты имеют ограниченную доступность вследствие ранее перенесенных операций, прогрессирующего атеросклероза и других заболеваний [6–9].

Методологическое разнообразие сосудистой тканевой инженерии позволяет создавать сосуди-

стые протезы с высоким потенциалом внедрения в клиническую практику [10–13]. Одной из особенностей такого подхода является работа с нестандартными видами материалов: биodeградируемыми и природными полимерами, аутологичными биологическими жидкостями и тканями. Оригинальные подходы к изготовлению трубчатых 3D-конструкций обеспечивают их пористость и необходимые размеры. При имплантации таких сосудистых протезов происходит успешная миграция собственных клеток организма в стенку данных конструкций с последующим формированием *in situ* ткани *de novo* [14–18]. Задача, которую должна решить сосудистая тканевая инженерия, – это гармоничная синхронизация замены полимерного каркаса новообразованной тканью с формированием фрагмента здорового функционально активного сосуда. На сегодняшний день существует проблема отсутствия

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

волокон эластического ряда в структуре новой ткани на месте полимерного сосудистого протеза. В долгосрочных экспериментах по имплантации биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра крупным лабораторным животным выявлены аневризматические расширения сосуда *de novo*, скорее всего связанные с отсутствием эластина и истинных гладкомышечных клеток [19, 20]. Поэтому существует необходимость усиления эластических свойств сосудистых протезов, состоящих из биодеградируемых полимеров. Термопластичные полиуретаны (ПУ) представляют собой класс полимеров с подходящими свойствами: высокой прочностью на разрыв, эластичностью и устойчивостью к изгибу, износостойкостью, малым радиусом перегиба у трубчатых конструкций, устойчивостью к воздействию микробов и гидролизу, био- и гемосовместимостью [21–23]. Полиуретаны уже применяют как в изготовлении элементов медицинского инструмента, так и для создания имплантируемых изделий [24, 25]. Основными представителями термопластичных ПУ, используемых в биомедицинской промышленности, являются полимеры торговых марок Chronoflex™, Tecoflex™, Pelletane™ и другие. При исследовании биодеградации ПУ *in vitro* и *in vivo* не выявлено признаков их биодеградации [26–28]. Мы выбрали полиуретан Tecoflex™ в качестве материала, способного сформировать антианевризматическую защиту биодеградируемого трубчатого каркаса.

Цель настоящего исследования – изготовление тканеинженерного матрикса на основе полиуретана и изучение его физико-механических характеристик, гемосовместимости и матриксных свойств в сравнении с децеллюризированным ксеноперикардом и сонной артерией овцы.

Материалы и методы

Изготовление полиуретановых матриксов. Электроспиннинг 3%, 5%, 10% и 12% раствора полиуретана на 1,1,1,3,3,3-гексафлуоро-2-пропанол (HFIP, Sigma-Aldrich, США) проведен на установке Nanon-01A (MECC, Япония). Режимы электроспиннинга представлены в табл. 1.

Сканирующая электронная микроскопия. Оценку структуры поверхности материала проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N

(Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы протезов размером 0,5 × 0,5 см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Microsystems GmbH, Австрия).

Физико-механические свойства. Оценку физико-механических свойств материала проводили в соответствии с ГОСТ 270-75 в условиях одноосного растяжения на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия) с использованием датчика с номинальной силой 50 Н, скорость перемещения траверсы при испытании – 50 мм/мин. Вырубку образцов осуществляли в продольном и поперечном направлениях. Оценивали прочность материала по максимальному напряжению при растяжении образцов (МПа) и силе, приложенной к образцу до начала его разрушения (Fmax, Н), упруго-деформативные свойства по относительному удлинению (%) и модулю Юнга (МПа). В роли группы сравнения выступил ксеноперикардальный лоскут. Контрольная группа – сонная артерия овцы (a. carotis).

Оценка гемосовместимости

Степень гемолиза эритроцитов. Степень гемолиза эритроцитов оценивали после контакта исследуемых матриксов из 12% полиуретана и ксеноперикарда со свежей цитратной кровью. Образцы матриксов (n = 6) площадью 25 см² инкубировали в кюветах с 10 мл физиологического раствора в термостате при 37 °С в течение 2 ч. Далее в каждую кювету вносили по 200 мкл свежей цитратной крови, перемешивали и выдерживали в термостате при 37 °С в течение 60 мин. Физиологический раствор и дистиллированную воду использовали в качестве положительного и отрицательного контролей соответственно. После завершения инкубации раствор из кювет отбирали в пробирки и центрифугировали при 2 800 об/мин в течение 10 мин с целью осаждения эритроцитов. На спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo Scientific, США) измеряли оптическую плотность надосадочных растворов при длине волны 545 нм. Степень гемолиза (H, %) определяли по формуле (Dt – Dne) / (Dpe – Dne) × 100%, где Dt – оптическая плотность пробы, инкубируемой

Таблица 1. Режимы электроспиннинга
Table 1. Electrospinning modes

Процент ПУ-раствора / Percent PU solution, %	Размер иглы / Needle size, G	Напряжение, кВ / Voltage, kV	Скорость подачи раствора, мл/ч / Solution flow rate, mL/h	Скорость вращения коллектора, об/мин / Rotation speed of collector, rpm	Время отчистки иглы, с / Needle cleaning time, sec
3	27	20	0,5	200	30
5–10–12	22	20	0,5	200	30

Примечание: ПУ – полиуретан.
Note: PU – polyurethane.

с экспериментальным образцом; Dne – оптическая плотность отрицательного контроля (пробы с физиологическим раствором); Dre – оптическая плотность положительного контроля (пробы после 100% гемолиза). В качестве положительного контроля (полное отсутствие гемолиза) принимали среднее значение оптической плотности при измерении проб физиологического раствора с кровью (было равно 0). В качестве отрицательного контроля принимали среднее значение оптической плотности проб после инкубации крови с дистиллированной водой (100% гемолиз).

Оценка агрегации тромбоцитов. Оценку агрегации тромбоцитов после контакта донорской плазмы с исследуемым материалом проводили в соответствии с ISO 10993.4. К свежей донорской крови добавляли 3,8% раствор цитрата натрия (в соотношении 9:1) и затем центрифугировали при 1 000 об/мин в течение 10 мин. Полученную обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) использовали в качестве положительного контроля реакции агрегации тромбоцитов. Для калибровки прибора применяли бедную тромбоцитами плазму, которую получали в результате повторного центрифугирования ОТП при 4 000 об/мин в течение 20 мин. Исследуемые образцы матриксов помещали в кюветы с ОТП на 3 мин, затем добавляли индуктор агрегации тромбоцитов АДФ («АГРЕНАМ», АГ-6, Россия) в концентрации 20 мкМ/л. Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью полуавтоматического 4-канального анализатора АРАСТ 4004 (LABiТес, Германия). Спустя 5 мин регистрировали процент агрегации тромбоцитов (%).

Оценка адгезии тромбоцитов. Степень адгезии тромбоцитов оценивали после инкубации исследуемых матриксов площадью 0,25 см² в течение одного часа при 37 °С с 300 мкл ОТП. С целью удаления неадгезированных тромбоцитов исследуемые образцы промывали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ, pH 7,4), затем препараты в течение 10 мин фиксировали в 4% растворе параформальдегида. Далее образцы инкубировали с кроличьими антителами к CD41 (Abcam, Великобритания) и мышиными антителами к CD62P (Abcam,) в течение 12 ч при 4 °С. После этого матриксы отмывали ФСБ с добавлением 0,1% Tween 20. Затем образцы инкубировали в течение часа при комнатной температуре со вторичными антителами козы к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (Thermo Fisher Scientific, США) и антителами козы к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (Thermo Fisher Scientific). Срезы повторно отмывали ФСБ с добавлением 0,1% Tween 20. Для анализа препаратов использовали конфокальный микроскоп (LSM700, Carl Zeiss, Германия).

Изучение адгезивных характеристик, цито-

токсичности и матриксных свойств 12% ПУ-матриксов в сравнении с ксеноперикардом. В качестве клеток для тестирования была использована культура Ea.hy 926, представляющая собой гибридому эндотелиальных клеток пупочной вены и карциномы легкого человека. Для этого матриксы на основе ПУ и ксеноперикарда фиксировали на дне 24-луночного планшета (n = 5), заселяли эндотелиальными клетками и культивировали в питательной среде в течение 72 ч. В роли контроля выступил культуральный пластик.

Оценка адгезии и жизнеспособности клеток. После срока культивирования клетки окрашивали ядерными красителями Hoechst 33342 (10 мкг/мл, Sigma Aldrich, США) в течение 10 мин и этидиум бромидом (30 мкг/мл, Sigma Aldrich) в течение минуты. Подсчет мертвых клеток (ядра окрашены этидиум бромидом) и общего количества клеток (ядра окрашены Hoechst) на образцах и культуральном пластике производили на инвертированном микроскопе Axio Observer Z1 (Carl Zeiss) с пяти случайных полей зрения с каждого дубля.

Количество мертвых клеток (%) = абсолютное количество мертвых клеток × 100% / абсолютное количество всех адгезированных клеток. Относительное количество живых клеток определяли путем вычитания доли мертвых клеток из 100% адгезированных клеток.

Оценка метаболической активности. Метаболическую активность оценивали колориметрическим методом с использованием набора Cell Cytotoxicity Assay Kit-Colorimetric (Abcam). В лунки с образцами вносили реактив в рабочей концентрации (1:5 с питательной средой), инкубировали 3 ч при 37 °С. После отбирали по 200 мкл реактива из лунок с образцами переносили в лунки 96-луночного планшета и измеряли оптическую плотность на двух длинах волн, 570 и 605 нм, на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific).

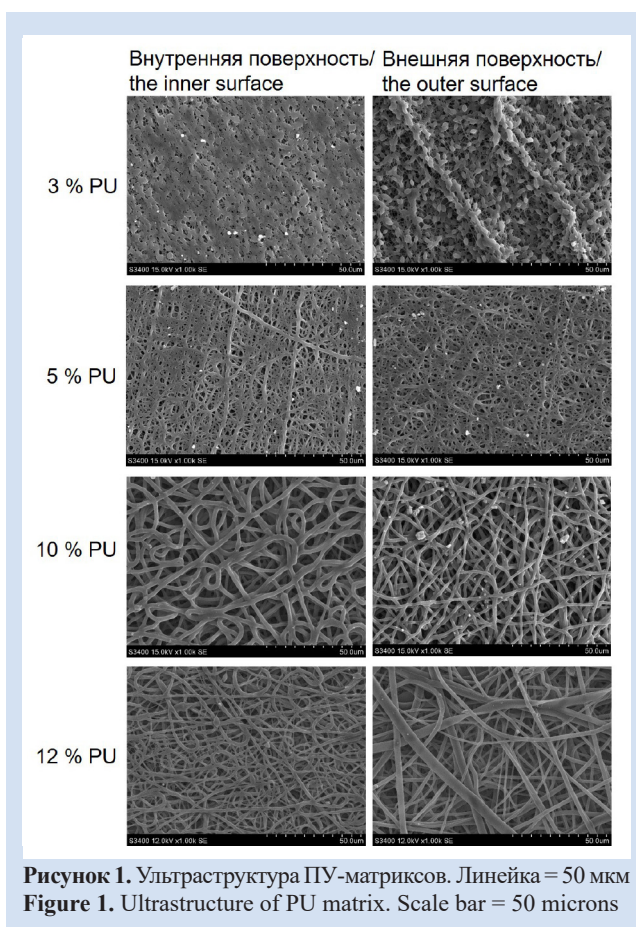
Расчет метаболической активности (UE) клеток проводили по формуле: $UE = R_{оп} - R_0$, где R – отношение оптической плотности (ОП) при длине волны 570 нм к ОП при длине волны 605 нм (ОП₅₇₀/ОП₆₀₅); ОП – опытный образец; 0 – «нулевая» проба без клеток, содержащая реактив в рабочей концентрации.

Изучение матриксных свойств. Адгезионные свойства ПУ-матрикса и ксеноперикарда исследовали по площади, занимаемой белком фокальной адгезии Talin. Для этого подготовленные образцы фиксировали 10 мин в 4% растворе параформальдегида, пермеабелизировали Triton ×100 0,1% 15 мин. Неспецифическое связывание блокировали 1% раствором бычьего сывороточного альбумина в ФСБ в течение часа при комнатной температуре. Далее образцы инкубировали с первичными антителами кролика Talin (Abcam, ab71333) при 4 °С в течение

ночи. После отмывания ФСБ образцы инкубировали 1,5 ч со вторичными антителами Donkey anti-Rabbit IgG (H + L) Highly Cross-Adsorbed Secondary Antibody Alexa Fluor 488 (Thermo Fisher, A 21206) 1:600 и Phalloidin Alexa Fluor 568 (Invitrogen, A12380, США). Далее образцы повторно отмывали ФСБ от не связавшихся вторичных антител и контрастировали ядра с помощью 10 мкг/мл DAPI (4',6-Diamidino-2-Phenylindole Dihydrochlorid; Sigma Aldrich) в течение 40 мин. Готовые образцы отмывали и монтировали под покровные стекла в ProLong medium (Life Technologies, США) и исследовали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе LSM 700 (Zeiss).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли в программе Prism 7 (GraphPad Software, США). Характер распределения данных в выборках оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Статистически значимые различия между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение между несколькими группами проведено критерием Краскала – Уоллиса с коррекцией результатов с учетом множественности сравнения критерием Данна. Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$ во всех тестах.



Результаты

Структура поверхности ПУ-матриц. Структура внутренней и внешней поверхности ПУ-матрикса менялась в зависимости от концентрации полимера (рис. 1). Так, с увеличением концентрации до 12% на внутренней и внешней поверхности матрикса исчезали плотно спаянные между собой капли и нити. Ультраструктура внутренней поверхности полученного материала представляла взаимосвязанную пористую 3D-сеть из волокон разного диаметра. Стоит отметить уменьшение диаметра пор в сравнении с 10% ПУ.

Физико-механические свойства 12 % ПУ-матрикса. Матрикс на основе 12% полиуретана, изготовленный методом электроспиннинга, значительно отличался от физико-механических характеристик сонной артерии овцы (рис. 2). Однако более существенными отличиями по всем критериям обладал децеллюризованный ксеноперикард, активно применяемый в сосудистой хирургии. Стоит отметить, что по прочностным характеристикам ПУ-матрикс более приближен к нативной артерии и на 11% менее жесткий в сравнении с ксеноперикардом. Эластичность ПУ-матрикса оказалась высокой как в продольном, так и поперечном направлениях. Анализ нового материала в зависимости от направления вырубki показал, что распределение нано- и микроволокон в процессе электроспиннинга позволило получить высокопористый материал, более прочный в продольном направлении, с неизменными высокими упруго-деформативными свойствами (см. рис. 2).

Оценка гемосовместимости. Гемолиз эритроцитов при контакте с ПУ-матриксами находился на низком уровне – 0,52 [0,43; 0,65] %, тогда как при

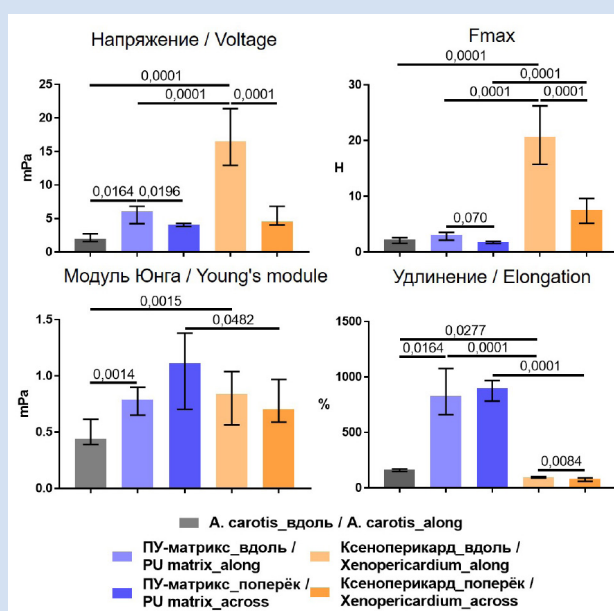


Рисунок 2. Физико-механические свойства материалов
Figure 2. Physical and mechanical properties of materials

контакте с ксеноперикардом гемолиз достиг 2,02 [1,62; 2,52] % (рис. 3).

По всем основным показателям оценки агрегации тромбоцитов исследуемые материалы не отличались от контрольной обогащенной тромбоцитами плазмы. Общий процент агрегации находился в диапазоне 80,0–86,6% (табл. 2).

Иммунофлуоресцентное окрашивание тромбоцитов позволило определить значимую разницу в адгезии в зависимости от вида материала. На внутренней поверхности ПУ-матрикса было в 3,3 раза ниже прикрепленных тромбоцитов в сравнении с ксеноперикардом ($p < 0,001$) (рис. 4).

Матриксные свойства. Спустя 3 суток культивирования Ea.hu 926 на изучаемых материалах установлено, что ПУ обладал большей биологической привлекательностью для эндотелиальных клеток, нежели коммерческий децеллюризированный ксеноперикард. Плотность клеток на ПУ составила 236,3 [198,5; 264,6] кл/мм², что в 2,6 раза выше плотности заселения Ea.hu 926 на ксеноперикарде (90,3 [64,0; 120,2] кл/мм², $p < 0,05$). Жизнеспособность эндотелиальных клеток также была выше у ПУ – 19,0 [16,0; 25,0] %. Клеточная метаболическая активность на материалах была сопоставима (0,1 усл. ед; рис. 5).

Иммунофлуоресцентное окрашивание Ea.hu 926 на белок фокальной адгезии Tallin и цитоскелета f-актин на исследуемых материалах позволило дополнить данные по матриксным свойствам. Активация интегриновых рецепторов и формирование очагов фокальной адгезии демонстрируют механизмы адгезионности и привлекательности материала для клеток. Реализация этого механизма может быть продемонстрирована на примере каркасного белка Talin, который обеспечивает закрепление интегрина в цитоскелете, участвует в регу-

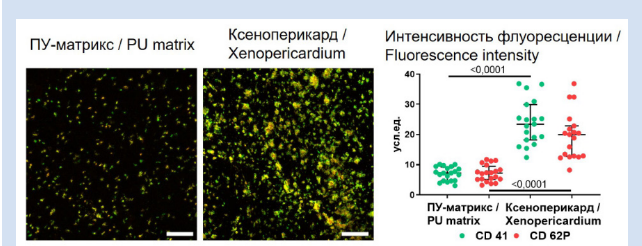


Рисунок 4. Конфокальная микроскопия тромбоцитов на биоматериалах: зеленое свечение – CD 41 (все тромбоциты), красное свечение – CD 62P (активированные тромбоциты), желтое свечение – наложение свечений флуоресценции. Линейка = 50 мкм

Figure 4. Confocal microscopy of platelets on biomaterials: green glow – CD 41 (all platelets), red glow – CD 62P (activated platelets), yellow glow – superimposition of fluorescence glow. Scale bar = 50 microns

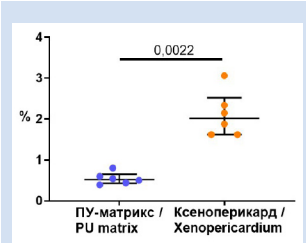


Рисунок 3. Гемолиз эритроцитов

Figure 3. Hemolysis of erythrocytes

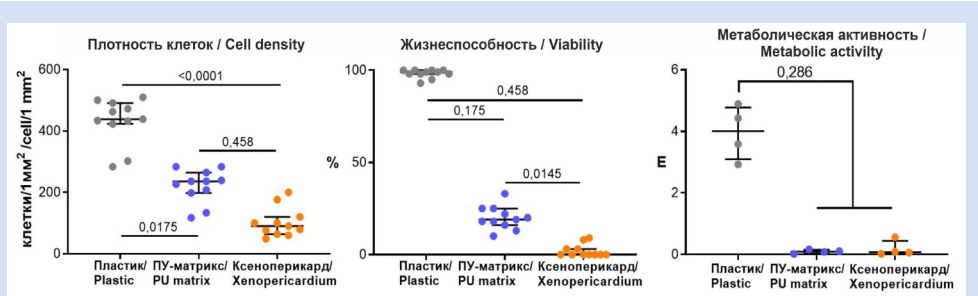


Рисунок 5. Матриксные свойства

Figure 5. Matrix properties

Таблица 2. Основные данные агрегации тромбоцитов при контакте с биоматериалами

Table 2. Basic data on platelet aggregation in contact with biomaterials

Изменение формы / Shape change, %	Время изменения формы, с / Time of shape change, sec	Время, за которое был достигнут максимум агрегации, с / The time for which the maximum aggregation was achieved, sec	Площадь / Square, %	Время экспозиции, с / Exposure time, sec	Общий процент агрегации / Total percentage of aggregation, %
Me [25 %; 75%]					
ОТП / PRP					
–2,03 [–2,85; –0,83]	5,70 [5,2; 6,2]	298,70 [286,2; 311,0]	66,85 [64,08; 68,25]	306,00 [302,5; 328,8]	83,65 [80,18; 85,95]
ПУ-матрикс / PU matrix					
0,33 [–0,98; 1,84]	6,20 [4,95; 6,20]	276,70 [265,2; 293,0]	67,10 [66,30; 68,35]	305,00 [304,0; 306,8]	81,95 [80,95; 85,18]
Ксеноперикард / Xenopericardium					
2,82 [1,33; 3,71]	5,20 [3,95; 5,20]	301,20 [264,5; 305,2]	69,25 [68,13; 71,10]	306,00 [303,8; 307,3]	84,70 [79,98; 86,55]

Примечание: ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма; ПУ – полиуретан.

Note: PRP – platelet-rich plasma; PU – polyurethane.

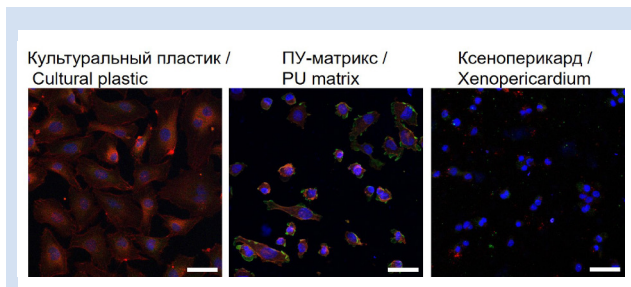


Рисунок 6. Конфокальная микроскопия клеток, культивируемых на разных типах поверхностей. Зеленое свечение – f-актин, красное – Talin, синее – DAPI. Линейка = 50 мкм
Figure 6. Confocal microscopy of cells cultured on different types of surfaces. The green glow is f-actin, the red glow is Talin, the blue glow is DAPI. Scale bar = 50 microns

ляции сборки комплекса фокальной адгезии. «Золотой стандарт» культивирования эндотелиальных клеток получен на культуральном пластике: клетки стремились к своей правильной гексагональной форме, контактировали между собой, адгезировались на поверхность с формированием очагов фокальной адгезии. На ПУ и ксеноперикарде не был получен клеточный монослой. Однако ПУ показал преимущество по сравнению с ксеноперикардом, несмотря на то что клетки на нем в большей степени были ошаренные, активация интегриновых рецепторов и формирование очагов фокальной адгезии присутствовали. На поверхности ксеноперикарда обнаружены очаги конгломератов клеток с отсутствием окрашенных белковых структур цитоскелета. Результаты иммунофлуоресцентного окрашивания полностью согласуются с показателями клеточной жизнеспособности и метаболической активности (рис. 6).

Обсуждение

Высокая клиническая потребность в протезах сосудов малого диаметра привела к активным разработкам альтернативных аутологичным искусственных изделий, которые обладают потенциалом регенерации сосудистых тканей при деградации сосудистого трансплантата. В процессе их изготовления и тестирования на разных экспериментальных моделях исследователи столкнулись с рядом важных проблем, без решения которых невозможно клиническое применение продукта. Малый диаметр (< 4 мм) коронарных, церебральных или жизненно важных периферических сосудов характеризуется такой важной особенностью, как низкая скорость кровотока, что в свою очередь провоцирует тромбообразование. Данную проблему исследователи преодолели, скорректировав пористость внутренней поверхности или сформировав атромбогенное покрытие. В своих разработках мы формируем эффективный гидрогелевый слой с гепарином и илопростом на внутренней поверхности нетканых протезов на основе сополимерной композиции полигидроксibuтирата-со-валерата с

поликапролактоном или монокомпонентного поликапролактона – такие протезы уже протестированы на крупных лабораторных животных [29, 30]. При исследовании долгосрочного функционирования протеза сосуда малого диаметра на модели овцы выявлено аневризмообразование в стенке проходимых биодеградируемых протезов. Отсутствие синтеза эластиновых волокон и истинных гладкомышечных клеток, вероятно, является основой такой патологии. В настоящее время исследователи предлагают разные способы укрепления стенки протеза, в частности усиленные внешние слои/покрытия [31, 32]. Наша идея заключается во включении в полимерный состав биодеградируемого каркаса биостабильного полиуретана, который обладает необходимыми эластическими свойствами и способен выступить в качестве антианевризматической защиты. Исследования ПУ начали со стандартных *in vitro* тестов. Методом электроспиннинга изготовлен высокопористый матрикс на основе 12% ПУ. Доказано, что физико-механические характеристики ПУ более приближены к нативной артерии овцы. Степень гемолиза при контакте с ПУ была низкой и не перешла за 1%, агрегация тромбоцитов также находилась на уровне контроля – ОТП 80%. Адгезия тромбоцитов к его поверхности также была статистически значимо ниже относительно других тестируемых матриксов. ПУ продемонстрировал выигрышные матриксные свойства, несмотря на синтетическую природу.

Заключение

Полиуретан следует считать перспективным материалом для тканевой инженерии в разрезе создания изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии.

Конфликт интересов

Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Прокудина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Великанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Ацентьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной науч-

но-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного

сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Прокудина Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Author Information Form

Senokosova Evgenia A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Prokudina Ekaterina S., PhD, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Velikanova Elena A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Glushkova Tatyana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Akentyeva Tatyana N., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Барбараи Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Barbarash Leonid S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

CEA – вклад в дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

PEC – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MBG – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BEA – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГТВ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KBA – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ATN – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ALB – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЛС – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SEA – contribution to the design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PES – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVG – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

VEA – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GTV – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ATN – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ALV – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLS – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016; 22(1): 68–100. doi:10.1089/ten.teb.2015.0100.
2. 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; 139(10): 56–528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
3. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., 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-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141(9): 139–596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
4. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., et.al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
5. Taggart D.P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann. Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4):427–430. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21.
6. Elliott M.B., Ginn B., Fukunishi T., Bedja D., Suresh A., Chen T., Inoue T., Dietz H.C., Santhanam L., Mao H.Q., Hibino

- N., Gerecht S. Regenerative and durable small-diameter graft as an arterial conduit. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(26):12710–12719. doi:10.1073/pnas.1905966116.
7. Kimicata M., Swamykumar P., Fisher J.P. Extracellular Matrix for Small-Diameter Vascular Grafts. *Tissue Eng Part A.* 2020; 26(23-24):1388–1401. doi:10.1089/ten.TEA.2020.0201.
8. Matsushita H., Inoue T., Abdollahi S., Yeung E., Ong C.S., Lui C., Pitaktong I., Nelson K., Johnson J., Hibino N. Corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent kinking for arteriovenous shunts in an ovine model. *JVS Vasc Sci.* 2020; 1:100–108. doi:10.1016/j.jvssci.2020.03.003.
9. Matsuzaki Y., Ulziibayar A., Shoji T., Shinoka T. Heparin-Eluting Tissue-Engineered Bioabsorbable Vascular Grafts. *Applied Sciences.* 2021; 11(10): 4563. doi:10.3390/app11104563
10. Ren X., Feng Y., Guo J., Wang H., Li Q., Yang J., Hao X., Lv J., Ma N., Li W. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem. Soc. Rev.* 2015; 44(15): 5680–5742. doi:10.1039/c4cs00483c.
11. Wissing T.B., Bonito V., Bouten C.V.C., Smits A.I.P.M. Biomaterial-driven in situ cardiovascular tissue engineering—a multi-disciplinary perspective. *NPJ Regen Med.* 2017; 2:18. doi:10.1038/s41536-017-0023-2.
12. Shoji T., Shinoka T. Tissue engineered vascular grafts for pediatric cardiac surgery. *Translational Pediatrics.* 7(2):188–195. doi:10.21037/tp.2018.02.01.
13. Song H.G., Rumma R.T., Ozaki C.K., Edelman E.R., Chen C.S. Vascular Tissue Engineering: Progress, Challenges,

and Clinical Promise. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(3): 340–354. doi:10.1016/j.stem.2018.02.009.

14. Malik S., Sundararajan S., Hussain T., Nazir A., Ramakrishna S. Fabrication of Highly Oriented Cylindrical Polyacrylonitrile, Poly(lactide-co-glycolide), Polycaprolactone and Poly(vinyl acetate) Nanofibers for Vascular Graft Applications. *Polymers*. 2021; 13(13): 2075. doi:10.3390/polym13132075.

15. Drews J.D., Pepper V.K., Best C.A., Szafron J.M., Cheatham J.P., Yates A.R., et.al. Spontaneous reversal of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med*. 2020; 12(537):eaax6919. doi:10.1126/scitranslmed.aax6919.

16. Cui H., Zhu W., Huang Y., Liu C., Yu Z.X., Nowicki M., Miao S., Cheng Y., Zhou X., Lee S.J., Zhou Y., Wang S., Mohiuddin M., Horvath K., Zhang L.G. In Vitro and in vivo evaluation of 3D bioprinted small-diameter vasculature with smooth muscle and endothelium. *Biofabrication*. 2019; 12(1):015004. doi:10.1088/1758-5090/ab402c.

17. Radke D., Jia W., Sharma D., Fena K., Wang G., Goldman J., Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv Healthc Mater*. 2018; 7(15):e1701461. doi:10.1002/adhm.201701461.

18. Matsuzaki Y., Miyamoto S., Miyachi H., Iwaki R., Shoji T., Blum K., Chang Y.C., Kelly J., Reinhardt J.W., Nakayama H., Breuer C.K., Shinoka T. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft With Heparin Conjugation. *Ann Thorac Surg*. 2021; 111(4):1234–1241. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.112.

19. Wang C., Li Z., Zhang L., Sun W., Zhou J. Long-term results of triple-layered small diameter vascular grafts in sheep carotid arteries. *Med Eng Phys*. 2020; 85:1-6. doi:10.1016/j.medengphy.2020.09.007.

20. Кривкина Е.О., Антонова Л.В. Результаты долгосрочной проходимости биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с атромбогенным лекарственным покрытием на модели овцы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):36-39. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-36-39.

21. Kucinska-Lipka J., Gubanska I., Janik H., Sienkiewicz M. Fabrication of polyurethane and polyurethane based composite fibres by the electrospinning technique for soft tissue engineering of cardiovascular system. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;46:166-76. doi: 10.1016/j.msec.2014.10.027.

22. Tatai L., Moore T.G., Adhikari R., Malherbe F., Jayasekara R., Griffiths I., Gunatillake P.A. Thermoplastic biodegradable polyurethanes: the effect of chain extender structure on properties and in-vitro degradation. *Biomaterials*. 2007; 28 (36): 5407–5417. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.08.035.

23. Hergenrother R.W., Wabers H. D., Cooper S. L. Effect of hard segment chemistry and strain on the stability of polyurethanes:

in vivo biostability. *Biomaterials*. 1993;14(6):449-58. doi: 10.1016/0142-9612(93)90148-u.

24. LaPorte R. J. Hydrophilic polymer coatings for medical devices. Routledge. Florida:CRC Press LLC; 2017. doi:10.1201/9780203751381.

25. Kheradvar A., Groves E.M., Dasi L.P., Alavi S.H., Tranquillo R., Grande-Allen K.J., Simmons C.A., Griffith B., Falahatpisheh A., Goergen C.J., Mofrad M.R., Baaijens F., Little S.H., Canic S. Emerging trends in heart valve engineering: part I. Solutions for future. *Annals of biomedical engineering*. 2015; 43(4): 833–843. doi: 10.1007/s10439-014-1209-z.

26. Bergmeister H., Grasl C., Walter I., Plasenzotti R., Stoiber M., Schreiber C., Losert U., Weigel G., Schima H. Electrospun small-diameter polyurethane vascular grafts: ingrowth and differentiation of vascular-specific host cells. *Artificial organs*. 2012; 36(1): 54-61. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01297.x.

27. Grasl C., Bergmeister H., Stoiber M., Schima H., Weigel G. Electrospun polyurethane vascular grafts: in vitro mechanical behavior and endothelial adhesion molecule expression. *J Biomed Mater Res A*. 2010;93(2):716-23. doi: 10.1002/jbm.a.32584.

28. Bergmeister H., Schreiber C., Grasl C., Walter I., Plasenzotti R., Stoiber M., Bernhard D., Schima H. Healing characteristics of electrospun polyurethane grafts with various porosities. *Acta biomaterialia*. 2013; 9 (4):6032–6040. doi: 10.1016/j.actbio.2012.12.009.

29. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Ханова М.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Сенокосова Е.А., Глушкова Т.В., Синицкий М.Ю., Мухамадияров Р.А., Барбараш Л.С. Результаты преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели овцы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022;24(3):80-93. doi:10.15825/1995-1191-2022-3-80-93

30. Antonova L.V., Mironov A.V., Yuzhalin A.E., Krivkina E.O., Shabaev A.R., Rezvova M.A., Tkachenko V.O., Khanova M.Yu., Sergeeva T.Yu., Krutitskiy S.S., Barbarash L.S. A Brief Report on an Implantation of Small-Caliber Biodegradable Vascular Grafts in a Carotid Artery of the Sheep. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020; 21(13(5)):101. doi:10.3390/ph13050101.

31. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Резвова М.А., Севостьянова В.В., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Биодеградируемый сосудистый протез с армирующим внешним каркасом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):87-97. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97.

32. Matsushita H., Hayashi H., Nurminsky K., Dunn T., He Y., Pitaktong I., Koda Y., Xu S., Nguyen V., Inoue T., Rodgers D., Nelson K., Johnson J., Hibino N. Novel reinforcement of corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent aneurysm formation for arteriovenous shunts in an ovine model. *JVS Vasc Sci*. 2022; 22(3):182-191. doi:10.1016/j.jvssci.2022.01.002.

REFERENCES

1. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016; 22(1): 68–100. doi:10.1089/ten.teb.2015.0100.

2. 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; 139(10): 56–528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.

3. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., 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-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): 139–596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.

4. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., et.al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study.

J Am Coll Cardiol. 2020; 76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.

5. Taggart D.P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann. Cardiothorac Surg*. 2013; 2(4):427–430. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21.

6. Elliott M.B., Ginn B., Fukunishi T., Bedja D., Suresh A., Chen T., Inoue T., Dietz H.C., Santhanam L., Mao H.Q., Hibino N., Gerecht S. Regenerative and durable small-diameter graft as an arterial conduit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(26):12710-12719. doi:10.1073/pnas.1905966116.

7. Kimicata M., Swamykumar P., Fisher J.P. Extracellular Matrix for Small-Diameter Vascular Grafts. *Tissue Eng Part A*. 2020; 26(23-24):1388–1401. doi:10.1089/ten.TEA.2020.0201.

8. Matsushita H., Inoue T., Abdollahi S., Yeung E., Ong C.S., Lui C., Pitaktong I., Nelson K., Johnson J., Hibino N. Corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent kinking for arteriovenous shunts in an ovine model. *JVS Vasc Sci*. 2020; 1:100–108. doi:10.1016/j.jvssci.2020.03.003.

9. Matsuzaki Y., Ulziibayar A., Shoji T., Shinoka T. Heparin-Eluting Tissue-Engineered Bioabsorbable Vascular Grafts. *Applied Sciences*. 2021; 11(10): 4563. doi:10.3390/app11104563

10. Ren X., Feng Y., Guo J., Wang H., Li Q., Yang J., Hao X., Lv J., Ma N., Li W. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem. Soc. Rev.* 2015; 44(15): 5680–5742. doi:10.1039/c4cs00483c.
11. Wissing T.B., Bonito V., Bouten C.V.C., Smits A.I.P.M. Biomaterial-driven in situ cardiovascular tissue engineering—a multi-disciplinary perspective. *NPJ Regen Med.* 2017; 2:18. doi:10.1038/s41536-017-0023-2.
12. Shoji T., Shinoka T. Tissue engineered vascular grafts for pediatric cardiac surgery. *Translational Pediatrics.* 7(2):188–195. doi:10.21037/tp.2018.02.01.
13. Song H.G., Rumma R.T., Ozaki C.K., Edelman E.R., Chen C.S. Vascular Tissue Engineering: Progress, Challenges, and Clinical Promise. *Cell Stem Cell.* 2018; 22(3): 340–354. doi:10.1016/j.stem.2018.02.009.
14. Malik S., Sundararajan S., Hussain T., Nazir A., Ramakrishna S. Fabrication of Highly Oriented Cylindrical Polyacrylonitrile, Poly(lactide-co-glycolide), Polycaprolactone and Poly(vinyl acetate) Nanofibers for Vascular Graft Applications. *Polymers.* 2021; 13(13): 2075. doi:10.3390/polym13132075.
15. Drews J.D., Pepper V.K., Best C.A., Szafron J.M., Cheatham J.P., Yates A.R., et al. Spontaneous reversal of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med.* 2020; 12(537):eaax6919. doi:10.1126/scitranslmed.aax6919.
16. Cui H., Zhu W., Huang Y., Liu C., Yu Z.X., Nowicki M., Miao S., Cheng Y., Zhou X., Lee S.J., Zhou Y., Wang S., Mohiuddin M., Horvath K., Zhang L.G. In Vitro and in vivo evaluation of 3D bioprinted small-diameter vasculature with smooth muscle and endothelium. *Biofabrication.* 2019; 12(1):015004. doi:10.1088/1758-5090/ab402c.
17. Radke D., Jia W., Sharma D., Fena K., Wang G., Goldman J., Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv Healthc Mater.* 2018; 7(15):e1701461. doi:10.1002/adhm.201701461.
18. Matsuzaki Y., Miyamoto S., Miyachi H., Iwaki R., Shoji T., Blum K., Chang Y.C., Kelly J., Reinhardt J.W., Nakayama H., Breuer C.K., Shinoka T. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft With Heparin Conjugation. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111(4):1234–1241. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.112.
19. Wang C., Li Z., Zhang L., Sun W., Zhou J. Long-term results of triple-layered small diameter vascular grafts in sheep carotid arteries. *Med Eng Phys.* 2020; 85:1–6. doi:10.1016/j.medengphy.2020.09.007.
20. Krivkina E.O., Antonova L.V. Results of long-term patency of small-diameter biodegradable vascular prostheses with atombogenic drug coating of sheep model. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(2):36–39. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-36-39. (In Russian)
21. Kucinska-Lipka J., Gubanska I., Janik H., Sienkiewicz M. Fabrication of polyurethane and polyurethane based composite fibres by the electrospinning technique for soft tissue engineering of cardiovascular system. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;46:166–76. doi: 10.1016/j.msec.2014.10.027.
22. Tatai L., Moore T.G., Adhikari R., Malherbe F., Jayasekara R., Griffiths I., Gunatillake P.A. Thermoplastic biodegradable polyurethanes: the effect of chain extender structure on properties and in-vitro degradation. *Biomaterials.* 2007; 28 (36): 5407–5417. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.08.035.
23. Hergenrother R.W., Wabers H. D., Cooper S. L. Effect of hard segment chemistry and strain on the stability of polyurethanes: in vivo biostability. *Biomaterials.* 1993;14(6):449–58. doi: 10.1016/0142-9612(93)90148-u.
24. LaPorte R. J. Hydrophilic polymer coatings for medical devices. Routledge. Florida:CRC Press LLC; 2017. doi:10.1201/9780203751381.
25. Kheradvar A., Groves E.M., Dasi L.P., Alavi S.H., Tranquillo R., Grande-Allen K.J., Simmons C.A., Griffith B., Falahatpisheh A., Goergen C.J., Mofrad M.R., Baaijens F., Little S.H., Canic S. Emerging trends in heart valve engineering: part I. Solutions for future. *Annals of biomedical engineering.* 2015; 43(4): 833–843. doi: 10.1007/s10439-014-1209-z.
26. Bergmeister H., Grasl C., Walter I., Plasenzotti R., Stoiber M., Schreiber C., Losert U., Weigel G., Schima H. Electrospun small-diameter polyurethane vascular grafts: ingrowth and differentiation of vascular-specific host cells. *Artificial organs.* 2012; 36(1): 54–61. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01297.x.
27. Grasl C., Bergmeister H., Stoiber M., Schima H., Weigel G. Electrospun polyurethane vascular grafts: in vitro mechanical behavior and endothelial adhesion molecule expression. *J Biomed Mater Res A.* 2010;93(2):716–23. doi: 10.1002/jbm.a.32584.
28. Bergmeister H., Schreiber C., Grasl C., Walter I., Plasenzotti R., Stoiber M., Bernhard D., Schima H. Healing characteristics of electrospun polyurethane grafts with various porosities. *Acta biomaterialia.* 2013; 9 (4):6032–6040. doi: 10.1016/j.actbio.2012.12.009.
29. Antonova L.V., Krivkina E.O., Khanova M.Yu., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Glushkova T.V., Sinitsky M.Yu., Mukhamadiyarov R.A., Barbarash L.S. Results of preclinical trials in a sheep model of biodegradable small-diameter vascular graft. *Russian journal of transplantology and artificial organs.* 2022; 24(3):67–77. doi:10.15825/1995-1191-2022-3-80-93. (in Russian)
30. Antonova L.V., Mironov A.V., Yuzhalin A.E., Krivkina E.O., Shabaev A.R., Rezvova M.A., Tkachenko V.O., Khanova M.Yu., Sergeeva T.Yu., Krutitskiy S.S., Barbarash L.S. A Brief Report on an Implantation of Small-Caliber Biodegradable Vascular Grafts in a Carotid Artery of the Sheep. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 21;13(5):101. doi:10.3390/ph13050101.
31. Antonova L.V., Krivkina E.O., Rezvova M.A., Sevost'yanova V.V., Mironov A.V., Glushkova T.V., Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Kudryavceva Yu.A., Barbarash L.S. Biodegradable vascular graft reinforced with a biodegradable sheath. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(2):87–97. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97. (In Russian)
32. Matsushita H., Hayashi H., Nurminsky K., Dunn T., He Y., Pitaktong I., Koda Y., Xu S., Nguyen V., Inoue T., Rodgers D., Nelson K., Johnson J., Hibino N. Novel reinforcement of corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent aneurysm formation for arteriovenous shunts in an ovine model. *JVS Vasc Sci.* 2022; 22;3:182–191. doi:10.1016/j.jvssci.2022.01.002.

Для цитирования: Сенокосова Е.А., Прокудина Е.С., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Акентьева Т.Н., Антонова Л.В., Барбараши Л.С. Тканеинженерный матрикс на основе полиуретана: исследование in vitro. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 120–130. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-120-130

To cite: Senokosova E.A., Prokudina E.S., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Glushkova T.V., Koshelev V.A., Akentyeva T.N., Antonova L.V., Barbarash L.S. Tissue engineering matrix based on polyurethane: in vitro research. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 120–130. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-120-130



УДК 614.2

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-131-140

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

М.Д. Васильев^{1,2}, А.В. Лазарев¹, А.А. Калининская^{1,2}, М.В. Кизеев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово поле, 12/1, Москва, Российская Федерация, 105064; ² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Шарикоподшипниковская, 9, Москва, Российская Федерация, 115088

Основные положения

• Анализ медико-демографической ситуации в Российской Федерации в ковидные годы (2020–2021 гг.) показал, что смертность изучаемого контингента возросла на 39,1%, первичная заболеваемость – на 26,3%, заболеваемость COVID-19 увеличилась на 135,6%, составив 10 304,1. Результаты исследования следует учитывать для разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения старших возрастов на федеральном, региональном и муниципальном уровнях, а также для планирования диспансерной и профилактической работы с этим контингентом населения.

ORIGINAL STUDIES

Цель	Анализ медико-демографических показателей и заболеваемости населения старше трудоспособного возраста для разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения старших возрастов в условиях перехода к пенсионной реформе.
Материалы и методы	Статистический, аналитический, непосредственного наблюдения. В исследовании проанализированы статистические материалы Федеральной службы государственной статистики и ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России 2012–2021 гг.
Результаты	Смертность населения старше трудоспособного возраста в РФ в 2021 г. составила 5 102,3‰. В федеральных округах колебания показателей зарегистрированы на уровне 1,3 раза: от 4 091,6‰ в Северо-Кавказском ФО до 5 374,6 в Сибирском ФО. В субъектах РФ разница значительная (2,9 раза): от 2 066,6‰ в Республике Ингушетия до 5 974,6 в Новгородской области. Показатель первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста (в 2021 г.) в РФ составил 66 183,5, в ФО разница в показателях – 1,25 раза, наибольшие значения отмечены в Сибирском ФО (73 257,0‰), наименьшие – в Центральном ФО (58 462,2). В субъектах РФ разница также значительная (в 2,3 раза): в Орловской области – 91 162,7‰, в Курской области – 39 282,9. Наиболее высокий показатель в РФ (2021 г.) был в классах: «болезни органов дыхания» – 21 391,3‰ (32,3%), COVID-19 – 10 304,1 (15,6%), «травмы отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» – 6 528,1‰ (9,9%), «болезни системы кровообращения» – 6 191,7‰ (9,4%). В этом классе наибольшие показатели определены для болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, – 29,9%, cerebrovascularных болезней – 28,4%, гипертонической болезни сердца – 25,4%. В субъектах РФ разница показателей заболеваемости COVID-19 изучаемого контингента (2021 г.) составила почти 6 раз: от 3 463,4‰ в Чеченской Республике до 20 481,6‰ в Республике Алтай, что свидетельствует о неоднозначности кодирования COVID-19. За год анализа (2020–2021 гг.) возросли показатели смертности изучаемого контингента – с 4 408,1 до 5 102,9‰ (на 39,1%), увеличилась первичная заболеваемость – с 57 041,4 до 60 183,5‰ (на 26,3%), заболеваемость COVID-19 возросла с 4 373,9 до 10 304,1 (на 135,6%).
Заключение	Результаты исследования следует использовать руководителям организаций и органов управления для разработки управленческих решений на федеральном, региональном и муниципальном уровнях по здоровьесбережению старшего поколения.

Для корреспонденции: Алефтина Александровна Калининская, akalininskaya@yandex.ru; адрес: ул. Воронцово поле, 12/1, Москва, Российская Федерация, 105064

Corresponding author: Alefina A. Kalininskaya, akalininskaya@yandex.ru; address: 12/1, Vorontsovo Pole St., Moscow, Russian Federation, 105064

Ключевые слова

Смертность • Первичная заболеваемость • COVID-19 • Население старше трудоспособного возраста • Региональные особенности • Здоровьесбережение

Поступила в редакцию: 08.09.2023; поступила после доработки: 18.10.2023; принята к печати: 26.11.2023

HEALTH AND DEMOGRAPHIC INDICATORS IN POPULATION OVER WORKING AGE

M.D. Vasiliev^{1,2}, A.V. Lazarev¹, A.A. Kalininskaya^{1,2}, M.V. Kizeev¹

¹ Federal State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», 12/1, Vorontsovo Pole St., Moscow, Russian Federation, 105064; ² The Research Institute for Healthcare Development and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115088

Highlights

• An analysis of the medical and demographic situation in the Russian Federation during the covid years (2020–2021) showed that the mortality rate in the studied population increased by 39.1%, the primary morbidity rate – by 26.3%, the incidence of COVID-19 increased by 135.6% and amounted to 10 304.1. The results of the study should be taken into account in the development of management decisions on the health of the elderly population at the federal, regional and municipal levels, as well as for planning dispensary work and preventive care for this population.

Aim	The study analyzed statistical data from the Federal State Statistics Service and the Central Scientific Research Institute of Public Health of the Russian Ministry of Health for period from 2012 to 2021.
Methods	To conduct an analysis of medical and demographic indicators and mortality rate in the population older than working age to develop management solutions regarding the health of older adults in the context of pension reforms.
Results	The mortality rate in the population older than working age in the Russian Federation in 2021 amounted to 5 102.3‰. In the federal districts, the fluctuations in indicators were 1.3-fold: from 4 091.6‰ in the North Caucasian Federal District to 5 374.6 in the Siberian Federal District. In the constituent entities of the Russian Federation, the difference between indicators was significant (2.9-fold): from 2 066.6‰ in the Republic of Ingushetia to 5 974.6 in the Novgorod region. In 2021, the primary morbidity rate in the population older than working age in the Russian Federation was 66 183.5, in the Federal District the difference between indicators was 1.25-fold, the highest values were noted in the Siberian Federal District – 73 257.0‰, the lowest in the Central Federal District – 58 462.2. In other constituent entities of the Russian Federation, the difference was significant as well (2.3-fold): the Oryol region showed 91 162.7‰, in the Kursk region – 39 282.9. In 2021, the following diseases had high morbidity rate in the Russian Federation: respiratory diseases – 21 391.3‰ (32.3%), COVID-19 – 10 304.1 (15.6%), injury, poisoning and certain other consequences of external causes – 6 528.1‰ (9.9%), and diseases of the circulatory system amounted to 6 191.7‰ (9.4%). Regarding this class of diseases, the highest morbidity rates were associated with high blood pressure – 29.9%, cerebrovascular diseases – 28.4%, and hypertension – 25.4%. In federal subjects of the Russian Federation, the difference in the incidence of COVID-19 in the studied population was almost 6-fold in 2021: from 3 463.4‰ in the Chechen Republic to 20 481.6‰ in the Altai Republic, indicating the ambiguity of COVID-19. During the year of the analysis (2020–2021), the mortality rates in the studied population increased from 4 408.1 to 5 102.9‰ (by 39.1%), the primary incidence increased from 57 041.4 to 60 183.5‰ (by 26.3%), the incidence of COVID-19 increased from 4 373.9 to 10 304.1 COVID-19 (by 135.6%).
Conclusion	The results of the study should be taken into account at the federal, regional and municipal levels during planning dispensary and preventive work for the health protection of the older generation.

Keywords

Mortality • Primary morbidity • COVID-19 • Population older than working age • Regional peculiarities • Health care

*Received: 08.09.2023; received in revised form: 18.10.2023; accepted: 26.11.2023***Список сокращений**

ФО – федеральный округ

Введение

Здоровье нации является важнейшей частью человеческого капитала. Рядом исследователей предлагается ввести понятие «капитал здоровья», включающее социально-экономические, демографические, поведенческие и медицинские детерминанты здоровья [1, 2]. Повышение ожидаемой продолжительности жизни населения РФ в значительной мере зависит от состояния здоровья и смертности населения трудоспособного и старше трудоспособного возраста¹.

Негативные демографические процессы, характеризующие старение населения, характерны для России и большинства развитых стран. В этих условиях состояние здоровья населения старше трудоспособного возраста обретает стратегически важное значение в связи с высокозатратностью их медицинского обеспечения, которое следует учитывать при планировании бюджета здравоохранения [3, 4].

Доля россиян старше трудоспособного возраста может увеличиться с 37,6 млн в 2018 г. до 43,7 млн к 2030 г., достигнув 29% всего населения России. Об этом заявила вице-премьер России Татьяна Голикова². Федеральным законом № 350-ФЗ от 03.10.2018 г. регламентировано постепенное увеличение трудоспособного возраста³. При этом, как отметила вице-премьер, результаты пенсионной реформы позитивно отразились на демографических показателях, касающихся трудоспособного населения.

По данным Росстата, на 1 января 2022 г. в России проживало 83,2 млн населения трудоспособного возраста, что на 1,35 млн больше по сравнению с показателем на 1 января 2021 г. При этом отмечено снижение численности россиян старше трудоспособного возраста, на 01.01.2022 г. их насчитывалось 35 млн человек, что на 1,89 млн меньше, чем год назад – такое сокращение стало рекордным за историю Российской Федерации⁴.

Показатели заболеваемости населения старшего поколения значительно более высокие, чем у лиц трудоспособного возраста. Особенности течения заболеваний у данного контингента населения указывают на необходимость диспансерного наблюдения и повышение роли профилактических мероприятий с целью предотвращения обострения

имеющейся хронической патологии, повышения качества и продолжительности их жизни, что позволит снизить расходы на оказание медицинской помощи [5–8]. Ряд исследователей указывают на высокую заболеваемость болезнями системы кровообращения у лиц старших возрастных групп и необходимость профилактической работы с этим контингентом [9, 10]. Отмечена значимость заболеваемости COVID-19 у лиц старших возрастных групп с последующими его осложнениями, что требует усиления профилактической, медицинской и реабилитационной работы с этой группой [11, 12].

Низкая медицинская активность и склонность к самолечению, в первую очередь среди жителей сельских территорий, требуют улучшения доступности медицинской помощи, а также усиления просветительской работы со стороны медицинских работников и представителей органов власти [13, 14]. Ряд авторов указывают на региональные различия заболеваемости и медико-демографической ситуации в стране, что свидетельствует о необходимости анализа этой ситуации с целью разработки управленческих решений с использованием давно известных ресурсосберегающих технологий и современных информационных систем на региональном уровне [15–19].

Цель исследования – анализ медико-демографических показателей и заболеваемости населения старше трудоспособного возраста для разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения старших возрастов в условиях перехода к пенсионной реформе.

Материалы и методы

Методы исследования – статистический, аналитический, непосредственного наблюдения. В работе проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики, статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России 2012–2021 гг.

Результаты

Показатель смертности населения РФ старше трудоспособного возраста в 2021 г. составил 5 102,3 на 100 тыс. соответствующего населения. В федеральных округах (ФО) РФ показатели колебались

¹ Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации до 2030 года» [Decree of the President of the Russian Federation of July 21, 2020 No. 474 "On the National Development Goals of the Russian Federation until 2030"].

² ТАСС. Голикова: доля россиян старше трудоспособного возраста достигнет 29% к 2030 году. URL: <https://tass.ru/obschestvo/11104857> (дата обращения 23.08.2022) [TASS. Golikova: the proportion of Russians older than working age will reach 29% by 2030. URL: <https://tass.ru/obschestvo/11104857> (accessed 23.08.2022)].

³ Федеральный закон от 3 октября 2018 г. № 350-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий» [Federal Law No. 350-FZ of October 3, 2018 "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issues of Assignment and Payment of Pensions"].

⁴ РБК. Трудоспособный рекорд. Росстат представил очередные данные о возрастном составе населения. URL: <https://www.rbc.ru/newspaper/2022/04/14/62541f409a7947ca585aa5ab> (дата обращения 23.08.2022) [RBC. Able-bodied record. Rosstat presented regular data on the age composition of the population. URL: <https://www.rbc.ru/newspaper/2022/04/14/62541f409a7947ca585aa5ab> (accessed 23.08.2022)].

от 4 091,6 (Северо-Кавказский ФО) до 5 374,6‰ (Сибирский ФО) (рис. 1). Разница показателей составила 1,3 раза. В субъектах РФ колебания показателей значительные (в 2,9 раза): от 2 066,6‰ в Республике Ингушетия до 5 974,6‰ в Новгородской области (табл. 1).

В процессе исследования проведен анализ первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста (в 2021 г.) в Российской Федерации, федеральных округах и субъектах РФ. Как видно из табл. 2, показатель в РФ составил 66 183,5, в федеральных округах разница в показателях зарегистрирована на уровне 1,25 раза. Наибольшие значения отмечены в Сибирском ФО – 73 257,0‰, наименьшие определены в Центральном ФО – 58 462,2‰.

Разница в показателях первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста в субъектах РФ была значительной (в 2,3 раза): так, в Орловской области показатель составил 91 162,7‰, в Курской – 39 282,9‰ (табл. 3).

Анализ первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста по классам болезней (2021 г.) показал, что наиболее высокий показатель определен в классе болезней органов дыхания – 21 391,3‰ (32,3%), на втором месте COVID-19 – 10 304,1‰ (15,6%), на третьем месте травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин – 6 528,1‰

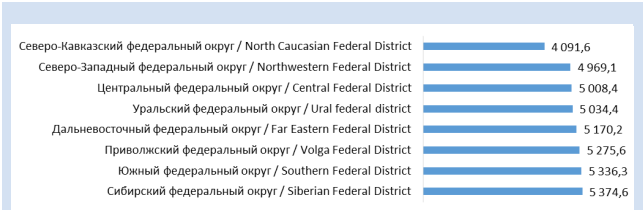


Рисунок 1. Ранжирование федеральных округов по показателю смертности населения старше трудоспособного возраста (женщины, достигшие возраста 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше) в 2021 г.⁵
Figure 1. Ranking of federal districts in terms of mortality in the population over working age (women aged 55 and over, men 60 and over) in 2021⁵

Таблица 1. Ранжирование субъектов Российской Федерации по показателю смертности населения старше трудоспособного возраста (женщины, достигшие возраста 55 лет и старше, мужчины, 60 лет и старше) в 2021 г.
Table 1. Ranking of constituent entities of the Russian Federation in terms of mortality in the population older than working age (women aged 55 and over, men aged 60 and over) in 2021

Субъект Российской Федерации / Subject of the Russian Federation	Показатель смертности на 100 000 соответствующего населения / Mortality rate per 100.000 of the relevant population	Ранг / Rank
Российская Федерация / Russian Federation	5 102,3	
Новгородская область / Novgorod region	5 974,6	1
Амурская область / Amur region	5 953,5	2
Курская область / Kursk region	5 940,9	3
Рязанская область / Ryazan Oblast	5 858,6	4
Еврейская автономная область / Jewish Autonomous Region	5 854,5	5
Саратовская область / Saratov region	5 841,7	6
Липецкая область / Lipetsk region	5 833,1	7
Владимирская область / Vladimir region	5 809	8
Иркутская область / Irkutsk region	5 763,2	9
Псковская область / Pskov region	5 744	10
Северо-Кавказский федеральный округ / North Caucasian Federal District	4 091,6	76
Кабардино-Балкарская Республика / Kabardino-Balkarian Republic	3 972,4	77
Город Москва / Moscow city	3 914,5	78
Тюменская область / Tyumen region	3 892,9	79
Чеченская Республика / Chechen Republic	3 831,9	80
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (Тюменская область) / Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra (Tyumen Region)	3 269,8	81
Республика Дагестан / The Republic of Dagestan	3 090,9	82
Чукотский автономный округ / Chukotka Autonomous Okrug	3 028,9	83
Ямало-Ненецкий автономный округ (Тюменская область) / Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (Tyumen Region)	2 521,6	84
Республика Ингушетия / The Republic of Ingushetia	2 066,6	85

⁵ Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/59235> (дата обращения 23.08.2022) [Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMISS) URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/59235> (accessed 23.08.2022)].

(9,9%) (табл. 4). Показатель первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения составил 6 191,7‰ (9,4%). В этом классе болезней наибольшие показатели зарегистрированы для бо-

лезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, – 1 851,5‰ (29,9%), на втором месте cerebroваскулярные болезни – 1 757,3‰ (28,4%), на третьем месте гипертоническая болезнь

Таблица 2. Ранжирование федеральных округов РФ по показателю первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста в 2021 г.⁶
Table 2. Ranking of the federal districts of the Russian Federation in terms of primary morbidity in the population older than working age in 2021⁶

Федеральный округ Российской Федерации / Federal district of the Russian Federation	Зарегистрировано заболеваний – всего на 100 000 соответствующего населения / Registered diseases – total per 100.000 of the corresponding population	Ранг / Rank
Российская Федерация / Russian Federation	66 183,5	
Сибирский федеральный округ / Siberian Federal District	73 257,0	1
Северо-Западный федеральный округ / Northwestern Federal District	72 692,6	2
Уральский федеральный округ / Ural federal district	70 962,2	3
Приволжский федеральный округ / Volga Federal District	68 029,3	4
Южный федеральный округ / Southern Federal District	67 903,3	5
Северо-Кавказский федеральный округ / North Caucasian Federal District	66 119,7	6
Дальневосточный федеральный округ / Far Eastern Federal District	59 227,3	7
Центральный федеральный округ / Central Federal District	58 462,2	8

Таблица 3. Ранжирование субъектов РФ по показателю первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста в 2021 г.⁶
Table 3. Ranking of subjects of the Russian Federation in terms of primary morbidity in the population older than working age in 2021⁶

Субъект Российской Федерации / Subjects of the Russian Federation	Зарегистрировано заболеваний на 100 000 соответствующего населения / Registered diseases per 100.000 of the corresponding population	Ранг / Rank
Российская Федерация / Russian Federation	66 183,5	
Орловская область / Oryol Region	91 162,7	1
Карачаево-Черкесская Республика / Karachay-Cherkess Republic	90 027,7	2
Алтайский край / Altai region	89 417,8	3
Ростовская область / Rostov region	86 200,4	4
Владимирская область / Vladimir region	85 684,2	5
Республика Карелия / Republic of Karelia	85 507,8	6
Республика Башкортостан / Republic of Bashkortostan	85 017,7	7
Город Санкт – Петербург / city of St. Petersburg	84 255,3	8
Ямало-Ненецкий АО / Yamalo-Nenets Autonomous Okrug	82 594,0	9
Ивановская область / Ivanovo region	81 481,1	10
Республика Тыва / Republic of Tyva	51 110,3	76
Забайкальский край / Zabaykalsky Krai	50 638,5	77
Еврейская автономная область / Jewish Autonomous Region	48 836,0	78
Республика Крым / Republic of Crimea	48 118,3	79
город Москва / Moscow city	46 981,2	80
Сахалинская область / Sakhalin region	45 568,4	81
Кабардино-Балкарская Республика / Kabardino-Balkarian Republic	45 113,3	82
Республика Ингушетия / The Republic of Ingushetia	43 134,5	83
Магаданская область / Magadan Region	42 638,8	84
Курская область / Kursk region	39 282,9	85

ORIGINAL STUDIES

⁶ Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2022 [Incidence of the population over working age in Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials M.: TsNPIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2022].

сердца – 1 575,5‰ (25,4%) и др. (рис. 2). Результаты анализа следует учитывать при планировании объемов диспансерной и профилактической работы с этим контингентом населения.

Ранжирование показателей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста COVID-19 (2020 и 2021 гг.) показало разброс показателей в РФ в 2,3 раза – с 4 373,9 (2020 г.) до 10 304,1‰ (2021 г.) (табл. 5). Наибольший показатель (2021 г.) отмечен в Уральском ФО – 13 029,1‰, наименьший зарегистрирован в Южном ФО – 8 377,9‰, разница показателей составила более чем 1,5 раза.

Сравнительный анализ заболеваемости населения старше трудоспособного возраста COVID-19 в 2020 и 2021 гг. показал, что показатель в целом в РФ увеличился на 135,6% – с 4 373,9 до 10 304,1‰.

Наибольший рост отмечен в Южном (на 226,9% – с 2 563,2 до 8 377,9‰), Приволжском (на 185%), Сибирском (на 168,8%) и других ФО. Наименьший рост показателя выявлен в Северо-Кавказском ФО (на 57%).

Анализ заболеваемости населения старше трудоспособного возраста COVID-19 в субъектах РФ показал значительную разницу в показателях (почти в 6 раз): от 3 463,4 на 100 тыс. населения в Чеченской Республике до 20 481,6‰ в Республике Алтай (РФ – 10 304,1‰) (табл. 6), что в определенной мере свидетельствует о неоднозначности кодирования COVID-19. Результаты проведенного анализа показали, что за год (2020–2021 гг.) показатели смертности изучаемого контингента возросли с 4 408,1 до 5 102,9‰ (на 39,1%), первичной заболеваемости – с 57 041,4 до 60 183,5‰ (на 26,3%),

Таблица 4. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 56 лет у женщин и с 61 лет у мужчин) с диагнозом, установленным впервые в жизни, в Российской Федерации в 2021 г. по классам болезней (МКБ-10) (на 100 000 населения)⁶
Table 4. Morbidity in the population older than working age (from 56 years old for women and from 61 years old for men) with a new-onset diagnosis in the Russian Federation in 2021 according to disease classes (ICD-10) (per 100,000 population)⁶

Классификация болезней / Classification of diseases	Код МКБ-10 / ICD code-10	Зарегистрировано заболеваний на 100 000 соответствующего населения / Registered diseases per 100,000 relevant population	%
Всего болезней / Total Diseases	A01-T98	66 183,5	100
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Some infectious and parasitic diseases	A00-B99	1 170,6	1,77
II. Новообразования / Neoplasms	C00-D48	1 687,4	2,55
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood, hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism	D50-D89	163,0	0,25
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ / Diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders	E00-E90	1 320,4	2,00
V. Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	F00-F99	348,7	0,53
VI. Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	G00-G99	723,9	1,09
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата / Diseases of the eye and adnexa	H00-H59	2 854,7	4,31
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка / Diseases of the ear and mastoid process	H60-H95	2 194,3	3,32
IX. Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	I00-I99	6 191,7	9,36
X. Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	J00-J99	21 391,3	32,32
XI. Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	K00-K93	2 197,3	3,32
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	L00-L99	3 124,5	4,72
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	M00-M99	3 090,7	4,67
XIV. Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	N00-N99	2 817,5	4,26
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / Injury, poisoning and some other consequences of external causes	R00-R99	6 528,1	9,86
COVID-19		10 304,1	15,57

заболеваемость COVID-19 увеличилась с 4 373,9 до 10 304,1‰ (на 135,6%).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения старших возрастных групп на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. Результаты исследования следует учитывать при планировании объемов диспансерной и профилактической работы среди лиц старше трудоспособного возраста.

Обсуждение

В России и за рубежом проведено большое число исследовательских работ, посвященных старению населения, состоянию здоровья лиц старших воз-

растов, качеству их жизни, проблемам медико-социальной помощи и др., которые определили значимость медико-социальных проблем населения старшего возраста. В отличие от уже опубликованных работ в нашем исследовании проанализирована заболеваемость населения старше трудоспособного возраста в сравнении с другими возрастными группами в динамике за 10 лет, представлено ранжирование федеральных округов и субъектов РФ по уровню общей заболеваемости этого контингента населения, а также оценена заболеваемость лиц старше трудоспособного возраста по классам болезней. Результаты исследования определили задачи разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения старших возрастов.

Требуются модернизация программ господдержки населения старших возрастных групп, обеспечение возможности активного участия их в трудовой деятельности и жизни общества, а также в росте своего благополучия.

Заключение

Состояние здоровья населения старше трудоспособного возраста характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности, что необходимо учитывать при планировании объемов медицинской помощи данному контингенту на-

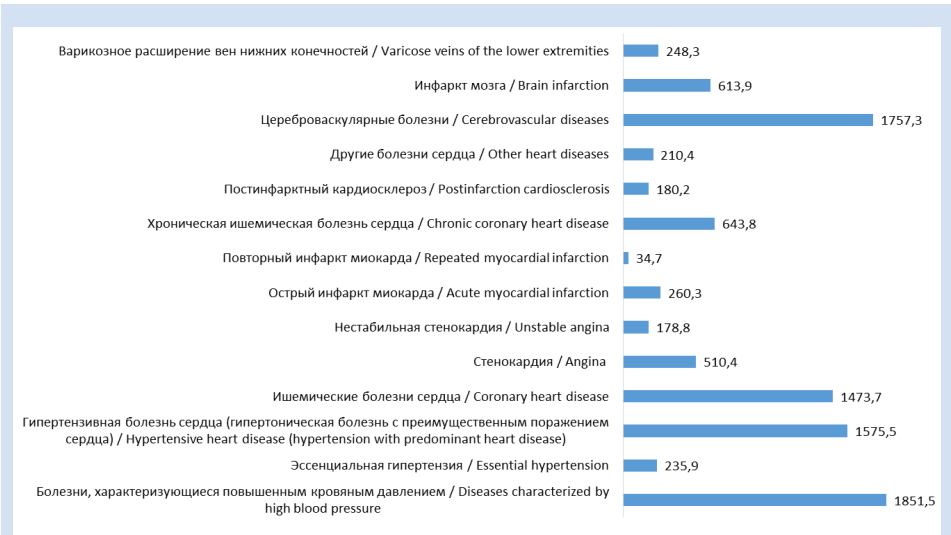


Рисунок 2. Заболеваемость болезнями системы кровообращения взрослого населения старше трудоспособного возраста (с 56 лет у женщин и с 61 лет у мужчин) с диагнозом, установленным впервые в жизни в Российской Федерации в 2021 г. (на 100 000 населения)
Figure 2. The incidence of diseases of the circulatory system in the adult population older than working age (from 56 years old for women and from 61 years old for men) with a new-onset diagnosis in the Russian Federation in 2021 (per 100,000 population)

Таблица 5. Изменение показателя заболеваемости COVID-19 населения старше трудоспособного возраста (с 56 лет у женщин и с 61 лет у мужчин) в федеральных округах РФ в 2020–2021 гг. (на 100 000 соответствующего населения)⁶
Table 5. Change in the incidence rate of COVID-19 in the population older than working age (from 56 years old for women and from 61 years old for men) in the federal districts of the Russian Federation in 2020–2021 (per 100,000 of the respective population)⁶

Федеральный округ Российской Федерации / Federal district of the Russian Federation	Зарегистрировано заболеваний COVID-19 (на 100 000 соответствующего населения) / Registered cases of COVID-19 (per 100.000 relevant population)		Изменение показателя 2021 к 2020 / Change in indicator 2021 to 2020, %
	2020	2021	
Российская Федерация / Russian Federation	4 373,9	10 304,1	135,6
Уральский федеральный округ / Ural federal district	5 729,1	13 029,1	127,4
Центральный федеральный округ / Central Federal District	5 540,6	11 107,7	100,5
Северо-Кавказский федеральный округ / North Caucasian Federal District	4 806,9	7 548,6	57,0
Дальневосточный федеральный округ / Far Eastern Federal District	4 454,4	9 013,4	102,3
Северо-Западный федеральный округ / Northwestern Federal District	4 311,4	11 253,4	161,0
Сибирский федеральный округ / Siberian Federal District	3 718,3	9 996,6	168,8
Приволжский федеральный округ / Volga Federal District	3 439,4	9 804,5	185,1
Южный федеральный округ / Southern Federal District	2 563,2	8 377,9	226,9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Ранжирование субъектов Российской Федерации по показателю заболеваемости (на 100 000 соответствующего населения) COVID-19 населения старше трудоспособного возраста (с 56 лет у женщин и с 61 лет у мужчин) в 2021 г.⁶
Table 6. Ranking of the constituent entities of the Russian Federation in terms of incidence (per 100,000 of the corresponding population) of COVID-19 of the population older than working age (from 56 years old for women and from 61 years old for men) in 2021⁶

Субъект Российской Федерации / Subject of the Russian Federation	Зарегистрировано заболеваний COVID-19 (на 100 000 соответствующего населения) / Registered cases of COVID-19 (per 100,000 of the corresponding population)	Ранг / Rank
Российская Федерация / Russian Federation	10 304,1	
Республика Алтай / Altai Republic	20 481,6	1
Пензенская область / Penza region	18 568,7	2
Курганская область / Kurgan region	17 578,2	3
Карачаево-Черкесская Республика / Karachay-Cherkess Republic	17 011,2	4
Республика Калмыкия / Republic of Kalmykia	16 857,1	5
Республика Хакасия / The Republic of Khakassia	16 482,2	6
Свердловская область / Sverdlovsk region	15 990,6	7
Калужская область / Kaluga region	15 206,3	8
Республика Карелия / Republic of Karelia	14 542,5	9
Тамбовская область / Tambov Region	13 699,7	10
Ненецкий автономный округ / Nenets Autonomous Okrug	6 341,7	76
Республика Дагестан / The Republic of Dagestan	5 944,6	77
Республика Крым / Republic of Crimea	5 872,7	78
Сахалинская область / Sakhalin region	5 658,3	79
Саратовская область / Saratov region	5 556,7	80
Еврейская автономная область / Jewish Autonomous Region	5 484,9	81
Кемеровская область / Kemerovo region	5 184,2	82
Магаданская область / Magadan Region	5 094,7	83
Чукотский автономный округ / Chukotka Autonomous Okrug	4 436,8	84
Чеченская Республика / Chechen Republic	3 463,4	85

селения. Здоровье населения старших возрастов следует рассматривать не только с точки зрения оказания медицинской помощи, но и обеспечения их здоровьесбережения и социальной активности. Следует укреплять систему диспансеризации, повышать роль профилактики у данного контингента для предотвращения обострений хронической заболеваемости, при этом следует использовать ресурсосберегающие технологии оказания медицинской помощи.

Информация об авторах

Васильев Михаил Дмитриевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; старший научный сотрудник государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1646-7345

Лазарев Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья

Конфликт интересов

М.Д. Васильев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Лазарев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Калининская заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Кизеев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Vasiliev Mikhail D., PhD, Researcher at the Department of Public Health Research, Federal State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher at the State Budgetary Institution of Moscow “Research Institute for Healthcare Development and Medical Management of Moscow Healthcare Department of the city Moscow”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1646-7345

Lazarev Andrey V., PhD, Researcher at the Federal State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6574-7875

имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6574-7875

Калининская Алефтина Александровна, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва; ведущий научный сотрудник государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6984-6536

Кизеев Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения медико-социальных проблем федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0293-8372

Kalininskaya Alefina A., PhD, Professor, Chief Researcher at the Department of Public Health Research, Federal State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow; Leading Researcher at the State Budgetary Institution of Moscow “Research Institute for Healthcare Development and Medical Management of Moscow Healthcare Department of the city Moscow”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6984-6536

Kizeev Mikhail V., PhD, Researcher at the Department of Medical and Social Problems, Federal State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0293-8372

Вклад авторов в статью

ВМД – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, ответственность за содержание.

ЛАВ – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КМВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

VMD – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LAV – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAA – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KMV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хабриев Р.У., Линденбрaten А.Л., Комаров Ю.М. Стратегия охраны здоровья населения как основа социальной политики государства. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014; 3: 3-5.
2. Grossman M. On the concept of health capital and demand for health. J. Polit Econ. 1972; 80(2): 223-255.
3. Куленцан А.Л., Марчук Н.А. Анализ количества трудоспособного и старше трудоспособного населения в РФ. Modern Science. 2021; 9-2: 46-49.
4. Мадьянова В.В., Какорина Е.П. Смертность лиц старше трудоспособного возраста от последствий воздействия внешних причин. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021; 29(5): 1094-1102. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-5-1094-1102
5. Шляфер С.И. Оценка состояния здоровья сельского населения старше трудоспособного возраста в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014; 22(5): 13-19.
6. Александрова О.Ю., Линниченко Ю.В., Васильева Т.П., Сибатян С.М., Палевская С.А. Динамика первичной и общей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 4(28): 518-522. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-4-518-522
7. Мадьянова В.В., Какорина Е.П., Клюкова Т.А. Особенности заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2012-2018 гг. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 2(28): 207-215. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-207-215
8. Калининская А.А., Баянова Н.А., Кизеев М.В., Балзамова Л.А. Оценка предотвратимых потерь здоровья сельского населения. Менеджер здравоохранения. 2022; 3: 30-35. doi: 10.21045/1811-0185-2022-3-30-36
9. Товмасын Л.А. Характеристика сердечно-сосудистого профиля у трудоспособного населения 50 лет и старше. Цифровая наука. 2020; 1: 30-34.
10. Галиуллин А.Н., Китаева Э.А., Зайнуллина Д.Р., Галиуллин Д.А., Сагитова И.И. Научное обоснование мероприятий по медико-социальной профилактике артериальной гипертензии лиц старше трудоспособного возраста. Вестник современной клинической медицины. 2020; 13(4): 25-31. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(4).25-31
11. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор). Госпитальная медицина: наука и практика. 2020; 1 (1): 5-8.
12. Шляфер С.И. Основные показатели работы центров социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019; 27(6): 1053-1057. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1053-1057
13. Калининская А.А., Баянова Н.А., Муфтахова А.В., Сулькина Ф.А., Рассоха Д.В. Медико-демографические проблемы сельского населения России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.

2020; 28(6): 1247-1251 doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251

14. Калининская А.А., Баянова Н.А., Муфтахова А.В., Кизеев М.В., Сулькина Ф.А. Оценка организации и транспортной доступности медицинской помощи жителям села. Менеджер здравоохранения. 2020; 2: 27-34.

15. Калининская А.А., Алехнович А.В., Лазарев А.В., Кизеев М.В. Медико-демографическая ситуация и заболеваемость населения амурской области гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология. Якутский медицинский журнал. 2022; 2 (78): 44-46. doi: 10.25789/YMJ.2022.78.11

16. Стародубов В.И., Калининская А.А., Матвеев Э.Н., Кузнецов С.И., Шляфер С.И. Развитие стационарозаме-

щающих форм организации медицинской помощи в РФ и потребность в их коечном фоне дневных стационаров. Главврач. 2002; 2: 2-5.

17. Калининская А.А., Шляфер С.И., Дзугаев А.К., Мешчеряков Д.Г. Перспективные направления деятельности сестринского персонала. Главврач. 2005; 4: 22-26.

18. Кантемирова М.А., Аликова З.Р. Цифровая экономика: развитие процессов цифровизации медицины в регионе. Вестник Северо-Осетинского государственного университета имени К.Л. Хетагурова. 2019; 1: 92-95. doi: 10.29025/1994-7720-2019-1-92-95

19. Калининская А.А., Кузнецов С.И., Стукалов А.Ф. Первичная медицинская помощь: механизмы совершенствования. Ремедиум. 2008; 1: 11-14.

REFERENCES

1. Khabriev R.U., Lindenbraten A.L., Komarov Yu.M. The strategy of public health protection as the basis of the social policy of the state. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2014; 3:3-5. (In Russian)

2. Grossman M. On the concept of health capital and demand for health. J. Polit Econ. 1972; 80(2): 223-255.

3. Kulentsan A.L., Marchuk N.A. Analysis of the number of able-bodied and older able-bodied population in the Russian Federation. Modern Science. 2021; 9-2:46-49. (In Russian)

4. Madyanova V.V., Kakorina E.P. Mortality of people older than working age from the effects of external causes. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2021; 29(5): 1094-1102. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-5-1094-1102 (In Russian)

5. Shlyafers S.I. Assessment of the health status of the rural population older than working age in the Russian Federation. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2014; 22(5): 13-19. (In Russian)

6. Aleksandrova O.Yu., Linnichenko Yu.V., Vasilyeva T.P., Smbatyan S.M., Palevskaya S.A. Dynamics of primary and general morbidity in the population older than working age. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2020; 4(28): 518-522. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-4-518-522 (In Russian)

7. Madyanova V.V., Kakorina E.P., Klyukova T.A. Features of the incidence of persons older than working age in the Russian Federation in 2012-2018 Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2020; 2(28): 207-215. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-207-215 (In Russian)

8. Kalininskaya A.A., Bayanova N.A., Kizeev M.V., Balzamova L.A. Estimation of preventable health losses of the rural population. Health manager. 2022; 3:30-35. doi: 10.21045/1811-0185-2022-3-30-36 (In Russian)

9. Tovmasyan L.A. Characteristics of the cardiovascular profile in the working-age population 50 years and older. Digital Science. 2020; 1:30-34. (In Russian)

10. Galiullin A.N., Kitaeva E.A., Zainullina D.R., Galiullin D.A., Sagitova I.I. Scientific substantiation of measures for the medical and social prevention of arterial hypertension in persons older than working age. Bulletin of modern clinical medicine. 2020; 13(4):25-31. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(4).25-31 (In Russian)

11. Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: first experience in providing medical care and possible solutions to problematic issues (review). Hospital medicine: science and practice. 2020; 1(1):5-8. (In Russian)

12. Shlyafers S.I. The main indicators of the work of social service centers for the elderly and disabled in Russia. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2019; 27(6): 1053-1057. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1053-1057 (In Russian)

13. Kalininskaya A.A., Bayanova N.A., Muftakhova A.V., Sulkina F.A., Rassokha D.V. Medical and demographic problems of the rural population of Russia. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2020; 28(6): 1247-1251 DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251 (In Russian)

14. Kalininskaya A.A., Bayanova N.A., Muftakhova A.V., Kizeev M.V., Sulkina F.A. Assessment of the organization and transport accessibility of medical care to the villagers. Health manager. 2020; 2:27-34. (In Russian)

15. Kalininskaya A.A., Alekhovich A.V., Lazarev A.V., Kizeev M.V. Medical and demographic situation and morbidity of the population of the Amur Region Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology. Yakut Medical Journal. 2022; 2 (78): 44-46. doi: 10.25789/YMJ.2022.78.11 (In Russian)

16. Starodubov V.I., Kalininskaya A.A., Matveev E.N., Kuznetsov S.I., Shlyafers S.I. Development of hospital-replacing forms of organization of medical care in the Russian Federation and the need for their bed background in day hospitals. Head physician. 2002; 2:2-5. (In Russian)

17. Kalininskaya A.A., Shlyafers S.I., Dzugaev A.K., Meshcheryakov D.G. Perspective directions of activity of nursing personnel. Head physician. 2005; 4:22-26. (In Russian)

18. Kantemirova M.A., Alikova Z.R. Digital economy: development of digitalization processes in medicine in the region. Bulletin of the North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov. 2019; 1: 92-95. doi: 10.29025/1994-7720-2019-1-92-95 (In Russian)

19. Kalininskaya A.A., Kuznetsov S.I., Stukalov A.F. Primary health care: mechanisms for improvement. Remedium. 2008; 1:11-14. (In Russian)

Для цитирования: Васильев М.Д., Лазарев А.В., Калининская А.А., Кизеев М.В. Медико-демографические показатели населения старше трудоспособного возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 131-140. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-131-140

To cite: Vasiliev M.D., Lazarev A.V., Kalininskaya A.A., Kizeev M.V. Health and demographic indicators in population over working age. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 131-140. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-131-140



УДК 614.2

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-141-153

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ – КУЗБАССЕ

С.А. Макаров^{1,2}, И.А. Друшляк¹, А.Н. Попсуйко¹, Н.И. Милиневский¹, А.В. Алексеенко², Г.В. Артамонова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация 650002; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация 650002

Основные положения

• Проведен анализ деятельности медицинских организаций Кемеровской области – Кузбасса, специализирующихся на оказании медицинской помощи по профилям «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия», в период 2021–2022 гг. Выявлены ключевые проблемы в области кадрового и организационно-методического обеспечения их деятельности, управления пациентами высокого сердечно-сосудистого риска. Оценена доступность медицинской помощи больным сердечно-сосудистого профиля в Кемеровской области – Кузбассе.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель

Оценить организационные решения повышения доступности высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе.

Материалы и методы

В исследовании применены аналитический, статистический и метод непосредственного наблюдения. Изучены статистические формы федерального статистического наблюдения на основании Приказа Росстата от 27.12.2022 N 985 (ред. от 27.10.2023) «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья» (форма N 30 (годовая), код формы по ОКУД 0609362; форма N 14 (годовая), код формы по ОКУД 0609348), сведения баз данных по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, данные Федеральной службы государственной статистики, статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России 2019–2022 гг., результаты экспертной оценки профильных федеральных центров.

Результаты

В сравнении с 2021 г. в 2022 г. численность врачей-кардиологов в Кемеровской области – Кузбассе уменьшилась незначительно при недостаточной укомплектованности в 59,5%. При этом отмечена тенденция снижения показателя квалификации кардиологов, среди которых доля врачей, имеющих квалификационную категорию, снизилась до 46,7% (от общего числа врачей-кардиологов). В данной профессиональной категории обеспеченность на 10 тыс. взрослого населения снизилась на 10%, региональный показатель в 2022 г. на 19,8% ниже среднероссийского показателя и на 12% ниже среднего значения по Сибирскому федеральному округу. В исследуемом периоде обнаружена отрицательная динамика некоторых показателей, иллюстрирующих наличие проблем в организации оказания медицинской помощи на территории Кемеровской области – Кузбасса, а именно: число операций по коррекции приобретенных пороков сердца уменьшилось на 13,8%. Снизилось количество операций аортокоронарного шунтирования на 9,3%. При расчете на 1 млн населения в регионе данный показатель ниже общероссийского значения на 14%. Количество операций при нарушениях ритма на 1 млн населения также оказалось ниже общероссийского показателя на 1,3%. Выявленные в ходе настоящего исследования проблемные области, связанные с кадровым обеспечением, управлением группами пациентов высокого

Для корреспонденции: Артем Николаевич Попсуйко, popsan@ketcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Artem N. Popsujko, popsan@ketcardio.ru; address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russia, 650002

	сердечно-сосудистого риска для отбора на высокотехнологичную медицинскую помощь, организационно-методическим обеспечением деятельности медицинских организаций, послужили основанием для научного обоснования авторами настоящего исследования принятых организационных решений.
Закключение	Организационные решения, принятые в 2022 г., расширили возможности в получении ВМП для жителей Кемеровской области – Кузбасса за счет системного подхода к управлению сердечно-сосудистым риском. Рост выявляемости пациентов с высоким риском путем проведения дополнительных методов диагностики и широкого внедрения дистанционных форм медицинской помощи способствовал увеличению объему ВМП.
Ключевые слова	Управление риском • Болезни системы кровообращения • Сердечно-сосудистые заболевания • Высокотехнологичная медицинская помощь

Поступила в редакцию: 05.10.2023; поступила после доработки: 12.11.2023; принята к печати: 16.12.2023

ORGANIZATIONAL SOLUTIONS TO INCREASE THE AVAILABILITY OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE KEMEROVO REGION – KUZBASS

S.A. Makarov^{1,2}, I.A. Drushlyak¹, A.N. Popsujko¹, N.I. Milinevskij¹, A.V. Alekseenko², G.V. Artamonova¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash”, 6, Sosnovy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• We have conducted the analysis of work processes in medical organizations of the Kemerovo region – Kuzbass providing cardiovascular care in the period 2021–2022. The results revealed key issues regarding personnel and organizational and methodological support of their work, and management of patients with high cardiovascular risk. Moreover, we have analyzed the availability of medical care for patients with cardiovascular diseases in the Kemerovo region – Kuzbass.

Aim	To evaluate organizational solutions aimed to increase the availability of medical care for patients with cardiovascular diseases in the Kemerovo region – Kuzbass.
Methods	The study involved analytical, statistical and direct observation methods for the analysis. Statistical data from Federal statistical survey forms based on the Federal State Statistics Service Order No. 985 dated 12/27/2022 (dated 10/27/2023) “On approval of Federal statistical survey forms with instructions on how to fill them out for organizations by the Ministry of Health of the Russian Federation of federal statistical observation in healthcare” (Form № 30 (annual), all-Russian classifier of management documentation code 0609362, Form N 14 (annual), all-Russian classifier of management documentation code 0609348), database on the provision of medical care, other relevant data from the Federal State Statistics Service, statistical data of the Central Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period from 2019–2022, and the results of an expert assessments of specialized Federal centers were studied.
Results	In comparison with 2021, taking into account insufficient staffing of 59.5%, the number of cardiologists in the Kemerovo region decreased slightly. At the same time, there is a slight downward trend in the number of cardiologists with higher qualification, the percentage of doctors with higher qualification has decreased to 46.7% (of the total number of cardiologists). Regarding this profession, the availability of a doctor per 10,000 adults decreased by 10%, in 2022 the regional indicator was 19.8% lower than the national average, and 12% lower than the average for the Siberian Federal District. In the study period, some indicators displayed negative trends, indicating the presence of issues in medical organizations

in the Kemerovo region, namely: the number of surgeries for acquired heart diseases decreased by 13.8%. The number of coronary artery bypass grafting surgeries decreased by 9.3%, per 1 million people in the region, this indicator remains 14% lower than the national value. The number of surgical procedures for rhythm disorders per 1 million population also 1.3% lower than the national value. The problem areas identified in the course of this study related to staffing, management of patients with high cardiovascular risk, organizational and methodological support for the work processes in medical organizations, served as the basis for the justification of the made organizational decisions.

Conclusion

Organizational decisions taken in 2022 positively affected the availability of medical care for residents of the Kemerovo region – Kuzbass due to implementation of a systematic approach to cardiovascular risk management, with an emphasis on identifying patients at high-risk through additional diagnostic methods, the widespread introduction of remote medical care for the population and, as a result, an increase in the number of provided medical care procedures.

Keywords

Risk management • Diseases of the circulatory system • Cardiovascular diseases • Availability of medical care

Received: 05.10.2023; received in revised form: 12.11.2023; accepted: 16.12.2023

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь
БСК – болезни системы кровообращения ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

Введение

Современное состояние системы здравоохранения России характеризуется низким уровнем приверженности населения медицинским рекомендациям, что снижает доступность медицинской помощи и негативно отражается на уровне заболеваемости и качестве жизни населения [1–3]. По данным социологических опросов, только половина россиян с болезнями системы кровообращения (БСК) обращаются за медицинской помощью в государственные медицинские учреждения, 10% предпочитают частные организации, остальные занимаются самолечением [4–6].

БСК занимают ведущее место в структуре смертности и инвалидности населения нашей страны и наносят колоссальный экономический ущерб. Повышение качества лечения БСК и снижение экономического ущерба являются важнейшей задачей всей системы здравоохранения. Одним из инструментов достижения поставленных целей выступает повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), в том числе при БСК. В существующих исследованиях выявлены зависимости уровня смертности при ишемической болезни сердца от обеспеченности врачами первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). По мнению ряда исследователей, доступность специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи служит критерием эффективности всей системы здравоохранения и ПМСП в частности [7–12].

ВМП – наиболее эффективный вид медицинской помощи, приводящий к существенному и стойкому

улучшению состояния здоровья, качества жизни пациента, пользующийся высоким спросом у населения, но до настоящего времени наименее доступный [10]. В настоящее время особое внимание уделяется мерам повышения эффективности ПМСП. Проводится реорганизация структуры ПМСП за счет укрупнения и сокращения неэффективных организаций, расширяется охват диспансеризацией и диспансерным наблюдением. Считаем, что этого явно недостаточно. Для решения поставленных задач в сложившейся ситуации необходимо повышать эффективность на различных этапах оказания медицинской помощи [6, 13–15]. Требуется разработка более эффективных форм оказания ПМСП на региональном уровне [16–18]. В связи с этим научный и практический интерес представляет анализ критериев доступности специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи как показателей эффективности всей системы ПМСП.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность организационных решений повышения доступности высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе.

Материалы и методы

В настоящей работе применены аналитический, статистический и метод непосредственного наблюдения. В исследовании использованы статистические формы федерального статистического наблюдения, сведения баз данных по оказанию ВМП, данные Федеральной службы государственной ста-

истики, статистические материалы ФГБУ «ЦНИ-ИОИЗ» Минздрава России 2021–2022 гг., результаты экспертной оценки профильных центров ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. В основу интерпретации полученных результатов положены комплексный и системный подходы. База исследования – медицинские учреждения Кемеровской области – Кузбасса, в которых оказывают медицинскую помощь по профилям «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия». Исследуемый период – 2021–2022 гг.

Результаты

В настоящее время в Кемеровской области – Кузбассе функционирует трехуровневая система оказания медицинской помощи, основанная на принципе территориального планирования и демографических показателях. Она охватывает всех городских и сельских жителей региона. Сформированы маршруты пациентов (независимо от места проживания, пола и возраста) по различным профилям медицинской помощи: от ПМСП до ВМП.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь населению при БСК оказывается врачами-кардиологами в амбулаторных условиях. Данные, представленные в табл. 1, иллюстрируют незначительное увеличение в 2022 г. в сравнении с 2021 г. обращаемости за амбулаторно-поликлинической помощью по профилям «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия» на 0,8 и 0,2% соответственно.

Данные, представленные в табл. 1, иллюстрируют незначительное увеличение в 2022 г. обращаемости за амбулаторно-поликлинической помощью.

Численность врачей в медицинских учреждениях Кузбасса в 2022 г. в сравнении с предыдущим годом уменьшилась на 3,2% (на 275 чел.), средних медицинских работников – на 4,4% (на 867 чел.). Обеспеченность врачами в исследуемом периоде снизилась на 1%, составив 32,2 на 10 тыс. населения, что ниже

среднероссийского значения (2021 г. – 37,7). Обращает на себя внимание дефицит терапевтов, обеспеченность которыми в Кемеровской области сравнительно ниже по отношению к общероссийскому и федеральному уровням. Среди всех субъектов Сибирского федерального округа (СФО) Кемеровская область – Кузбасс характеризуется наиболее низким значением данного показателя (рис. 1).

В сравнении с 2021 г. произошло незначительное снижение численности врачей-кардиологов (для взрослых) на территории Кемеровской области – Кузбасса (2021 – 186 чел., 2022 – 184 чел.). Доля врачей, имеющих квалификационную категорию, и укомплектованность кардиологов в ПМСП снизились до 46,7 и 65,1% соответственно.

Положительная динамика отмечена по числу врачей – сердечно-сосудистых хирургов. В 2022 г. их укомплектованность выросла до 53,1%, обеспеченность на 10 тыс. населения – на 15,4%, однако региональный показатель на 16,7% ниже среднероссийского значения (2021 г. – 0,18) и на 11,8% ниже среднего значения по СФО (2021 г. – 0,17). Количество врачей – сердечно-сосудистых хирургов в амбулаторных подразделениях медицинских организаций без динамики (2021, 2022 гг. – 5 чел.), их укомплектованность увеличилась до 47,6%.

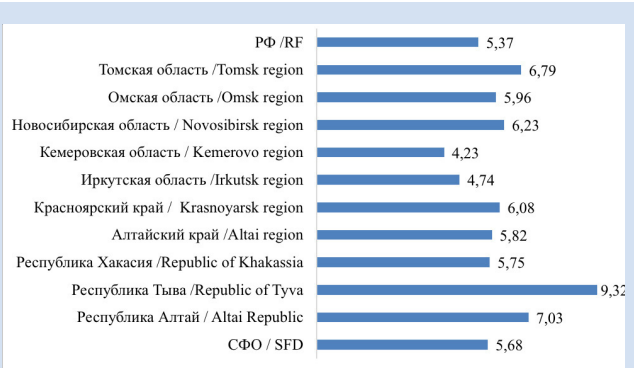


Рисунок 1. Обеспеченность терапевтами в 2022 г. (на 10 тыс. взрослого населения)

Figure 1. Availability of general practitioners in 2022 (per 10 thousand adults)

Note: RF – Russian Federation; SFD – Sibirlean Federal District.

Таблица 1. Показатели деятельности медицинских учреждений, в которых оказывают медицинскую помощь по профилям «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия»

Table 1. Performance indicators of medical organizations providing cardiovascular care

Показатель / Parameter	2021	2022	Δ2022–2021, %
Число кардиологических кабинетов / Number of cardiology offices	68	67	–1,5
Всего посещений к врачу-кардиологу, абс. / Total visits to a cardiologist, abs.:	238 513	240 317	0,8
в том числе по поводу заболеваний / Including for diseases	235 270	236 024	0,3
Среднее число посещений врача-кардиолога на одного жителя в год / Average number of cardiologist visits per resident per year	0,1	0,1	0,0
Всего посещений к врачу-сердечно-сосудистому хирургу, абс. / Total visits to a cardiovascular surgeon, abs.:	24 356	24 410	0,2
в том числе по поводу заболеваний / Including for diseases	24 356	24 410	0,2
Среднее число посещений врача-сердечно-сосудистого хирурга на одного жителя в год / Average number of visits to a cardiovascular surgeon per resident per year	0,01	0,01	0,0

Число врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике не менялось в 2021 и 2022 гг. (24 чел.), укомплектованность в 2022 г. составила 59,6%. Обеспеченность врачами данного профиля на 10 тыс. населения в области составила 0,09, что на 18,2% ниже среднероссийского показателя (2021 г. – 0,11) и на 10% ниже среднего значения по СФО (2021 г. – 0,10). Так, в регионе отмечен дефицит медицинских кадров по всем профилям оказания медицинской помощи пациентам с БСК (табл. 2).

На основании постановления правительства Кемеровской области – Кузбасса от 30.12.2022 № 917 «Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг.» в оказании высокотехнологичной медицинской помощи по профилям «кардиология» и «сердечно-сосудистая хи-

рургия» участвуют 7 учреждений различной формы собственности. Организационно это позволило создать единый замкнутый цикл оказания кардиологической помощи, позволяющий осуществлять бесшовное перемещение пациента с одного этапа на другой [19].

В 2022 г. в сравнении с 2021 г. отмечена положительная динамика обеспеченности населения койками: кардиологическими – на 17,5% (3,43 на 10 тыс. населения), кардиохирургическими – на 14,8% (0,31 на 10 тыс. населения), по сосудистой хирургии – на уровне 2021 г. (0,51 на 10 тыс. населения) (табл. 3).

На основании ранее опубликованных исследований можно выделить следующие проблемы в оказании медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» [20]:

– ежегодное сокращение потока пациентов на

Таблица 2. Показатели кадрового потенциала по профилям «кардиология», «сердечно-сосудистая хирургия» и «рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение» в Кемеровской области – Кузбассе
Table 2. Indicators of human resources potential in the fields of “cardiology”, “cardiovascular surgery” and “Imaging diagnostics and treatment” in the Kemerovo region – Kuzbass

Показатель / Parameter	Потребность в физических лицах / Need in physical persons		Фактическое число физических лиц / Actual number of physical persons		Профицит/дефицит физических лиц / Surplus/ deficit of physical persons	
	Всего / Total	В том числе стационар / Including in-patients	Всего / Total	В том числе стационар / Including in-patients	Всего / Total	В том числе стационар / Including in-patients
Врач-кардиолог / Cardiologist	258	167	184	114	–74	–53
Врач – сердечно-сосудистый хирург / Cardiovascular surgeon	59	48	38	33	–21	–15
Врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению / Specialist in imaging diagnostics and treatment	34	33	24	23	–10	–10

Таблица 3. Динамика коечного фонда медицинских учреждений, в которых оказывают медицинскую помощь по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», в 2021–2022 гг.
Table 3. Changes in the total number of hospital beds of medical organization providing cardiovascular care in 2021–2022

Медицинская организация / Medical organization	Количество кардиохирургических коек / Number of hospital beds (cardiac surgery patients)		Количество коек сосудистой хирургии / Number of hospital beds (vascular surgery patients)		Δ _{2022–2021} , %
	2021	2022	2021	2022	
Новокузнецкая ГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова / Novokuznetsk Municipal Clinical Hospital №1 named after G.P. Kurbatov	–	–	7	6	–/–14,3
Новокузнецкая ГКБ № 29 им. А.А. Луцка / Novokuznetsk Municipal clinical Hospital № 29 named after A.A. Lutsik	–	–	25	35	–/40,0
Кузбасская ОКБ им. С.В. Беляева / Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev	–	–	51	51	–/0,0
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний / Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases	70	80	50	42	14,3/–16,0
Итого по субъекту РФ / Total for the constituent entity of the Russia	70	80	133	134	14,3 / 0,8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

плановую реваскуляризацию миокарда (чрескожные коронарные вмешательства и аортокоронарное шунтирование (АКШ)), а также сохраняющуюся тенденцию снижения «открытых» операций по протезированию и репротезированию клапанов сердца; уменьшилось количество операций АКШ на 9,3%. При расчете на 1 млн населения в Кемеровской области показатель ниже общероссийского на 14%;

- число операций по коррекции приобретенных пороков сердца уменьшилось на 13,8%;

- количество операций при нарушениях ритма на 1 млн населения ниже общероссийского показателя на 1,3%;

- количество операций при коррекции тахикардий на 1 млн населения ниже общероссийского показателя на 16,5%;

- число операций на артериальной системе на 1 млн населения ниже общероссийского показателя на 25%;

- количество рентгенэндоваскулярных дилатаций со стентированием на 1 млн населения ниже общероссийского значения на 68%.

Согласно данным, представленным в региональной программе «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019–2025 годы», в Кемеровской области – Кузбассе в 2021–2022 гг. наблюдалось снижение объемов выполнения ВМП на 11%¹. Среди возможных причин можно назвать следующие организационные факторы:

- неэффективная работа амбулаторной службы (первичного звена и специализированной кардиологической службы), направленной на использование современных алгоритмов диагностики пациентов высокого риска и на профилактику острого коронарного синдрома;

- отсутствие эффективной работы первичного звена здравоохранения по выявлению пациентов с ишемической болезнью сердца и профилактической реваскуляризации (до развития инфаркта миокарда);

- снижение количества коронароангиографий на 1,5% (на 199 процедур) в 2022 г. по сравнению с 2021 г.;

- снижение количества пациентов, направляемых на ВМП с уровня ПМСП, низкая приверженность больных лечению.

Вышеназванные проблемы послужили основанием для разработки корректирующих управленческих решений по трем основным направлениям: совершенствование организационно-методической работы, улучшение процесса диагностики пациентов и оценки ее результатов, развитие системы управления группами с высоким сердечно-сосудистым риском (рис. 2).

Совершенствование организационно-методической работы

В 2022 г. образована единая организационно-методическая служба кардиологической помощи на базе ГБУЗ «КККД» и НИИ КПССЗ. Данная служба решает широкий спектр вопросов по организационно-методическому сопровождению региона в части оказания помощи при БСК во взаимодействии с НМИЦ, министерством здравоохранения Кузбасса и Министерством здравоохранения Российской Федерации. Данное организационное решение направлено на сглаживание кадрового дефицита, повышение уровня компетенций медицинского персонала, совершенствование подходов к организации отбора на оказание ВМП и ряд других ранее выявленных и рассмотренных проблем. В рамках исполнения плана мероприятий региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019–2024 годы» в 2022 г. единой организационно-методической службой организовано тестирование врачей-терапевтов, кардиологов, общей практики и фельдшеров по профилю «кардиология», силами НИИ КПССЗ ежемесячно проводятся научно-практические онлайн-школы «Клинические рекомендации: от теории к практике». Более тысячи кардиологов и терапевтов прошли автоматизированный контроль знания клинических рекомендаций.

Улучшение процесса диагностики пациентов и оценки ее результатов. Важную роль в оказании

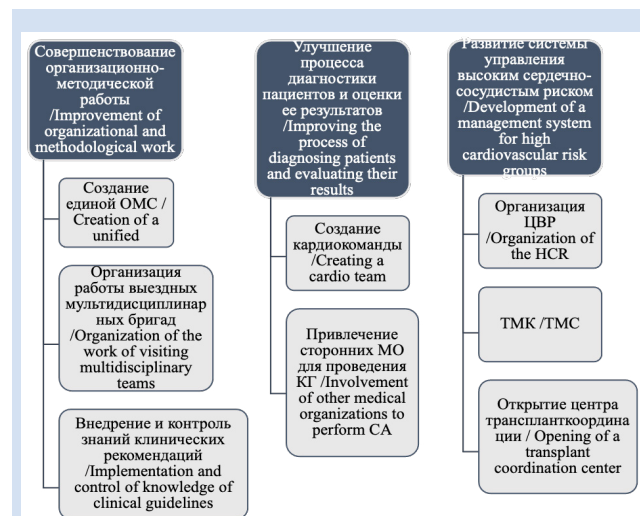


Рисунок 2. Направления организационных решений, обеспечивающих повышение эффективности медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе

Примечание: КАГ – коронароангиография; МО – медицинская организация; ОМС – организационно-методическая служба; ТМК – телемедицинские консультации; ЦВР – центры высокого риска.

Figure 2. Directions of organizational solutions aimed at improving efficiency of medical care for patients with cardiovascular diseases in the Kemerovo region – Kuzbass

Note: CA – coronary angiography; HCR – high-risk centers; TMC – telemedicine consultations; OMS – organizational and methodological service.

¹ Постановление правительства Кемеровской области – Кузбасса от 27.06.2019 N 384 (ред. от 31.05.2023) «Об утверждении региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019 – 2025 годы». Доступно: <https://docs.cntd.ru/document/553392489> (дата обращения 24.11.2023).

кардиологической помощи играет своевременная диагностика, в том числе плановая коронароангиография. В 2021 г. данное исследование проводилось только в трех медицинских учреждениях Кемеровской области, в 2022 г. – во всех семи. В целом увеличилось на 5% количество внутрисосудистых рентгенэндоваскулярных вмешательств. В НИИ КПССЗ создана группа экспертов cardio-team – «кардиокоманда», определяющая показания к хирургическому вмешательству у пациентов, которым выполнена коронароангиография. Ежегодно «кардиокоманда» рассматривает около 8 тыс. коронароангиографий, в 2021 г. отобрано на АКШ 512 (6,4%) пациентов, в 2022 г. – 436 (5,8%) пациентов, на чрескожное коронарное вмешательство – 1 012 (12,7%) и 958 (12,6%) больных соответственно.

Развитие системы управления высоким сердечно-сосудистым риском. Сформировано 14 центров высокого риска на амбулаторном этапе. Работа данных центров осуществляется на базе ПО 1С: «КардиоМониторинг», включают пациентов с ИБС, показанием для коронароангиографии, со стенозами брахицефальных артерий более 60%, с пороками сердца (врожденными и приобретенными), с хронической сердечной недостаточностью и показанием для трансплантации сердца. В 2022 г. отмечена положительная динамика относительно 2021 г. диагностических исследований для групп высокого сердечно-сосудистого риска: частота выполнения ЭКГ-исследований на 1 жителя в год увеличилась на 3%, стресс-ЭКГ – на 53,8%, ЭхоКГ – на 6,3%, ультразвукового исследования сосудов – на 31%, компьютерной томографии сердца и коронарных сосудов – на 35,3%, магнитно-резонансной томографии сердца – на 77%, сосудов – на 37%.

В ГБУЗ «КККД» создан консультационно-диспансионный центр, в работу которого входит обеспечение населения Кузбасса квалифицированной консультативно-диагностической помощью посредством проведения телемедицинских консультаций по кардиологии, неврологии, нейрохирургии и сердечно-сосудистой хирургии (приказ министерства здравоохранения Кузбасса от 13.09.2022 № 1356 «Об организации работы в региональной телемедицинской системе»). В 2022 г. в 100% медицинских учреждений области осуществлялись телемедицинские консультации.

В 2022 г. открыт центр транспланткоординации на юге Кузбасса для развития системы управления пациентами высокого сердечно-сосудистого риска [11, 21], что активизировало донорскую активность в регионе. Кемерово – единственный город в России с населением менее 1 млн чел., в котором выполняется трансплантация сердца.

Для оценки организационных решений, направленных на повышение доступности ВМП при БСК, использовано 11 критериев, разделенных на 3 группы: доступность ВМП (3 критерия), доступность диагностических исследований для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (6 критериев) и результаты организационно-методической деятельности (2 критерия). Очевидна позитивная динамика большинства (за исключением АКШ) выбранных критериев в 2022 г. относительно 2021 г. (табл. 4). Отрицательная динамика по АКШ может быть обусловлена ориентацией на малоинвазивную хирургию, что нашло отражение в увеличении объемов чрескожных коронарных вмешательств.

Обсуждение

Оценка организации оказания помощи пациентам с БСК представляет собой сложную многокомпонентную систему, ключевые инструменты которой различаются в разных регионах страны. Несмотря на дефицит публикаций отечественных и зарубежных авторов по данной проблеме, встречаются исследования, в которых поднимаются аналогичные вопросы. Так, Т.Д. Румянцевой с соавт. проанализирована деятельность Республиканского кардиологического диспансера с целью обоснования направлений медико-организационного совершенствования оказания медицинских услуг пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в республике Саха (Якутия). Среди них названы: повышение информированности населения о признаках проявления различных сердечно-сосудистых событий с сокращением времени обращения пациентов за медицинской помощью посредством работы со средствами массовой информации, школ пациентов; усиление первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца с пропагандой немедикаментозного и медикаментозного лечения факторов риска; широкое внедрение теле-ЭКГ-консультаций, телемедицинских консультаций; совершенствование материально-технической базы РКД с внедрением эффективных методик интенсивной терапии пациентов. Предложенные направления отчасти созвучны организационным решениям для повышения доступности кардиологической помощи пациентам Кемеровской области – Кузбасса. Вместе с тем теоретическая и практическая новизна настоящей работы состоит в оценке влияния принятых решений на доступность ВМП [22]. В исследовании Н.С. Шуленина на основе анализа федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» представлена характеристика особенностей организации системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-со-

Таблица 4. Критерии оценки организационных решений для повышения доступности высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе**Table 4.** Indicators for assessing the effectiveness of organizational solutions to increase the availability of medical care for patients with cardiovascular diseases in the Kemerovo Oblast – Kuzbass

Показатель / Indication	Формула расчета / Calculation formula	Источник / Source	2021	2022	Δ2022–2021, %
1. Доступность высокотехнологичной медицинской помощи / Availability of medical care					
1.1. ЧКВ-технологии / PCI-techniques	Количество проведенных ЧКВ в отчетном периоде / Number of PCI performed in the reporting period	Отчет главного кардиолога / Chief Cardiologist's Report	5 648	5 667	+19
1.2. АКШ-технологии \ CABG-techniques	Количество проведенных АКШ в отчетном периоде / Number of CABG performed in the reporting period	Отчет главного кардиолога / Chief Cardiologist's Report	491	445	–46
1.3. Количество проведенных трансплантаций сердца / Number of heart transplants performed	Количество проведенных трансплантаций / Number of transplants performed	Отчет главного кардиолога / Chief Cardiologist's Report	3	11	+8
2. Доступность диагностических исследований для пациентов высокого сердечно сосудистого риска / Accessibility of diagnostic tests for patients at high cardiovascular risk					
Вид исследования / Type of study	Количество проведенных диагностических процедур в отчетном периоде / Number of diagnostic procedures performed in the reporting period	Форма 30 / Form 30			
2.1. Стресс-эхокардиография / Stress echocardiography			111	198	+87
2.2. Ультразвуковые исследования сосудов / Vascular ultrasound examinations			144 024	186 020	+41 996
2.3. Компьютерная томография сердца и коронарных сосудов / Computed tomography of the heart and coronary vessels			901	1 173	+272
2.4. Магнитно-резонансная томография сердца / Magnetic resonance imaging of the heart			91	160	+69
2.5. Магнитно-резонансная томография сосудов / Magnetic resonance imaging of blood vessels			919	1 241	+322
2.6. КАГ / CAG			8 028	8 869	+841
3. Результаты организационно-методической деятельности / Results of organizational and methodological work					
3.1. Организация ТМК / Organization of TMC	Число проведенных ТМК / Number of TMC conducted	Отчет главного кардиолога / Chief Cardiologist's Report	68	308	+240
3.2. Вовлеченность персонала в оценку знаний клинических рекомендаций / Involvement of staff in assessing knowledge of clinical guidelines	Количество врачей, подлежащих оценке / количество врачей, прошедших оценку * 100% / Number of doctors to be evaluated / number of doctors evaluated * 100%	Отчет главного кардиолога / Chief Cardiologist's Report	не оценивается / not assessed	89,0	89,0

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; КАГ – коронароангиография; ТМК – телемедицинские консультации; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: CABG – coronary artery bypass surgery; CAG – coronary angiography; PCI – percutaneous coronary intervention; TMC – telemedicine consultations.

судистой патологией в Российской Федерации в 2020 г. Автором отмечено, что из всего комплекса мероприятий данного проекта наиболее высокий процент реализации определен по направлению работы с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – 87,4%, наиболее низкий – для мероприятий по развитию структуры специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи – 75,0% [23]. В работе М.Г. Глезер и коллег показаны результаты социологического исследования, направленного на оценку изменения ситуации с качеством и доступностью медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях в РФ, в 2020–2021 гг. Так, 37% опрошенных не увидели улучшений в системе медицинской помощи либо затруднились с ответом. На проблему доступности диагностики указали 24%, недоступности льготных лекарств – 17%. У 24% респондентов возникали трудности с получением специализированной кардиологической помощи в поликлинике [24]. Одним из организационных решений, предложенных авторами настоящего исследования, является создание «кардиокоманды». Подобный подход применяется в том числе в ряде зарубежных стран. Так, Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании разработал клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью с участием междисциплинарных команд, в том числе с привлечением первичного звена здравоохранения [25]. Литературные данные свидетельствуют, с одной стороны, об отсутствии доказательной базы в оценке ее эффективности, с другой, указывают на ее присутствие в рекомендациях класса I как в американских, так и в европейских руководствах с уровнем доказательности C [26].

Несомненно, ведущее значение в отборе на ВМП имеет эффективная организация амбулаторной помощи, качество которой, несмотря на многолетние усилия, остается неудовлетворительным во всем мире [15]. Не отвечает современным требованиям действующих клинических рекомендаций организация медицинской помощи для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [16, 17].

В многочисленных исследованиях определено, что доступность кардиологической помощи можно оценить по двум ключевым показателям: кадровому ресурсу и охвату кардиохирургическими вмешательствами [1, 2]. Анализ показывает, что в медицинских учреждениях Кемеровской области – Кузбасса сохраняется кадровый дефицит врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам с БСК. Результаты исследований свидетельствуют, что среди широкого спектра факторов, влияющих на смертность от БСК,

важную роль играет обеспеченность населения специалистами и доступность квалифицированной специализированной медицинской помощи. Прогностическая значимость визита к специалисту убедительно продемонстрирована для пациентов с хроническими заболеваниями (ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной болезнью легких или бронхиальной астмой), живущих в сельских районах. Посещение специалиста, по сравнению с одним или несколькими визитами к врачу ПМСП, было ассоциировано со снижением частоты потенциально предотвратимых госпитализаций на 15,9% и смерти на 16,6% [3, 5].

Необходимо отметить, что в учреждениях регионального подчинения оказывают ВМП, в основном связанную с реваскуляризацией сосудов при остром коронарном синдроме, в то же время в НИИ КПССЗ проводят весь спектр операций на сердце и крупных сосудах. Это дает основание называть учреждение ведущим в оказании ВМП населению Кемеровской области – Кузбасса с БСК. Результаты нашего исследования, как и работ других отечественных авторов, показали, что в Кемеровской области – Кузбассе основную роль в оказании ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» играет данное федеральное учреждение, на которое приходится более 70% всего объема ВМП, а среди наиболее сложных и требующих особой компетенции операций – 100% [9, 10].

В настоящем исследовании показан положительный эффект от проведенных организационных решений в части повышения доступности диагностических исследований. Существует мнение, что для пациентов в группе наблюдения у кардиолога установлена более высокая частота назначения диагностического обследования, включая стресс-тесты, эхокардиографическое исследование, а также основных классов сердечно-сосудистых препаратов и коронарной реваскуляризации [6, 13, 14].

По данным литературы известно, что обеспеченность населения региона операциями по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» влияет как на заболеваемость и смертность от БСК, так и продолжительность жизни [7]. Объем оперативного лечения БСК в Кемеровской области – Кузбассе существенно уступает средним российским и европейским показателям. В таких условиях возрастают роль мероприятий, повышающих доступность ВМП, и значение НИИ КПССЗ, специалисты которого способны своевременно и в полном объеме предоставлять жителям данного региона ВМП. Однако наряду с этим необходимо расширять количество государственных и частных медицинских учреждений, направленных на оказание помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, посредством телемедицинских консультаций, центров высокого риска и иных ор-

ганизационных форм взаимодействия. Это должно способствовать повышению доступности ВМП и сохранению здоровья граждан, а в дальнейшем отразится на важнейших медико-демографических показателях.

Предложенная министерством здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса схема создания системы центров высокого сердечно-сосудистого риска для повышения доступности ВМП представляется вполне оправданным стратегическим курсом в соответствии с требованием времени [17, 27].

Заключение

Организационные решения, принятые в 2022 г., расширили возможности в получении ВМП для жителей Кемеровской области – Кузбасса за счет системного подхода к управлению сердечно-сосудистым риском. Повышение выявляемости пациентов высокого риска путем проведения дополнительных методов диагностики и широкого внедрения дистанционных форм медицинской помощи способствовало увеличению объема ВМП.

Конфликт интересов

С.А. Макаров входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». И.А. Друшляк заявляет об

отсутствии конфликта интересов. А.Н. Попсуйко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.И. Милиневский заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Алексеенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Артамонова является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Друшляк Ирина Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-4023-5422

Попсуйко Артем Николаевич, кандидат философских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, специалист отдела качества федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

Милиневский Николай Игоревич, врач, ответственный за радиационную безопасность, федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-002-7462-8349

Алексеенко Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук заведующий организационно-методическим

Author Information Form

Makarov Sergey A., PhD, Head of the Laboratory of Management Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care in Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Drushlyak Irina A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-4023-5422

Popsuyko Artem N., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Management Technologies Modeling, Department of Medical Care Optimization in Cardiovascular Diseases, Specialist at the Quality Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

Milinevskij Nikolay I., Radiation Safety Specialist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-002-7462-8349

Alekseenko Alexey V., PhD, Head of the Department of Organizational and Methodological Support, State Budgetary

отделом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», главный областной специалист-кардиолог, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8866-886X

Артамонова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary named after Academician L.S. Barbarash”, Chief Regional Cardiologist, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8866-886X

Artamonova Galina V., PhD, Professor, Deputy Director for Science, Head of the Department of Medical Care Optimization in Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Вклад авторов в статью

МСА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДИА – анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАН – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МНИ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ААВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АГВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MSA – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DIA – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAN – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MNI – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AAV – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AGV – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Timmis A., Townsend N., Gale C.P., Torbica A., Lettino M., Petersen S.E. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. European Heart Journal. 2020; 41(1):12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.

2. Медведева Е.А. Анализ оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации в сравнении с практикой Европы и США. Кардиология. 2021; 61(3):105–114. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1179

3. Виллеваальде С.В., Звартау Н.Э., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Неплюева Г.А., Зайцев В.В., Авдоница Н.Г., Федоренко А.А., Ендубаева Г.В., Ерастов А.М., Карлина В.А., Панарина С.А., Соловьев А.Е., Павлюк Е.И., Дубинина М.В., Медведева Е.А., Шляхто Е.В. Ассоциации показателей обеспеченности квалифицированными кадрами и исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (S4):62–70. doi:10.15829/1560-4071-2020-4236

4. Basu S, Berkowitz S.A, Phillips R.L. Association of primary care physician supply with population mortality in the United States, 2005–2015. JAMA Internal Medicine. 2019; 179(4):506–14. doi:10.1001/jamainternmed.2018.7624.

5. Johnston K.J., Wen H., Joynt Maddox K.E. Lack of access to specialists associated with mortality and preventable hospitalizations of rural medicare beneficiaries. Health Aff (Millwood). 2019; 38(12):1993–2002. doi:10.1377/hlthaff.2019.00838.

6. Czarnecki A, Wang J.T., Tu J.V. The role of primary care physician and cardiologist follow-up for low-risk patients with chest pain after emergency department assessment. American Heart Journal. 2014; 168(3):289–95. doi:10.1016/j.ahj.2014.05.016.

7. Глухова Г. А. Комплексная оценка высокотехнологичной медицинской помощи и пути ее совершенствования на примере ФГУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России. автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2011.

8. Перхов В. И. Обеспечение населения Российской Федерации высокотехнологичными видами медицинской помощи: история, действительность, перспективы. Менеджер здравоохранения. 2007; 9:37–43.

9. Перхов В.И., Набережная И.Б., Корхмазов В.Т. Квадрилемма высокотехнологичной медицинской помощи: научно-технический прогресс, финансирование, качество и пандемия COVID-19. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023; 1: 643–667. doi:10.24412/2312-2935-2023-1-643-667

10. Айламазян Э. К., Зайнулина М. С., Еремеева Д. Р. Проблемы высокотехнологичной медицинской помощи в федеральных учреждениях Северо-Западного федерального округа и г. Санкт-Петербурга. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61(3): 3–6.

11. Голухова Е.З., Семёнов В.Ю. Милюевская, Е.Б. Прирешников В.В. Обеспеченность высокотехнологичной

медицинской помощью по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» жителей субъектов российской федерации в 2021 году. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023; 12 (2): 77-87. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-2-77-87.

12. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2021 год. Эндоваскулярная хирургия. 2022; 9 (Специальный выпуск):5–254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S-5-S254.

13. Czarnecki A., Chong A, Lee D.S., Association between physician follow-up and outcomes of care after chest pain assessment in high-risk patients. *Circulation*. 2013;127(13):1386-94. doi:10.1161/circulationaha.112.000737.

14. Kulkarni V.T, Ross J.S., Wang Y. Regional density of cardiologists and rates of mortality for acute myocardial infarction and heart failure. *Circulation*. 2013;6(3):352-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000214.

15. Levine D.M., Linder J.A., Landon B.E. The Quality of Outpatient Care Delivered to Adults in the United States, 2002 to 2013. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1778-90. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6217.

16. Фомин И.В., Крайем Н., Поляков Д.С. Понятие стабильности течения ХСН — приемлемо ли оно для российской практики? *Кардиология*. 2018;58(3S):55-63. doi:10.18087/cardio.2356.

17. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллеваальде С.В. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.

18. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring: The definition of quality and approaches to its assessment. Ann Arbor, Mich.: Health Administration Press; 1980.

19. Макаров С.А. Территория сердца (история становления и развития Кузбасского кардиоцентра). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (3): 8-19. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-8-19.

20. Итоги деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) за 2022 год. Комплекс-

ные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023; 2 (12): 4-210.

21. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллеваальде С.В. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):10-18. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.

22. Румянцева Т.Д., Хомподоева М.В., Хомподоева Д.П. О работе республиканского кардиологического диспансера. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;12-2 (102):189-192. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.070

23. Шуленгин Н.С. Характеристика современных демографических тенденций и нормативно-правового регулирования здравоохранения. *Известия Российской военно-медицинской академии* 2020; 39 (4S): 244-246.

24. Глезер М.Г., Полярная Н.Г., Фомина Т.А., Власов Я.В., Бабкова Н.В. Оценка качества и доступности медицинской помощи пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. результаты социологического исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22 (4): 43-56. doi:10.15829/1728-8800-2023-3534.

25. Steiner B., Neumann A., Pelz Y., Ski C.F., Hill L., Thompson D.R., Fitzsimons D., Dixon L.J., Brandts J., Verket M., Schütt K., Eurlings C.G., Boyne J., Gingele A.J., De Maesschalck L., Murphy M., Furtado da Luz E., Barrett M., Windle K., Hoedemakers T., Helms T.M., Brunner-La Rocca H.P., Zippel-Schultz B. Challenges in heart failure care in four European countries: a comparative study. *Eur J Public Health*. 2023;33(3):448-454. doi: 10.1093/eurpub/ckad059

26. Holmes D.R., Mack M. The truly functional heart team: the devil is in the details. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):1-2 doi: 10.1161/JAHA.120.016306.

27. Сура М.В., Везикова Н.Н., Глезер М.Г., Ефремушкина А.А., Золотовская И.А., Иваненко, С.А. Макаров, А.А. Некрасов, Е.С. Тимошенко, Е.В. Филиппов, М.С. Черепянский В.В. Реализация программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении, в субъектах Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2022; 44 (2): 34-45. doi: 10.17116/medtech20224402134

REFERENCES

1. Timmis A., Townsend N., Gale C.P., Torbica A., Lettino M., Petersen S.E. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020; 41(1):12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.

2. Medvedeva E.A. Analysis of care for patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation in comparison with the practice of Europe and the USA. *Cardiology*. 2021; 61(3):105-114. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1179 (In Russian)

3. Villevalde S.V., Zvartau N.E., Yakovlev A.N., Solov'eva A.E., Neplyueva G.A., Zaitsev V.V., Avdonina N.G., Fedorenko A.A., Yendubaeva G.V., Erastov A.M., Karlina V.A., Panarina S.A., Soloviev A.E., Pavlyuk E.I., Dubinina M.V., Medvedeva E.A., Shlyakhto E.V. Association of medical staffing and outcomes in cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Journal*. 2020; 25 (S4):62-70. doi:10.15829/1560-4071-2020-4236 (In Russian)

4. Basu S, Berkowitz S.A, Phillips R.L. Association of primary care physician supply with population mortality in the United States, 2005-2015. *JAMA Internal Medicine*. 2019; 179(4):506-14. doi:10.1001/jamainternmed.2018.7624.

5. Johnston K.J., Wen H., Joynt Maddox K.E. Lack of access to specialists associated with mortality and preventable hospitalizations of rural medicare beneficiaries. *Health Aff (Millwood)*. 2019; 38(12):1993-2002. doi:10.1377/

hlthaff.2019.00838.

6. Czarnecki A, Wang J.T., Tu J.V. The role of primary care physician and cardiologist follow-up for low-risk patients with chest pain after emergency department assessment. *American Heart Journal*. 2014; 168(3):289-95. doi:10.1016/j.ahj.2014.05.016.

7. Glukhova G. A. Complex assessment of high-tech medical care and ways of its improvement example of FSU N. I. Pirogov NMHC of the Ministry of Health and Social Development of Russia. [dissertation] Moscow; 2011 (In Russian)

8. Perkhov V. I. Provision of the population of the Russian Federation with high-tech types of medical care: history, reality, prospects. *Health care manager*. 2007; 9:37–43. (In Russian)

9. Perkhov V.I., Naberezhnaya I.B., Korhmazov V.T. Quadrilemma of high-tech medical care: scientific and technological progress, financing, quality and pandemic COVID-19. *Modern Problems of Public Health and Medical Statistics*. 2023; 1: 643-667. doi 10.24412/2312-2935-2023-1-643-667 (In Russian)

10. Ailamazyan E. K., Zainulina M. S., Ereemeeva D. R. Problems of high-tech medical care in federal institutions of the North-West Federal District and St. Petersburg. *Journal of Obstetrics and Female Diseases*. 2012; 61(3): 3-6. (In Russian)

11. Golukhova E.Z., Semyonov V.Y. Milievskaya, E.B.

Pryanishnikov V.V. Provision of high-tech medical care in the profile "cardiovascular surgery" to the residents of the subjects of the Russian Federation in 2021. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023; 12 (2): 77-87. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-2-77-87. (In Russian)

12. Alekian B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnostics and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation - 2021. *Endovascular Surgery*. 2022; 9(S):5–254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S-S 5-S254. (In Russian)

13. Czarnecki A., Chong A, Lee D.S., Association between physician follow-up and outcomes of care after chest pain assessment in high-risk patients. *Circulation*. 2013;127(13):1386-94. doi:10.1161/circulationaha.112.000737.

14. Kulkarni V.T, Ross J.S., Wang Y. Regional density of cardiologists and rates of mortality for acute myocardial infarction and heart failure. *Circulation*. 2013;6(3):352-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000214.

15. Levine D.M., Linder J.A., Landon B.E. The Quality of Outpatient Care Delivered to Adults in the United States, 2002 to 2013. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1778-90. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6217.

16. Fomin I.V., Kraiem N., Polyakov D.S. The concept of stability of the course of CHS - is it acceptable for Russian practice? *Cardiology*. 2018;58(3S):55-63. doi:10.18087/cardio.2356. (In Russian)

17. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V. System of cardiovascular risk management: prerequisites for creation, principles of organization, target groups. *Russian Cardiology Journal*. 2019;24(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82. (In Russian)

18. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring: The definition of quality and approaches to its assessment. Ann Arbor, Mich.: Health Administration Press; 1980.

19. Makarov S.A. Territory of the heart (history of formation and development of the Kuzbass Cardiac Center). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(3):8-19. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-8-19 (In Russian)

20. Results of activities of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases" (NII KPSSZ) for 2022. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023; 2 (12): 4-210 (In

Russian)

21. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V. Realized models and elements of organization of medical care for patients with heart failure in the regions of the Russian Federation: prospects of transformation into regional systems of cardiovascular risk management. *Russian Cardiology Journal*. 2020;25(4):10-18. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792. (In Russian)

22. Rummyantseva T.D., Khompodoeva M.V., Khompodoeva D.P. On the work of the republican cardiologic dispensary. *International research journal*. 2020;12-2 (102):189-192. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.070 (In Russian)

23. Shulenin N.S. Characteristics of modern demographic trends and normative-legal regulation of health care. *Izvestiya Rossiyskoy militarno-meditsinskoy akademii*. 2020; 39 (4S): 244-246. (In Russian)

24. Gleser M.G., Polyarnaya N.G., Fomina T.A., Vlasov Y.V., Babkova N.V. Assessment of quality and availability of medical care by patients with cardiovascular diseases. results of sociological study. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2023; 22 (4): 43-56. doi:10.15829/1728-8800-2023-3534. (In Russian)

25. Steiner B., Neumann A., Pelz Y., Ski C.F., Hill L., Thompson D.R., Fitzsimons D., Dixon L.J., Brandts J., Verket M., Schütt K., Eurlings C.G., Boyne J., Gingele A.J., De Maesschalck L., Murphy M., Furtado da Luz E., Barrett M., Windle K., Hoedemakers T., Helms T.M., Brunner-La Rocca H.P., Zippel-Schultz B. Challenges in heart failure care in four European countries: a comparative study. *Eur J Public Health*. 2023;33(3):448-454. doi: 10.1093/eurpub/ckad059

26. Holmes D.R., Mack M. The truly functional heart team: the devil is in the details. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):1-2 doi: 10.1161/JAHA.120.016306.

27. Sura M.V., Vezikova N.N., Glaser M.G., Efremushkina A.A., Zolotovskaya I.A., Ivanenko, S.A. Makarov, A.A. Nekrasov, E.S. Timoshchenko, E.V. Filippov, M.S. Cherepyansky V.V. Realization of the program of prevention of cardiovascular diseases and cardiovascular complications in high-risk patients on dispensary observation in the subjects of the Russian Federation. *Medical technologies. Evaluation and selection*. 2022; 44 (2): 34-45. doi: 10.17116/medtech20224402134

Для цитирования: Макаров С.А., Друшляк И.А., Попсуйко А.Н., Милиневский Н.И., Алексеенко А.В., Артамонова Г.В. Организационные решения повышения доступности медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4S): 141-153. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-141-153

To cite: Makarov S.A., Drushlyak I.A., Popsujko A.N., Milinevskij N.I., Alekseenko A.V., Artamonova G.V. Organizational solutions to increase the availability of medical care to patients with cardiovascular diseases in the Kemerovo region – Kuzbass. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S): 141-153. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-141-153



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-154-161

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

О.Б. Карпова¹, А.А. Загоруйченко¹, Е.Ю. Башкуева²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово поле, 12-1, Москва, Российская Федерация, 105064; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Бурятский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Сахьяновой, 8, Улан-Удэ, Российская Федерация, 670047

Основные положения

• Показан рост смертности сельского населения в Сибирском федеральном округе и Российской Федерации в целом за последние годы, что потребовало отдельного изучения причин данной ситуации. Необходимы новые управленческие решения в рамках необходимости совершенствования резервного потенциала ресурсного обеспечения системы здравоохранения в новых условиях – пандемии COVID-19.

Актуальность

В современных условиях основные стратегические цели включают увеличение ожидаемой продолжительности жизни, снижение показателей смертности населения страны и улучшение медико-демографических показателей. Особенно актуальной данная задача становится в сельской местности.

Цель

Анализ динамики показателей общественного здоровья сельского населения в условиях пандемии COVID-19 на примере Сибирского федерального округа.

Материалы и методы

Методы исследования – статистический, сравнительного анализа, изучения и обобщения опыта. Для анализа информационной составляющей выбраны статистические сборники и материалы Минздрава России, Росстата, Сибирского федерального округа.

Результаты

Анализ демографических показателей в Сибирском федеральном округе за период с 2018 по 2021 г. показал более высокие показатели смертности по сравнению со среднероссийским показателем, особенно в Алтайском крае (в 1,2 раза выше). В 2020 г. по сравнению с 2019 г. общая заболеваемость в селе как в РФ в целом, так и СФО снизилась практически для всех классов болезней (болезни органов дыхания –2,4%, болезни органов пищеварения –13,4%, болезни системы кровообращения –5,3%, инфекционные и паразитарные болезни –11,8%, злокачественные образования –5,3%, травмы и отравления –5,2%), при этом наблюдалась тенденция роста показателя в 2021 г. в округе на 14% выше, чем по РФ. Приведены значения показателя заболеваемости сельского населения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и ожидаемой продолжительности жизни при рождении, при этом следует отметить, что, хотя уровень заболеваемости COVID-19 в 2021 г. в Омской области был ниже среднероссийского значения, смертность от этого заболевания самая высокая в СФО и превысила среднероссийский уровень в 1,4 раза. Для оценки доступности медицинской помощи в сельских районах округа проанализированы показатели обеспеченности медицинским персоналом и коечным фондом, которые показали стойкую тенденцию снижению.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют определить новые стратегические направления и инициативы для разработки управленческих решений по совершенствованию резервного потенциала ресурсного обеспечения системы здравоохранения как на федеральном, так и региональном уровнях.

Ключевые слова

Сельское население • Общественное здоровье и здравоохранение • Медико-демографическая ситуация • Смертность • Общая заболеваемость • Ресурсное обеспечение • Сибирский федеральный округ

Поступила в редакцию: 04.08.2023; поступила после доработки: 11.09.2023; принята к печати: 05.10.2023

Для корреспонденции: Елена Юрьевна Башкуева, frombear@mail.ru; адрес ул. Сахьяновой, 8, Улан-Удэ, Российская Федерация, 670047

Corresponding author: Elena Yu. Bashkueva, frombear@mail.ru; address: st. Sakhyanova, d. 8, Ulan-Ude, Russian Federation, 670047

DYNAMIC CHANGES IN HEALTH INDICATORS OF THE POPULATION OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

O. B. Karpova¹, A. A. Zagoruychenko¹, E. Yu. Bashkueva²

¹ Federal Scientific State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», 12-1, Vorontsovo Pole St., Moscow, Russian Federation, 105064; ² Buryat Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8, Sakhyanovoy St., Ulan-Ude, Russian Federation, 670047

Highlights

- The results of the study revealed a recent increase in the mortality of the rural population in the Siberian Federal District, and in Russia in general, which required a separate study to identify its causes. Thus, new management solutions should be developed to improve the resource capacity of the healthcare system in the context of the COVID-19 pandemic.

Background

Currently, the main strategic goals include increasing life expectancy, reducing mortality rates of the country's population and improving medical and demographic indicators. This task is becoming especially relevant in rural areas.

Aim

To analyze changes in public health indicators of the rural population in the context of the COVID-19 pandemic using the Siberian Federal District data.

Methods

The research methods that were used in this study are as follows: statistical and comparative analysis, and generalization on the basis of prior experience. For the analysis the statistical data and reports from the Ministry of Health of Russia, Federal State Statistics Service, and the Siberian Federal District were selected.

Results

The analysis of demographic indicators in the Siberian Federal District for the period from 2018 to 2021 showed higher mortality rates compared to the national average, especially in the Altai Territory (1.2 times higher). In 2020 the overall incidence in rural areas both in the Russian Federation as a whole and in the Siberian Federal District decreased for almost all types of diseases (respiratory diseases –2.4%, digestive diseases –13.4%, diseases of the circulatory system –5.3%, infectious and parasitic diseases –11.8%, malignancies –5.3%, injuries and poisoning –5.2%) compared to 2019, whereas there was a growth of the indicator in 2021 in the district being 14% higher than in the Russian Federation. The incidence rate of new coronavirus infection (COVID-19) and life expectancy at birth in the rural population are given, but it should be noted that although the incidence rate of COVID-19 in 2021 in the Omsk region was lower than the national average, mortality from this disease remains the highest in the Siberian Federal District and it exceeded the national average by 1.4 times. To assess the availability of medical care in rural areas, the indicators of the availability of medical personnel and hospital beds were analyzed, showing a steady downward trend.

Conclusion

The results of this study make it possible to identify new directions and initiatives for the development of management strategies to improve the resource capacity of the healthcare system at the federal and regional levels.

Keywords

Rural population • Public health and healthcare • Medical and demographic situation • Mortality • General morbidity • Resource provision • Siberian Federal District

Received: 04.08.2023; received in revised form: 11.09.2023; accepted: 05.10.2023

Список сокращений

СФО – Сибирский федеральный округ COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

Введение

В современных условиях основные стратегические цели включают увеличение ожидаемой продолжительности жизни, снижение показателей смертности жителей от различных заболеваний в

стране и совершенствование медико-демографических показателей, что особенно актуально в сельской местности [1–7]. За последние годы наблюдается резкое снижение численности населения России, в частности в субъектах, расположенных на

севере, медико-демографическая ситуация в которых определяется естественной убылью населения, значительным миграционным оттоком и демографическим старением населения районов [7–15].

Цель настоящего исследования – анализ динамики показателей общественного здоровья сельского населения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на примере Сибирского федерального округа (СФО).

Материалы и методы

Методы – статистический, сравнительного анализа, изучения и обобщения опыта. Для проведения анализа информационной составляющей выбраны статистические сборники и материалы Минздрава России¹, Росстата², Сибирского федерального округа³, нормативно-правовая база, литературные источники. Обработка статистических данных осуществлена на основе программных пакетов SPSS Statistics (SPSS, Inc., США) и Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результаты

Для анализа выбран Сибирский федеральный округ, численность населения в 2020 г. в котором составила 17,1 млн человек: доля городского населения – 74,3%, доля сельского населения – 25,7%. При этом за анализируемый период результаты исследования показали, что общая заболеваемость сельского населения РФ в 2018–2021 гг. выросла на 0,9%, составив в 2021 г. 124 491 на 100 000 населения. Для СФО общая заболеваемость сельского населения в 2021 г. была выше среднероссийской на 14%, составив 142 574 на 100 000 населения. В 2020 г. по сравнению с 2019 г. общая заболеваемость как в РФ в целом, так и в СФО снизилась практически для всех классов болезней (болезни органов дыхания –2,4%, болезни органов пищеварения –13,4%, болезни системы кровообращения –5,3%, инфекционные и паразитарные болезни –11,8%, злокачественные образования –5,3%, травмы и отравления –5,2%). Снижение показателя общей заболеваемости отмечено во всех регионах СФО, за исключением Республики Алтай (рост 14,2%), Иркутской и Кемеровской областей и Красноярского края (рост 20,8, 3,7 и 2,6% соответственно) (рис. 1).

В 2021 г. во всех регионах СФО, как и в РФ в целом, показатель общей заболеваемости вырос. Рост заболеваемости в 2021 г. по сравнению с 2020 г. для РФ составил 5,5%, для СФО – 7,3%. Самый высокий рост показателя общей заболеваемости отмечен в Иркутской области, Красноярском и Алтайском краях (на 9,7, 9,1 и 11,7% соответственно). Аналогичную картину можно наблюдать при анализе первичной заболеваемости. В этой категории

также отмечено снижение значения показателя заболеваемости в 2020 г. с 6,6% для СФО в целом до 18,5 и 12,6% в Республике Хакасии и Алтайском крае.

В 2021 г. во всех регионах СФО и в РФ в целом первичная заболеваемость выросла. Рост первичной заболеваемости в 2021 г. по сравнению с 2020 г. для РФ составил 11,8%, для СФО – 14,8%. Самый высокий рост показателя первичной заболеваемости зарегистрирован в Иркутской области, Красноярском и Алтайском краях, Республике Хакасия (на 20,8, 18,9, 18,2 и 16,5% соответственно) (рис. 2).

Такая картина динамики общей и первичной заболеваемости связана прежде всего с ростом заболеваемости COVID-19.

На рис. 3 представлен уровень заболеваемости сельского населения COVID-19 в СФО в 2020 и 2021 гг.

Выявлено, что заболеваемость COVID-19 в 2021 г. резко выросла, составив 10,2% от уровня

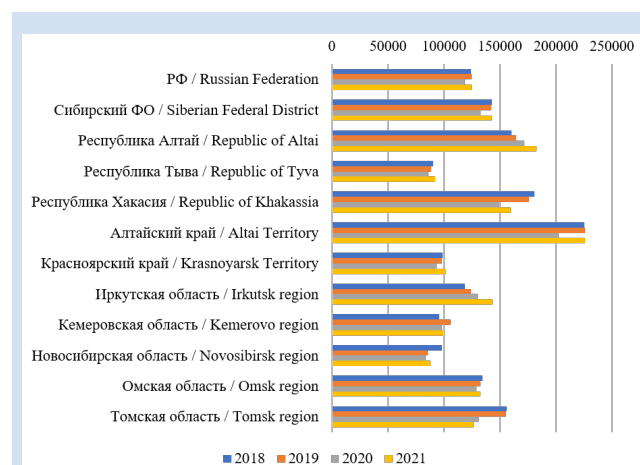


Рисунок 1. Динамика общей заболеваемости сельского населения СФО в 2018–2021 гг. (на 100 000 человек)

Figure 1. Changes in the overall incidence rates in the rural population of the Siberian Federal District (per 100,000) for the period from 2018–2021

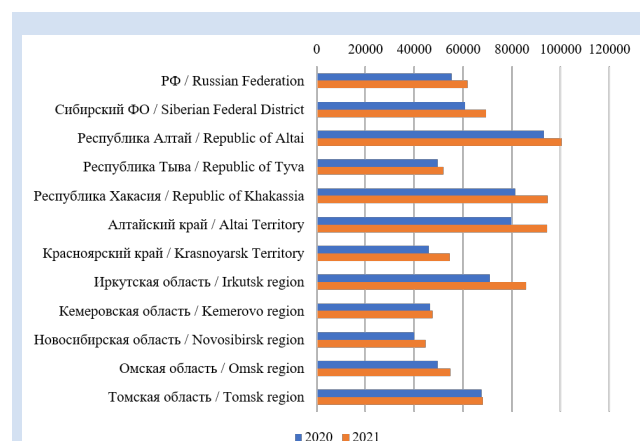


Рисунок 2. Динамика первичной заболеваемости сельского населения в СФО в 2020–2021 гг.

Figure 2. Changes in primary morbidity in the rural population of the Siberian Federal District for the period from 2020–2021

¹ Сборники ЦНИИОИЗ Минздрава России 2017–2021 гг. URL: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika> (дата обращения 16.02.2023).

² Смертность населения по причинам смерти в Российской Федерации, 2017–2020 гг. Росстат. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения 06.02.2023).

³ Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2020 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 20. Под общ. редакцией к. м. н. О.В. Стрельченко. ООО «Сибирское университетское издательство», 2021;256.

первичной заболеваемости для СФО в целом, а в Республике Хакасия, Алтайском крае, Иркутской области – 12,7, 20,3 и 14,9% соответственно. Самый высокий уровень заболеваемости COVID-19 в 2021 г. обнаружен в Республике Хакасия (в 6,5 раза выше, чем в среднем по России), а также в Иркутской области, Республике Алтай, Алтайском крае (в 4,8 и 4 раза выше среднероссийского значения). Самое низкое значение показателя заболеваемости COVID-19 в 2021 г. отмечено в Кемеровской и Новосибирской областях (в 2,4 и в 1,2 раза ниже, чем в среднем по России).

На рис. 4 представлена смертность населения в сельской местности в Сибирском федеральном округе от COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

Следует отметить, что, хотя уровень заболеваемости COVID-19 в 2021 г. в Омской области был ниже среднероссийского значения, смертность от этого заболевания в СФО стала самой высокой, превысив среднероссийский уровень в 1,4 раза. Одной из причин могут быть неудовлетворительное качество и низкая доступность медицинской помощи на данной территории. Также высокая смертность от COVID-19 характерна для Республики Хакасия, Алтайского и Красноярского краев.

Снижение уровня заболеваемости в 2020 г. связано прежде всего с ограничением плановой медицинской помощи, в том числе профилактической⁴, в сельских районах, а также с низкой выявляемостью

различных заболеваний, поскольку перепрофилирование некоторых медицинских организаций, введение ковидных ограничений и карантин негативно повлияли на доступность медицинской помощи для сельских жителей. При этом на фоне снижения первичной и общей заболеваемости населения в 2020 г. отмечен резкий рост смертности жителей сельских территорий почти по всем классам болезней, кроме травмы и отравления (зарегистрировано снижение показателя смертности на 3,5%).

Несвоевременность оказания медицинской помощи, поздняя диагностика некоторых заболеваний привели к росту смертности в селе от таких нозологий, которые напрямую не связаны с коронавирусом: рост смертности от болезней органов пищеварения (+16,3%), в том числе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (+24,8%).

Новым существенным фактором, усугубившим демографическую ситуацию в РФ, явилось распространение COVID-19, в результате которого заметно выросла смертность сельского населения от болезней органов дыхания (+35,9%), пневмонии (рост в 2,6 раза). На рис. 5 представлена смертность сельского населения СФО в 2019–2021 гг.

Из представленных данных видно, что самое высокое значение показателя общей смертности населения отмечено в Алтайском крае (в 1,2 раза выше, чем в среднем по России), далее идут Новосибирская область, Красноярский край и Омская

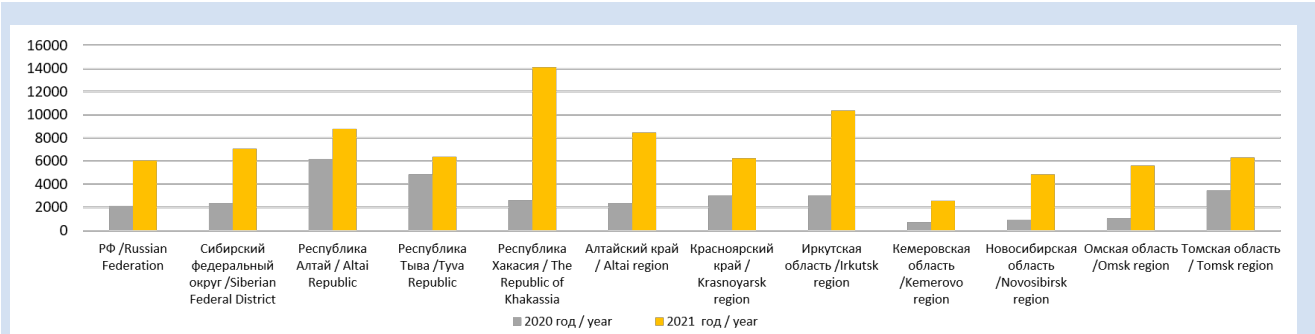


Рисунок 3. Заболеваемость сельского населения COVID-19 в СФО в 2020–2021 гг. (на 100 000 человек)
Figure 3. The incidence of COVID-19 in the rural population of the Siberian Federal District per 100,000 population for the period from 2020–2021

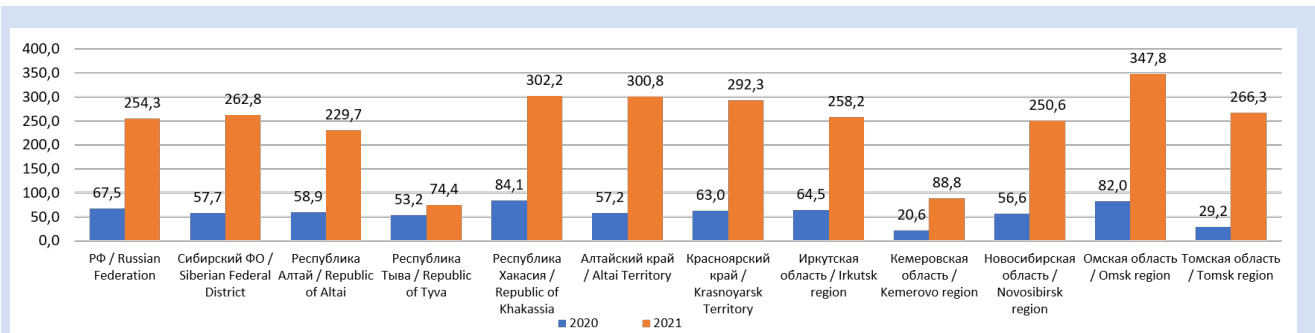


Рисунок 4. Смертность сельского населения от COVID-19 в СФО в 2020–2021 гг. (на 100 000 человек)
Figure 4. Mortality from COVID-19 in the rural population of the Siberian Federal District per 100,000 population for the period from 2020–2021

⁴ Приказ Минздрава России от 19.03.2020 N 198н (ред. от 22.12.2022) «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/Prikaz_Minzdrava_Rossii_ot_19.03.2020_N_198n_red._ot_27.03.2020g._ver1.pdf (дата обращения 05.07.2023).

область. Самое низкое значение показателя смертности сельских жителей в СФО зарегистрировано в республиках Тыва и Алтай.

При этом уровень ожидаемой продолжительности жизни сельского населения СФО приблизился в 2020 г. к значению 68,26 года в сравнении с аналогичным показателем в 2019 г. 69,20 года, наибольший уровень данного показателя выявлен в Томской области и Алтайском крае – 69,67 и 69,64 года соответственно, значительное снижение показателя достигнуто в Республике Тыва – 62,49 года. Следует отметить, что разница между наибольшим

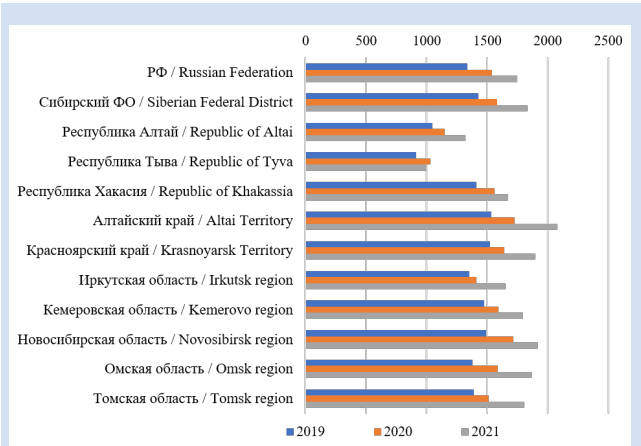


Рисунок 5. Смертность сельского населения СФО в 2019–2021 гг. (на 100 000 человек)
 Figure 5. Mortality in the rural population of the Siberian Federal District per 100,000 people for the period from 2019–2021

и наименьшим значением ожидаемой продолжительности жизни сельских жителей Сибирского федерального округа в 2020 г. составила 7,18 года.

Доступность медицинской помощи и качество медицинского обслуживания напрямую зависят от ресурсной составляющей системы здравоохранения в каждом регионе [16, 17]. В таблице представлены данные обеспеченности сельского населения СФО врачами, средним медицинским персоналом и стационарными койками.

Так, обеспеченность сельского населения врачами в 2018–2021 гг. снижалась во всех регионах СФО, кроме Иркутской области и Республики Алтай. Самое низкое значение показателя обеспеченности врачами отмечено в Омской, Новосибирской и Кемеровской областях (в 2 раза ниже среднероссийского значения). Самая высокая обеспеченность врачами зарегистрирована в Томской области и Республике Алтай (в 2,1 и в 1,7 раза соответственно выше, чем в среднем по России).

Аналогичная картина характерна для обеспеченности сельского населения средним медицинским персоналом. Для всех регионов в 2018–2021 гг. характерно снижение уровня обеспеченности данными медицинскими работниками. Наиболее низкий уровень обеспеченности средним медицинским персоналом отмечен в Омской, Новосибирской и Кемеровской областях. Самая высокая обеспеченность средним медицинским персоналом

Динамика изменения ресурсного обеспечения медицинских организаций в сельской местности в 2018–2021 гг. Changes in the resource capacity of medical organizations in rural areas for the period from 2018–2021									
Субъект / Subject	Обеспеченность сельского населения койками (на 10 000 населения) / Availability of hospital beds per 10,000 rural population		Прирост / Growth 2018–2021, %	Обеспеченность сельского населения врачами (на 10 000 населения) / Availability of doctors per 10,000 rural population		Прирост / Growth 2018–2021, %	Обеспеченность сельского населения средним медицинским персоналом (на 10 000 населения) / Availability of paramedical personnel per 10,000 rural population		Прирост / Growth 2018–2021, %
	2018	2021		2018	2021		2018	2021	
Год / Year	2018	2021		2018	2021		2018	2021	
РФ / Russian Federation	39,1	37,6	–3,8	14,6	13,6	–6,8	52,7	49	–7,0
Сибирский федеральный округ / Siberian Federal District	36,8	35,1	–4,6	14,4	13	–9,7	56,8	52,3	–7,9
Республика Алтай / Altai Republic	34,3	32,9	–4,1	22,3	23,4	4,9	89,2	84,6	–5,2
Республика Тыва / Tyva Republic	37,1	35,3	–4,9	19	15,9	–16,3	84	79,1	–5,8
Республика Хакасия / The Republic of Khakassia	39,7	33,2	–16,4	19,2	15,8	–17,7	73,2	68,9	–5,9
Алтайский край / Altai region	40,2	40	–0,5	18,6	15,4	–17,2	63,2	56,5	–10,6
Красноярский край / Krasnoyarsk region	50,2	48,3	–3,8	15,9	13,9	–12,6	69,3	62,7	–9,5
Иркутская область / Irkutsk region	47,6	43,6	–8,4	11,4	12	5,3	51,2	48,5	–5,3
Кемеровская область / Kemerovo region	7,9	6,2	–21,5	6,2	4,9	–21,0	27,9	25,4	–9,0
Новосибирская область / Novosibirsk region	33,9	31,4	–7,4	8,2	7,4	–9,8	45	41,7	–7,3
Омская область / Omsk region	12,7	12,5	–1,6	7	6,2	–11,4	37,4	34,7	–7,2
Томская область / Tomsk region	62,4	59,8	–4,2	28,9	28,6	–1,0	71,8	67,8	–5,6

зарегистрирована в республиках Алтай, Тыва, Хакасия и Томской области.

Особое значение для оценки доступности медицинской помощи в селе имеет численность коечного фонда круглосуточных стационаров, расположенных в сельской местности. Самая высокая обеспеченность сельского населения койками приходится на Томскую, Иркутскую области и Красноярский край. Самая низкая обеспеченность сельского населения койками отмечена в Кемеровской и Омской областях (в 6 и 3 раза соответственно меньше, чем в среднем по России).

Таким образом, из проведенного анализа видно, что для Омской и Кемеровской областей характерна самая низкая обеспеченность сельской местности врачебным и средним медицинским персоналом, а также койками стационаров, при этом данные показатели имели тенденцию к снижению, что в сочетании с изначально высоким коморбидным фоном населения и большим количеством населения пожилого возраста, несомненно, сказывается на уровне доступности и качества медицинской помощи в этих регионах.

Обсуждение

В ходе исследования выявлены региональные особенности и динамические изменения показателей здоровья сельского населения в 2018–2021 гг. в Сибирском федеральном округе. Установлено, что в связи с пандемией COVID-19 наблюдалось значительное изменение демографических показателей в 2020–2021 гг., сопровождавшееся повышением уровня смертности в округе в этот период, при этом смертность от болезней органов дыхания выросла на 35,9%.

Рост заболеваемости COVID-19 в сельских районах СФО в этот период значительно вырос и составил в 2021 г. 10,2% от уровня первичной заболеваемости округа. Из этого следует, что особое внимание должно быть уделено проведению реабилитационных и профилактических мероприятий среди переболевших новой коронавирусной инфекцией в различных возрастных категориях сельского населения для предотвращения дальнейших негативных изменений демографических показателей.

Учитывая тенденцию сокращения общего числа медицинских организаций в Сибирском федераль-

ном округе с 984 в 2018 г. до 905 в 2021 г. и значительный дефицит кадров в сельском здравоохранении, можно говорить о низкой доступности медицинской помощи в сельской местности, что неизбежно приводит к росту числа обращений жителей в медицинские центры городов и других регионов. Очевидно, что в сложившейся ситуации необходимы повышение взаимодействия и преемственности во всех звеньях системы здравоохранения в округе и перераспределение ресурсной обеспеченности медицинских организаций в селе, введение различных видов дистанционного консультирования и выездной работы. Необходимо построение схем маршрутизации для сельских пациентов с учетом особенностей заболеваемости населения определенного района.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют определить основные стратегические направления и инициативы для разработки управленческих решений в сельском здравоохранении СФО необходимости совершенствования резервного потенциала ресурсного обеспечения системы здравоохранения округа как на федеральном, так и региональном уровнях.

Конфликт интересов

О.В. Карпова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Загоруйченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Ю. Башкуева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья подготовлена в рамках НИР FGFR-2022-0027 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» «Научное сопровождение мониторинга здоровья населения Российской Федерации, среднесрочный прогноз и разработка стратегических направлений формирования общественного здоровья» и госзадания БНЦ СО РАН (0269-2021-0001) «Разработка методологии обоснования направлений стратегического развития депрессивного региона в условиях эколого-экономических ограничений».

Информация об авторах

Карпова Оксана Борисовна, кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник отдела стратегического анализа в здравоохранении федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5173-0818

Загоруйченко Анна Анатольевна, старший научный сотрудник отдела стратегического анализа в здравоохранении

Author Information Form

Karpova Oksana B., PhD, Senior Researcher at the Department of Strategic Analysis in Healthcare, Federal Scientific State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5173-0818

Zagoruychenko Anna A., Senior Researcher at the Department of Strategic Analysis in Healthcare, Federal

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4040-2800

Башкуева Елена Юрьевна, кандидат исторических наук старший научный сотрудник отдела региональных экономических исследований федерального государственного бюджетного учреждения науки Бурятский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Улан-Удэ, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2160-4711

Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4040-2800

Bashkueva Elena Y., PhD, Senior Researcher at the Department of Regional Economic Research, Federal State Budgetary Institution "Buryat Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2160-4711

Вклад авторов в статью

КОБ – получение и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЕЮ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KOB – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZAA – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BEYu – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лушников О.Л. Проблема сохранения здоровья сельского населения Хакасии: объективные и субъективные факторы. Уровень жизни населения регионов России. 2020; 16 (2 (115)): 90–99. doi: 10.19181/lsprg/2020.16.2.9
2. Соловьева Т.В., Панькова Е.Г., Бистаякина Д.А. Анализ состояния и показателей общественного здоровья населения в РФ. Казанский социально-гуманитарный вестник. 2021; 1: 78–83.
3. Берендеева А.Б., Рычихина Н.С. Степень остроты демографических вызовов в регионах центра России. Современные наукоёмкие технологии. Региональное приложение. 2022; 2 (70): 12–21. doi: 10.6060/snt.20227002.0002
4. Сапунов А.В., Сапунова Т.А., Багян Г.А. Анализ актуальной демографической ситуации в Российской Федерации. Естественно-гуманитарные исследования. 2021; 33 (1). doi: 10.24412/2309-4788-2021-10854
5. Калининская А.А., Баянова Н.А., Муфтахова А.В., Сулькина Ф.А., Рассоха Д.В. Медико-демографические проблемы села. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28(6): 1247–1251. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251.
6. Смирнов А.В., Лыткина У.В. Демографические индикаторы и сценарии в стратегическом планировании Севера России. Север и рынок: формирование экономического порядка. 2018; 5(61): 23–35. doi: 10.25702/KSC.2220-802X.5.2018.61.23-35.
7. Загоруйченко А.А., Карпова О.Б. К вопросу о современном состоянии медико-демографической ситуации в России. Менеджер здравоохранения. 2022; 7: 33–41.
8. Лебедева У.М., Мингазова Э.Н. Основные показатели заболеваемости и ожидаемая продолжительность жизни населения северного региона России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28 (специальный выпуск): 773–777. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-s1-773-777
9. Соболева С.В., Смирнова Н.Е., Чудаева О.В. Современные депопуляционные процессы в России. Россия: тенденции и перспективы развития: ежегодник. Материалы 21-

ой Национальной научной конференции с международным участием "Модернизация России: приоритеты, проблемы, решения". РАН, ИНИОН, Отд. науч. сотрудничества. Москва: 2022; 1: с.990–996.

10. Шпакова Р.Н. Генеральные цели стратегического развития регионов Российской Федерации. Государственное управление. Электронный вестник. 2019; 77: 311–316. doi: 10.24411/2070-1381-2019-10030

11. Песенникова Е.В., Третьяков А.А. Ответные меры на пандемию COVID-19, необходимые для обеспечения гарантий оказания первичной медико-санитарной помощи в сельской местности. В сборнике: Научный прогресс: вопросы теории и практики. Сборник научных трудов. Казань: 2020. с.366–370.

12. Анпилова Н.Г., Пасечник О.А., Бурашникова И.П., Анпилова Э.Д., Кяжина А.В., Блох А.И. Динамика демографических процессов в Омской области. Социальные аспекты здоровья населения. 2022; 68 (4). doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-4-13.

13. Попова Л.А. Смертность российского населения по причинам смерти: тенденции уровня, гендерные и межпоселенческие различия. Регион: Экономика и Социология. 2021; 4 (112): 183–207. doi: 10.33920/med-08-2302-07.

14. Кучмаева О.В., Калмыкова Н.М., Колотуша А.В. Подходы к оценке региональной дифференциации смертности от коронавируса. Вопросы статистики. 2022; 29 (4): 42–61. doi: 10.34023/2313-6383-2022-29-4-42-61.

15. Корчагина Т.А. Современное состояние демографической безопасности в России. Russian Economic Bulletin. 2022; 5: 106–115.

16. Репринцева Е.В., Желудева Ю.В. О сохраняющейся урбанизации и снижении кадрового потенциала российского села. 2022; 6: 225–231.

17. Карпова О.Б., Загоруйченко А.А. К вопросу об эффективности использования коечного фонда и сети медицинских организаций в России (обзор). Справочник врача общей практики. 2022; 2: 8–17. doi: 10.33920/med-10-2202-01

REFERENCES

1. Lushnikova O.L. Problema sohraneniya zdorov'ja naseleniya Hakasii: ob'ektivnye i sub'ektivnye faktory. Uroven' zhizni naseleniya regionov Rossii. 2020; 16 (2 (115)): 90–99. doi: 10.19181/lsprg/2020.16.2.9 (In Russian)

2. Solov'eva T.V., Pan'kova E.G., Bistjakina D.A. Analysis of the state and indicators of public health of the population in the Russian Federation. *Kazanskij social'no-gumanitarnyj vestnik*. 2021; 1: 78-83. (In Russian)
3. Berendeeva A.B., Rychihina N.S. The severity of demographic challenges in the regions of the center of Russia. *Sovremennye naukojomkie tehnologii. Regional'noe prilozhenie*. 2022; 2 (70): 12-21. doi: 10.6060/snt.20227002.0002 (In Russian)
4. Sapunov A.V., Sapunova T.A., Bagjan G.A. Analysis of the current demographic situation in the Russian Federation. *Natural-Humanitarian Studies. Estestvenno-gumanitarnye issledovanija*. 2021; 33 (1). doi: 10.24412/2309-4788-2021-10854 (In Russian)
5. Kalininskaja A.A., Bajanova N.A., Muftahova A.V., Sul'kina F.A., Rassoha D.V. The medical demographic problems of rural population. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020; 28(6): 1247-1251. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251. (In Russian)
6. Smirnov A.V., Lytkina U.V. Demographic indicators and scenarios in strategic planning of the North of Russia. *Sever i rynek: formirovanie ekonomicheskogo porjadka*. 2018; 5(61): 23-35. doi: 10.25702/KSC.2220-802X.5.2018.61.23-35. (In Russian)
7. Zagoruychenko A.A., Karpova O.B. To the question of the current state of the medical and demographic situation in Russia. *Menedzher zdravoohraneniya*. 2022; 7: 33-41. (In Russian)
8. Lebedeva U.M., Mingazova Je.N. The main indicators of morbidity and life expectancy of the population of the northern region of Russia. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020; 28 (S): 773—777. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-s1-773-777 (In Russian)
9. Soboleva S.V., Smirnova N.E., Chudaeva O.V. Modern depopulation processes in Russia. *Rossija: tendencii i perspektivy razvitiya: ezhegodnik. Materialy 21-oj Nacional'noj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Modernizacija Rossii: priority, problemy, resheniya"*. RAN, INION, Otd. nauch. sotrudnichestva. Moscow: 2022; 1: p.990-996 (In Russian)
10. Shpakova R.N. General goals of the strategic development of the regions of the Russian Federation. *Gosudarstvennoe upravlenie. Jelektronnyj vestnik*. 2019; 77: 311-316. doi: 10.24411/2070-1381-2019-10030 (In Russian)
11. Pesennikova E.V., Tret'jakov A.A. COVID-19 Pandemic Responses Needed to Secure Primary Health Care in Rural Areas. V *sbornike: Nauchnyj progress: voprosy teorii i praktiki. Sbornik nauchnyh trudov*. Kazan': 2020. p.366-370. (In Russian)
12. Anpilova N.G., Pasechnik O.A., Burashnikova I.P., Anpilova E.D., Kyazhina A.V., Bloh A.I. Динамика демографических процессов в Омской области. *Social aspects of population health*. 2022; 68 (4). doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-4-13. (In Russian)
13. Popova L.A. Mortality of the Russian population by causes of death: level trends, gender and inter-settlement differences. *Region: Jekonomika i Sociologija*. 2021; 4 (112): 183-207. doi: 10.33920/med-08-2302-07 (In Russian)
14. Kuchmaeva O.V., Kalmykova N.M., Kolotusha A.V. . Approaches to assessing the regional differentiation of mortality from coronavirus. *Voprosy statistiki*. 2022; 29 (4): 42-61. doi: 10.34023/2313-6383-2022-29-4-42-61. (In Russian)
15. Korchagina T.A. The current state of demographic security in Russia. *Russian Economic Bulletin*. 2022; 5: 106-115. (In Russian)
16. Reprinceva E.V., Zheludeva Ju.V. On the ongoing urbanization and the decline in the human resources potential of the Russian countryside. *Vestnik Kurskoj gosudarstvennoj sel'skohozjajstvennoj akademii*. 2022; 6: 225-231 (In Russian)
17. Karpova O.B., Zagoruychenko A.A. On the issue of the effectiveness of the use of the bed fund and the network of medical organizations in Russia (review). *Journal of Family Medicine*. 2022; 2: 8-17. doi: 10.33920/med-10-2202-01 (In Russian)

Для цитирования: Карпова О.Б., Загоруйченко А.А., Башкуева Е.Ю. Динамические изменения показателей здоровья сельского населения Сибирского федерального округа. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4S): 154-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-154-161

To cite: Karpova O.B., Zagoruychenko A.A., Bashkueva E.Yu. Dynamic changes in health indicators of the population of the Siberian Federal District. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S): 154-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-154-161



УДК 616.12-008.46

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-162-172

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В.С. Иванченко, А.А. Гагарина, И.Я. Горянская, О.В. Солдатова, А.В. Ушаков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», просп. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295007

Основные положения

- Представлена актуальная информация о вкладе сахарного диабета 2-го типа в развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. В обзоре освещены ключевые механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности, связанные с изменениями энергетического метаболизма кардиомиоцитов.

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – один из основных факторов риска, значительно ухудшающих прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) и повышающих вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий. Особенностью течения ХСН на фоне СД2 является сочетание целого кластера факторов риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза, а также многочисленных комбинаций нейрогуморальных, молекулярных и гистологических изменений, не связанных с атерогенезом, что в комплексе обуславливает высокий рост кардиоваскулярных осложнений и декомпенсации ХСН. В данном обзоре рассмотрены ключевые механизмы, лежащие в основе формирования ХСН при СД2, в частности особое внимание уделено изменениям энергетического метаболизма в миокарде и процессам клеточной смерти кардиомиоцитов, обсуждена значимость эпигенетических факторов в развитии и прогрессировании ХСН у больных СД2.

Ключевые слова

Сердечная недостаточность • Сахарный диабет • Патогенез • Липотоксичность • Инсулинорезистентность

Поступила в редакцию: 03.08.2023; поступила после доработки: 14.09.2023; принята к печати: 17.10.2023

PATHOGENIC MECHANISMS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.S. Ivanchenko, A.A. Gagarina, I.Ya. Goryanskaya, O.V. Soldatova, A.V. Ushakov

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295007

Highlights

- The review presents up-to-date data on the contribution of type 2 diabetes mellitus to the development and progression of heart failure. The review highlights the key mechanisms of the pathogenesis of heart failure associated with changes in the energy metabolism of cardiomyocytes.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the main risk factors that significantly worsen the prognosis of heart failure and increases the probability of fatal cardiovascular events. The development of heart failure in diabetic patients involves a great number of risk factors for the rapid progression of atherosclerosis, as well as numerous combinations of neurohumoral, molecular and histological changes not associated with atherogenesis, which interconnection results in cardiovascular complications and heart failure decompensation. This review discusses the key mechanisms underlying development of heart failure in type 2 diabetes mellitus,

Для корреспонденции: Вера Сергеевна Иванченко, vera.ivanchenko.89@yandex.ru; адрес: просп. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295007

Corresponding author: Vera S. Ivanchenko, vera.ivanchenko.89@yandex.ru; address: 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295007

in particular, special attention is paid to cardiomyocyte energy metabolism, cardiomyocyte death, and the significance of epigenetic factors in progression of chronic heart failure.

Keywords Heart failure • Diabetes • Pathogenesis • Lipotoxicity • Insulin resistance

Received: 03.08.2023; received in revised form: 14.09.2023; accepted: 17.10.2023

Список сокращений

АМРК	– аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа	СР	– сарко/эндоплазматический ретикулум
КПГ	– конечные продукты гликирования	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
МАПК	– митоген-активируемые протеинкиназы	ФИ-3К-Akt	– фосфатидилинозитол-3-киназа-протеинкиназа В
РНК	– рибонуклеиновая кислота	ФНО-α	– фактор некроза опухоли-альфа
СД2	– сахарный диабет 2-го типа	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
СЖК	– свободные жирные кислоты	mTOR	– мишень рапамицина у млекопитающих

Введение

Сахарный диабет (СД) – одна из наиболее быстрорастущих эпидемий неинфекционных заболеваний в 21-м веке. По данным Международной федерации диабета, в 2021 г. количество пациентов с СД во всем мире составило 537 млн, а к 2045 г. это число, по прогнозам, достигнет 783 млн [1]. За последние 5 лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости СД, в большей степени за счет СД 2-го типа (СД2). В Российской Федерации, согласно данным Федерального регистра диабета, общая численность пациентов с СД в 2021 г. составила 4,8 млн (3,23% населения), из них с СД2 – 92,5% [2].

По данным крупных обсервационных исследований, пациенты с СД2 имеют в 2–3 раза более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а смертность при их сочетании возрастает в 4–5 раза [3]. Обращает на себя внимание, что более низкий риск ССЗ у женщин по сравнению с мужчинами нивелируется при наличии СД.

Поражение сердца у пациентов с СД2 может иметь три сценария: прежде всего, это ишемическая болезнь сердца, которая связана с более быстрыми темпами прогрессирования атеросклероза, следующие два варианта – автономная кардиальная нейропатия и диабетическая кардиомиопатия [4]. При этом следует отметить, что во многих случаях возможно сочетание указанных патологий. В настоящее время наименее исследованным состоянием является диабетическая кардиомиопатия, которая определяется как нарушение структуры и функции миокарда у больных СД2 при отсутствии других ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, клапанная болезнь сердца [5]. Наиболее типичные признаки диабетической кардиомиопатии включают гипертрофию миокарда и диастолическую дисфункцию левого желудочка, в первую очередь проявляющиеся

нарушением релаксации миокарда, что впоследствии способствует формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной систолической функцией. У больных СД2 часто наблюдаются начальные нарушения и систолической функции левого желудочка, которые не сопровождаются снижением фракции выброса и не выявляются с помощью рутинной трансторакальной эхокардиографии, но могут быть обнаружены при оценке глобальной деформации миокарда с помощью технологии двухмерного стрейна [6].

СД является установленным фактором риска развития и прогрессирования ХСН. Так, во Фремингемском исследовании показано, что частота ХСН у женщин с СД была в 5 раз выше, а у мужчин с СД – в 2 раза выше по сравнению с сопоставимыми по возрасту пациентами без СД [7].

Патогенез диабетической кардиомиопатии многогранный и состоит из многочисленных комбинаций нейрогуморальных, молекулярных и гистологических изменений. Данный обзор направлен на освещение наиболее современной информации об уже установленных и недавно открытых механизмах, лежащих в основе формирования диабетической кардиомиопатии.

Метаболизм свободных жирных кислот и липотоксичность

Для СД2 характерно значительное повышение уровня циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК), за счет чего в миокарде больных СД2 происходит сдвиг метаболизма энергетических субстратов в сторону преобладания утилизации СЖК (до 90–100%) и снижения окисления глюкозы. Для сравнения, в здоровом сердце только около 60% энергии производится за счет окислительного фосфорилирования СЖК в митохондриях, а остальные 30–40% поступают при окислении глюкозы [8].

СЖК играют критическую роль в нарушении чувствительности миокарда к инсулину, вовлекая в процесс большое число внутриклеточных сигнальных систем, среди которых активация атипичной протеинкиназы С, фосфатидилинозитол-3-киназы-протеинкиназы В (ФИ-3К-Akt), митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) и других, что в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [9]. В свою очередь гиперинсулинемия способствует развитию гипертрофии миокарда у больных диабетической кардиомиопатией.

Известно, что связывание инсулина с его рецептором приводит к тирозинкиназной активности в его внутриклеточных β -субъединицах, что способствует активации фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИ-3К), ключевой молекулы, участвующей в перемещении глюкозного транспортера типа 4 из цитозоля в плазматическую мембрану. Избыток СЖК приводит к активации атипичной протеинкиназы С, которая за счет активации I κ B-киназы стимулирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1 по остаткам серина, тем самым ингибируя его способность связываться с SH-2-доменом ФИ-3К, в результате чего блокируется инсулин-зависимое перемещение глюкозного транспортера типа 4 к плазматической мембране и, соответственно, снижается инсулинозависимый транспорт глюкозы внутрь клетки. Результатом является компенсаторное повышение уровня инсулина в крови [10].

Избыток СЖК оказывает ингибирующее влияние на киназу Akt-1, которая осуществляет регуляторные функции путем фосфорилирования ряда киназ, что приводит к блокированию киназы гликогенсинтазы 3, в результате чего гликогенсинтаза, промотирующая синтез гликогена, остается в активном состоянии. Активация Akt-1 критически зависит от образования фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, связывающего N-концевой домен и активирующего мембраносвязанные киназы, ответственные за фосфорилирование сериновых и треониновых остатков Akt-1, которые придают молекуле каталитические и регуляторные свойства. СЖК являются естественными лигандами для рецепторов активатора пролиферации пероксисом- γ индуцирующих экспрессию фосфатазы и гомолога тензина, которые дефосфорилируют фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, тем самым предотвращая активацию Akt-1 [11].

СЖК способны напрямую оказывать влияние на сократительную способность миокарда за счет их чрезмерного поступления в цитоплазму кардиомиоцитов. Эфиры ацил-КоА, образующиеся в результате окисления СЖК, стимулируют открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, что приводит к укорочению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов, уменьшению

трансмембранного поступления кальция и, соответственно, снижению сократительной способности миокарда [12].

В дополнение к вышесказанному, внутриклеточный избыток СЖК может непосредственно приводить к смерти кардиомиоцитов. Поскольку при СД2 биодоступность СЖК заметно превышает окислительную способность митохондрий, это приводит к избыточному синтезу ацил-КоА жирных кислот и продукции их промежуточных соединений, таких как триацилглицеролы, церамиды и диацилглицерол [6]. Известно, что накопление церамида в цитоплазме кардиомиоцитов стимулирует их апоптоз за счет повышения активности индуцибельной NO-синтазы и увеличения продукции активных форм кислорода, индукции ядерного фактора каппа-бета, активации каспазы 3 и высвобождения цитохрома С [13]. Более того, внутриклеточный избыток липидов приводит к изменению экспрессии про- и антиапоптотических членов семейства Bcl-2 в сторону преобладания проапоптотических механизмов [6].

Таким образом, СЖК играют ключевую роль не только в формировании инсулинорезистентности, но и в непосредственном влиянии на сократимость миокарда и индукции смерти кардиомиоцитов.

Гиперинсулинемия и гипергликемия

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, или инсулинорезистентность, может формироваться за десятилетия до развития СД2. Поддержание обмена глюкозы и обеспечение достаточного ее поступления, главным образом в скелетную мускулатуру и печень, достигается путем компенсаторного повышения уровня инсулина в крови [5].

Хроническая системная гиперинсулинемия способствует усилению митогенного действия инсулина на чувствительные к нему ткани, в том числе на миокард, что напрямую связано с развитием его гипертрофии. Гиперинсулинемия индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов за счет нескольких молекулярных механизмов [14].

Во-первых, инсулин стимулирует рост кардиомиоцитов посредством сигнального пути ФИ-3К-Akt, который также принимает участие в поглощении глюкозы клеткой. Akt-1 фосфорилирует и инактивирует киназу гликогенсинтазы 3, являющуюся ингибитором ядерной транскрипции, которая регулирует процессы гипертрофии. В дополнение к этому Akt-1 активирует mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), что в свою очередь ведет к активации белка P70S6K (киназа S6 рибосомального белка P70) и последующему усилению пролиферативных процессов.

Хроническая гиперинсулинемия также активирует синтез Akt-1 в миокарде опосредованно – за

счет повышения симпатической нервной импульсации. Длительное повышение активности Akt-1 осуществляется посредством протеинкиназы А и кальций- и кальмодулин-зависимой протеинкиназы II при стимуляции бета2-адренергических рецепторов [10].

Кроме того, существуют другие инсулин-опосредованные внутриклеточные механизмы, не зависящие от Akt-1, среди которых в первую очередь можно выделить МАПК-индуцированный сигнальный путь. В частности, гиперинсулинемия способствует устойчивой активации пути р38 МАПК, а также липидированию малых ГТФаз (Ras, Rho), которые участвуют в регуляции передачи сигнала МАПК каскада, что стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов и экспансию внеклеточного матрикса сердца [15].

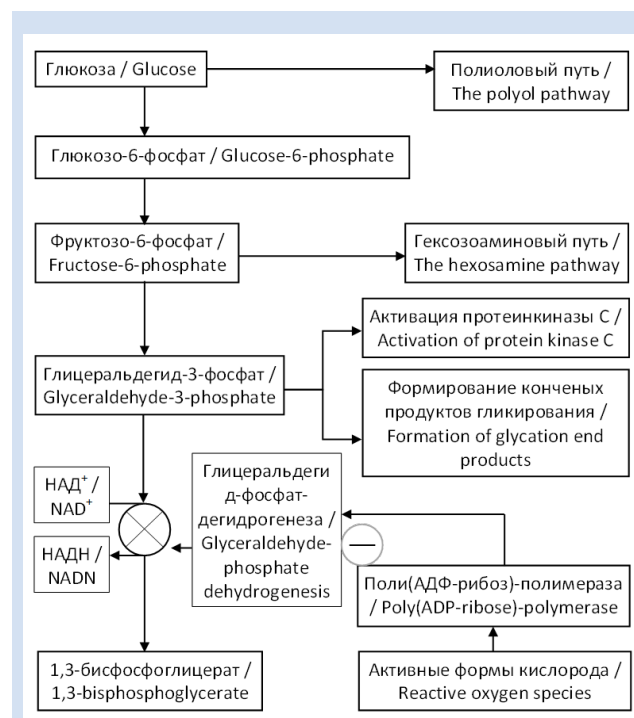
Другим ключевым звеном в развитии диабетической кардиомиопатии является гипергликемия. Существует по крайней мере четыре основных механизма, за счет которых гипергликемия вызывает повреждение миокарда и других тканей: активация протеинкиназы C, формирование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация гексозаминового и полиолового путей метаболизма глюкозы (рисунк) [16].

При СД2 нарушается баланс между образованием активных форм кислорода и антиоксидантной защитой, что в результате заканчивается формированием хронического оксидативного стресса [17]. Повышение внутриклеточной концентрации глюкозы приводит к ее усиленному окислению в ходе цикла трикарбоновых кислот, что фактически ведет к увеличению продукции коферментов НАДН и ФАДН₂ в электрон-транспортной цепи. В результате этого градиент напряжения на митохондриальной мембране увеличивается до тех пор, пока не будет достигнут критический порог. В итоге ингибируется перенос электрона с коэнзима Q на комплекс III, который отдает электроны на молекулярный кислород, что приводит к образованию супероксида с последующим развитием оксидативного стресса. В свою очередь избыток супероксида приводит к повреждению ДНК и активации поли(АДФ-рибоз)-полимеразы в качестве репаративного фермента. В то же время поли(АДФ-рибоз)-полимераза также ингибирует глицеральдегидфосфат-дегидрогеназу, одну из ключевых молекул гликолиза, что ведет к активации альтернативных путей метаболизма глюкозы, которые рассматриваются в качестве основных медиаторов глюкоз-опосредованного клеточного повреждения [16, 17].

В первую очередь гипергликемия и ингибирование глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы приводит к активации полиолового пути метаболизма глюкозы. Альдозоредуктаза является ключевым ферментом полиолового пути, который восстанав-

ливает токсичные альдегиды до неактивных спиртов. Однако при гипергликемии альдозоредуктаза восстанавливает глюкозу до сорбита, в результате расходуется большое количество НАДФ-Н. Поскольку НАДФ-Н также необходим для регенерации внутриклеточного антиоксиданта глутатиона, то снижение уровней восстановленного глутатиона из-за истощения НАДФ-Н повышает восприимчивость к внутриклеточному окислительному стрессу. Активация полиолового пути также приводит к снижению НАДФ⁺ и НАД⁺ – ведущих кофакторов окислительно-восстановительных реакций в организме [18].

Следующим механизмом, играющим важную роль в повреждении клеток при гипергликемии, является формирование КПГ. В результате ингибирования активности глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы происходит фрагментация глицеральдегид-3-фосфата до метилглиоксаля, который реагирует с аминокеттогруппами белков с образованием КПГ. Внутриклеточная продукция предшественников КПГ способствует повреждению клеток-мишеней по трем основным механизмам. Во-первых, это модификация внутриклеточных белков, прежде всего участвующих в регуляции транскрипции генов. Во-вторых, предшественники КПГ способны выходить из клетки и менять функцию молекул внеклеточного матрикса, что нарушает передачу сигналов между матриксом и клеткой. В-третьих, предшественники КПГ способны модифицировать функ-



Основные механизмы повреждающего действия гипергликемии (объяснение в тексте)

The main mechanisms of damaging effect of hyperglycemia (There are at least four main mechanisms by which hyperglycemia may cause damage to myocardium: activation of protein kinase C, formation of advanced glycation end products, activation of the hexosamine and polyol pathways of glucose metabolism)

цию белков плазмы. После чего модифицированные циркулирующие белки связываются с рецепторами КПП на соседних клетках, индуцируя таким образом опосредованную рецептором выработку активных форм кислорода, которая активирует ядерный фактор каппа-бета и экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов роста [19, 20].

Гипергликемия способствует увеличению продукции диацилглицерола, который выступает важным кофактором активации классических изоформ протеинкиназы C – β и δ . Протеинкиназа C стимулирует разрастание внеклеточного матрикса, синтез ингибитора фибринолиза, ингибитора активатора плазминогена, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и эндотелина 1, подавление эндотелиальной синтазы оксида азота, увеличение продукции активных форм кислорода. Все эти изменения влекут за собой развитие широкого спектра неблагоприятных эффектов, среди которых утолщение базальной мембраны сосудистой стенки, активации ангиогенеза, гипертрофия миокарда, ремоделирование внеклеточного матрикса, увеличение жесткости миокарда и нарушение его расслабления [17].

Еще одним механизмом, связанным с формированием диабетической кардиомиопатии, являются активация гексозаминового пути обмена глюкозы и O-связанное гликозилирование. Ключевой фермент данного пути – глутамин-фруктозо-6-фосфат-амидотрансфераза, которая превращает накапливающийся в избытке фруктозо-6-фосфат в глюкозамин-6-фосфат. Последний конвертируется в уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин, связывающийся с остатками серина и треонина факторов транскрипции, приводя к изменению экспрессии определенных генов. В частности, гликозилирование фактора транскрипции стимулирующего белка 1 приводит к повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и ингибитора активатора плазминогена, а также снижению экспрессии Ca^{2+} -АТФазы сарко/эндоплазматического ретикула (СР) [21, 22].

Метаболизм кальция в миокарде

Изменение метаболизма кальция (Ca^{2+}) в цитоплазме и нарушение сопряжения возбуждения с сокращением на уровне кардиомиоцитов являются неотъемлемой характеристикой диабетического сердца и часто могут предшествовать клиническим проявлениям ХСН. В основе данных изменений могут лежать ремоделирование мембраны кардиомиоцитов с нарушением организации Т-трубочек и снижением активности Ca^{2+} каналов L-типа, нарушение активности Ca^{2+} -АТФазы СР, рианодинного рецептора 2-го типа, натрий-кальциевого обменника [23].

В диабетических кардиомиоцитах наблюдается значительное снижение активности Ca^{2+} -АТФазы СР и натрий-кальциевого обменника, что наиболее

вероятно обусловлено посттрансляционной модификацией белковых молекул в связи с активацией процессов неферментативного гликирования и оксидативного стресса. Хроническая гипергликемия индуцирует окислительную модификацию рианодинного рецептора 2-го типа, приводя к повышению чувствительности рианодинного рецептора 2-го типа и избыточному оттоку Ca^{2+} из СР в цитозоль. Известно, что повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме вызывает нарушение диастолической релаксации кардиомиоцитов. Совместно с индуцированным рианодинным рецептором 2-го типа выходом Ca^{2+} из СР снижение обратного захвата Ca^{2+} из цитозоля в СР в диастолу, связанное с уменьшением экспрессии Ca^{2+} -АТФазы СР в диабетическом сердце, способствует перераспределению внутриклеточного Ca^{2+} и истощению запасов Ca^{2+} в СР, что в свою очередь ведет к нарушению процессов релаксации кардиомиоцитов и формированию ригидности миокарда [6, 24].

В дополнение к вышесказанному, при СД2 наблюдается активация кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, что в значительной степени способствует ремоделированию миокарда с повышением риска развития аритмий. Хроническая гипергликемия приводит к активации симпатической нервной системы и стимуляции бета-адренергических рецепторов миокарда, которые посредством циклического аденозинмонофосфата активируют протеинкиназу A и кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II [25]. Как упоминалось выше, при СД2 образование активных форм кислорода стимулирует обмен глюкозы по альтернативному гексозаминовому пути и O-связанное гликозилирование белков, что индуцирует аномальное фосфорилирование кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и ее чрезмерную активацию. Кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II является ключевым ферментом, повышающим активность рианодинного рецептора 2-го типа, способствуя опосредованной рианодинным рецептором 2-го типа диастолической утечке Ca^{2+} из СР в цитоплазму и снижая его запасы в СР, что лежит в основе нарушения диастолической функции миокарда, а впоследствии и ухудшения систолической функции [21, 26].

Механизмы клеточной смерти кардиомиоцитов

Кардиомиоциты имеют ограниченную способность к регенерации, соответственно даже относительно незначительное количество погибших кардиомиоцитов может приводить к существенному нарушению функции миокарда. Основными механизмами гибели кардиомиоцитов при СД2 являются апоптоз, некроз и аутофагия, которые запускаются посредством активации различных рецепторов и сигнальных молекул [6].

Апоптоз считается ключевым механизмом, опосредующим гибель кардиомиоцитов при диабетической кардиомиопатии. С морфологической точки зрения он включает конденсацию ядерного хроматина, ядерную фрагментацию, сморщивание клеток и образование апоптотических телец [27].

Апоптоз представляет собой строго контролируемый процесс, и, следовательно, наиболее привлекателен в отношении возможной разработки методов терапевтического воздействия. Запуск программы апоптоза кардиомиоцитов может инициироваться большим количеством различных стимулов. При этом все эти сигнальные пути сходятся на активации системы аспартат-специфических цистеиновых протеаз, именуемых каспазами, которые конституционально экспрессированы в кардиомиоцитах, где находятся в состоянии неактивных зимогенов. Под воздействием стимуляторов апоптоза каспазы подвергаются димеризации или специфическому протеолизу и посредством каскада протеолитических реакций приводят к развитию биохимических и молекулярных изменений, присущих апоптозу [28].

Существует два основных пути активации системы каспаз: внешний и внутренний.

Внешний механизм запускается различными лигандами клеточной смерти, такими как Fas-L и фактор некроза опухоли (ФНО)- α , которые, связываясь со специфическими трансмембранными рецепторами, вызывают их конформационные изменения, что приводит к их соединению с внутриклеточными адаптерными протеинами FADD (Fas Associated Death Domain) для рецептора Fas и TRADD (TNF- α Receptor Associated Death Domain) для рецептора ФНО- α . В результате связывания указанных адаптеров с рецепторами в мембране образуется сигнальный комплекс DISC (Death Inducing Signaling Complex), который димеризует и активирует прокаспазу 8. Активная каспаза 8 в свою очередь расщепляет и активирует эффекторную прокаспазу 3 или проапоптотические белки семейства Bcl-2, являющиеся связующим звеном внутреннего и внешнего путей.

В кардиомиоцитах значительную роль играет внутренний (митохондриальный) путь активации апоптоза. Ключевым моментом этого пути является выход цитохрома C из межклеточного пространства митохондрий в цитозоль. Находящийся в цитоплазме цитохром C взаимодействует с фактором активации апоптотической протеазы 1, что приводит к его олигомеризации и связыванию с прокаспазой 9. Формирование этого каспаз-активирующего комплекса, именуемого апоптосомы, приводит к активации прокаспазы 9, которая со своей стороны активирует уже эффекторные каспазы, прежде всего прокаспазу 3.

Митохондриальный индуцированный апоптоз регулируется белками семейства Bcl-2. Взаимодействия этих белков между собой и с другими структурами,

участвующими в реализации про- или антиапоптотической активности клеток, носят крайне сложный и многогранный характер и до конца не изучены. Тем не менее следует отметить, что одним из ключевых элементов, на который направлено действие белков семейства Bcl-2, является проницаемость митохондриальной мембраны [5, 28].

В многочисленных экспериментальных исследованиях продемонстрировано усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов в диабетических сердцах – как за счет рецептор-опосредованного (внешнего), так и митохондриально-опосредованного механизмов [5, 13, 29, 30]. Важную роль в активации процессов апоптоза играют образование активных форм кислорода и окислительный стресс, которые способны повреждать СР, что ведет к усиленному выходу ионов Ca^{2+} в цитоплазму кардиомиоцита. Повышение цитозольной концентрации Ca^{2+} приводит к открытию митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры, являющейся основным регулятором проницаемости митохондриальной мембраны и выхода из нее белков, в первую очередь цитохрома C. Значительную роль при СД2 также играет избыточное накопление СЖК в кардиомиоцитах с образованием церамидов и диацилглицеролов, которые, как уже упоминалось выше, стимулируют апоптоз посредством нескольких независимых механизмов [6, 13].

Некроз, ранее рассматриваемый только как неконтролируемая форма клеточной смерти, в настоящее время признан одновременно и регулируемым процессом. Запрограммированная некротическая смерть кардиомиоцитов включает некроптоз, пироптоз, ферроптоз, некроз, зависящий от проницаемости митохондрий, энтоз и другие формы. Морфологически некроз характеризуется набуханием клеток, нарушением целостности клеточных мембран и резким высвобождением клеточных компонентов во внеклеточное пространство, что приводит к развитию воспалительной реакции в окружающих тканях [28].

Некроптоз является наиболее широко исследованной формой запрограммированного некроза, проявляющей одновременно признаки как апоптоза, так и некроза. Запуск процессов некроптоза, также как и апоптоза, может быть опосредован лигандами клеточной смерти – Fas-L и ФНО- α , а также специфическими рецепторами распознавания патогенов, такими как толл-подобные рецепторы [31]. Критически важную роль в регуляции некроптоза играют протеинкиназы 1 и 3, взаимодействующие с рецепторами (RIP1, RIP3), и псевдокиназа MLKL. Активация комплекса RIP1-RIP3-MLKL приводит к образованию некросом, что в свою очередь ведет к дестабилизации клеточного гомеостаза и нарушению целостности цитоплазматической мембраны [28].

Некроптоз играет существенную роль в прогрес-

сировании ХСН при СД2. Хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность, системное субклиническое воспаление, присущие СД2, стимулируют активацию лигандов клеточной смерти с последующим образованием комплекса RIP1-RIP3-MLKL. Также при СД2 наблюдается избыточная активность кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, связанная как с инициацией RIP1-RIP3, так и оксидативным стрессом на фоне хронической гипергликемии, что приводит к открытию митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры, являющейся финальным этапом запуска процесса некроптоза [26].

Аутофагия представляет собой строго контролируемый и сложный процесс лизосомальной деградации клеточных компонентов. Выделяют три основных пути аутофагии: макро-, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия. Микроаутофагия включает непосредственный захват мелких цитоплазматических компонентов в инвагинацию лизосомальной мембраны с их последующей деградацией внутри лизосомы. Шаперон-опосредованная аутофагия является селективным типом аутофагии, при котором происходит распознавание и связывание специфического цитоплазматического белка родственным белком шапероном. Этот комплекс белок-шаперон затем соединяется с ассоциированным с лизосомой мембранным белком типа 2A, после чего белок-субстрат подвергается деградации и перемещению внутрь лизосомы, где он расщепляется. Макроаутофагия является преобладающим типом аутофагии и представляет собой образование аутофагосом, которые сливаются с лизосомой, обеспечивая секвестрирование и удаление дефектных клеточных органелл и крупных белков [32].

В регуляции процесса аутофагии участвуют две основные противоположные по механизму действия киназы – mTOR и аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК). В условиях адекватного снабжения кардиомиоцитов кислородом и энергией происходит активация mTOR, который фосфорилирует комплекс ULK 1/2, что приводит к его инактивации и дальнейшему ингибированию аутофагии. В неблагоприятных условиях для клетки, таких как гипоксия и нарушение энергетического баланса, происходит АМРК-зависимое ингибирование mTOR, что обеспечивает активацию комплекса генов, регулирующих аутофагию, которые стимулируют синтез белка беклин 1, контролирующего образование аутофагосомы и иницирующего процесс аутофагии [27].

Данные о роли аутофагии кардиомиоцитов в патогенезе ХСН при СД2 противоречивы [33–36]. По некоторым результатам, гипергликемия способна оказывать прямое ингибирующее действие на аутофагию за счет увеличения активности mTOR [33]. Также приводятся результаты, согласно которым

активация АМРК может подавлять гипертрофию кардиомиоцитов и предотвращать развитие ХСН за счет стимуляции аутофагии [34]. Однако в других исследованиях показано, что усиление процессов аутофагии может ассоциироваться с патологической гипертрофией и ремоделированием миокарда при СД2, а подавление аутофагии оказывает кардиопротективный эффект [35, 36].

Изменения экспрессии микроРНК

В последнее время растет количество исследований, посвященных значимости эпигенетических механизмов в развитии и прогрессировании ССЗ, в частности в патогенезе ХСН [37–40]. Одними из многообещающих генетических маркеров являются микроРНК – класс некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), которые контролируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне за счет связывания с матричной РНК, что приводит к ингибированию синтеза определенных белков. МикроРНК регулируют большое количество белок-кодирующих генов и вовлечены в ключевые биологические и патологические процессы в организме, включая эмбриогенез, дифференцировку и пролиферацию клеток, апоптоз и аутофагию [37].

МикроРНК принимают участие в регуляции синтеза трансформирующего фактора роста $\beta 1$, пролиферации фибробластов во внеклеточном матриксе сердца, формировании интерстициального фиброза, гипертрофии и ремоделирования миокарда. Кроме того, микроРНК способны оказывать влияние на метаболизм глюкозы и чувствительность тканей к инсулину [40].

Метаанализ исследований, посвященных экспрессии микроРНК при ХСН, показал, что наибольшее значение в патогенезе и прогнозе ХСН имели следующие микроРНК: miR-29a, miR-21, miR-29b, miR-1, miR-16, miR-133a, miR-133b, miR-208a, miR-208b, miR-221, miR-499 [39]. В ряде исследований выявлены существенные изменения экспрессии микроРНК у больных ХСН, однако данные о направленности этих изменений неоднозначны, а при сочетании ХСН и СД2 результаты изучения микроРНК практически отсутствуют. По данным экспериментальных исследований, при СД2 выявлено увеличение экспрессии миокардиальных микроРНК – miR-199a, miR-21 [41]. В клинических исследованиях у больных СД2 также установлено повышение экспрессии миокардиальных и циркулирующих микроРНК, включая miR-199b, miR-210, miR-223, miR-34b, miR-34c, miR-650 и другие. В то же время наблюдалось снижение экспрессии miR-1, miR-133a, miR-30c, miR-181a, miR-203 в диабетических сердцах, которые, как установлено, могут выполнять защитную роль, ингибируя опосредованные хронической гипергликемией оксидативный стресс, апоптоз кардиомиоцитов и ин-

терстициальный фиброз [38, 41]. Таким образом, нарушение экспрессии микроРНК у больных СД2 может вносить существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений, однако являются ли данные изменения следствием или причинным механизмом, способствующим развитию диабетической кардиомиопатии, остается предметом дальнейшего изучения.

Заключение

Несмотря на то что патогенез диабетической кардиомиопатии изучают на протяжении нескольких десятилетий, эффективной стратегии лечения и профилактики данного состояния до сих пор не разработано. Особенностью течения ХСН на фоне СД2 является сочетание целого кластера факторов риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза, а также многочисленных комбинаций нейрогуморальных, молекулярных и гистологических изменений, не связанных с атерогенезом, что в комплексе обуславливает высокий рост кардиоваскулярных осложнений и декомпенсации ХСН. Краеугольным камнем патологических изменений, проявляющихся гипертрофией, ригидностью, фиброзом и снижением сократимости миокарда, служит нарушение регуляции метаболизма липидов и глюкозы, что приводит к развитию оксидативного стресса, липотоксичности, глюкозотоксичности,

повреждению и гибели кардиомиоцитов. В последнее время растет популярность клинико-генетических исследований в области полиморфизма генов и экспрессии микроРНК, ответственных за развитие и прогрессирование ХСН, однако имеющиеся данные противоречивы, а их прогностическая ценность у пациентов с ХСН, развившейся на фоне СД2, не до конца изучена.

Таким образом, одной из основных задач современной кардиологии являются поиск наиболее чувствительных и специфичных молекулярно-генетических маркеров, участвующих в патогенезе диабетической кардиомиопатии, а также разработка стратегий, направленных на предотвращение прогрессирования ХСН у больных СД2.

Конфликт интересов

В.С. Иванченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Гагарина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Я. Горянская заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Солдатова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Ушаков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Иванченко Вера Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4595-8357

Гагарина Алина Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8512-1204

Горянская Ирина Ярославовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4048-6458

Солдатова Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6310-9199

Author Information Form

Ivanchenko Vera S., PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4595-8357

Gagarina Alina A., PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8512-1204

Goryanskaya Irina Ya., PhD., Associate Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4048-6458

Soldatova Olga V., PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6310-9199

Ушаков Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-7020-4442

Ushakov Alexey V., PhD, Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; ORCID 0000-0002-7020-4442

Вклад авторов в статью

ИВС – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАА – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГИЯ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СОВ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

УАВ – анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

IVS – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAA – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GIYa – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SOV – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

UAV – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed 23.11.2023)
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759
3. Vetrone L.M., Zaccardi F., Webb D.R., Seidu S., Gholap N.N., Pitocco D., Davies M.J., Khunti K. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. Acta Diabetol. 2019; 56(3): 331-339. doi: 10.1007/s00592-018-1253-5.
4. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C. Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. Heart failure reviews. 2018; 23(1): 37-54. doi: 10.1007/s10741-017-9663-y.
5. Tan Y., Zhang Z., Zheng C., Wintergerst K.A., Keller B.B., Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 2020; 17(9): 585-607. doi: 10.1038/s41569-020-0339-2.
6. Gollmer J., Zirlik A., Bugger H. Established and Emerging Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy. J Lipid Atheroscler. 2019; 8(1): 26-47. doi: 10.12997/jla.2019.8.1.26.
7. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014; 383(9921): 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
8. Athithan L., Gulsin G.S., McCann G.P., Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. World J Diabetes. 2019; 10(10): 490-510. doi:10.4239/wjd.v10.i10.490
9. Song Y.J., Zhong C.B., Wu W. Resveratrol and Diabetic Cardiomyopathy: Focusing on the Protective Signaling Mechanisms. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 7051845. doi: 10.1155/2020/7051845.
10. Huang X., Liu G., Guo J., Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. Int J Biol Sci. 2018; 14(11): 1483-1496. doi: 10.7150/ijbs.27173.
11. Yan R., Wang Y., Shi M., Xiao Y., Liu L., Liu L., Guo B. Regulation of PTEN/AKT/FAK pathways by PPAR γ impacts on fibrosis in diabetic nephropathy. J Cell Biochem. 2019; 120(5): 6998-7014. doi: 10.1002/jcb.27937.
12. Bohannon B.M., de la Cruz A., Wu X., Jowais J.J., Perez M.E., Dyckhoorn D.M., Liin S.I., Larsson H.P. Polyunsaturated fatty acid analogues differentially affect cardiac NaV, CaV, and KV channels through unique mechanisms. Elife. 2020; 9: e51453. doi: 10.7554/eLife.51453
13. Wang C.H., Wei Y.H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. J Biomed Sci 2017; 24(1): 70. <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-017-0375-3>
14. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. JACC Heart Fail. 2021; 9(8): 535-549. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.019
15. Fu J., Yu M.G., Li Q., Park K., King G.L. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. Mol Metab. 2021; 52: 101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236
16. Kaludercic N., Di Lisa F. Mitochondrial ROS Formation in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 12. doi: 10.3389/fcvm.2020.00012
17. De Geest B., Mishra M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. Antioxidants (Basel). 2022; 11(4): 784. doi: 10.3390/antiox11040784
18. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomed. Pharm. 2018; 108: 656–662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
19. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Булгакова О.Л. Роль конечных продуктов гликирования в репродукции. Проблемы репродукции. 2019; 25(4): 13-20. doi: 10.17116/repro20192504113
20. Kang Q., Dai H., Jiang S., Yu L. Advanced glycation end products in diabetic retinopathy and phytochemical therapy. Front Nutr. 2022; 9: 1037186. doi: 10.3389/fnut.2022.1037186
21. Chen X., Zhang L., He H., Sun Y., Shen Q., Shi L.

Increased O-GlcNAcylation induces myocardial hypertrophy. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2020; 56(9): 735-743. doi: 10.1007/s11626-020-00503-z

22. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность — современный взгляд на механизмы развития. *Сахарный диабет.* 2022; 25(3): 267-274. doi: doi.org/10.14341/DM12648

23. Salvatore T., Pafundi P.C., Galiero R., Albanese G., Di Martino A., Caturano A., Vetrano E., Rinaldi L., Sasso F.C. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 695792. doi: 10.3389/fmed.2021.695792.

24. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C., Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart Fail Rev* 2018; 23(1): 37-54. doi:10.1007/s10741-017-9663-y

25. Gaitán-González P., Sánchez-Hernández R., Arias-Montañón J.A., Rueda A. Tale of two kinases: Protein kinase A and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in pre-diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes.* 2021; 15; 12(10):1704-1718. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1704.

26. Hegyi B., Bers D.M., Bossuyt J. CaMKII signaling in heart diseases: Emerging role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019; 127: 246-259. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.001.

27. D'Arcy M.S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int* 2019; 43(6): 582-92. doi:10.1002/cbin.11137

28. Chen Y., Hua Y., Li X., Arslan I.M., Zhang W., Meng G. Distinct Types of Cell Death and the Implication in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 42. doi: 10.3389/fphar.2020.00042.

29. Gu J., Wang S., Guo H., Tan Y., Liang Y., Feng A., Liu Q., Damodaran C., Zhang Z., Keller B.B., Zhang C., Cai L. Inhibition of p53 prevents diabetic cardiomyopathy by preventing early-stage apoptosis and cell senescence, reduced glycolysis, and impaired angiogenesis. *Cell Death Dis.* 2018; 9(2): 82. doi: 10.1038/s41419-017-0093-5.

30. Wang X., Pan J., Liu D., Zhang M., Li X., Tian J., Liu M., Jin T., An F. Nicorandil alleviates apoptosis in diabetic cardiomyopathy through PI3K/Akt pathway. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(8): 5349-5359. doi: 10.1111/jcmm.14413.

31. Del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiol Rev* 2019; 99(4): 1765-817. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>

32. Сазонова Е.Н., Гусев И.А. Роль аутофагии кардиомиоцитов в морфогенезе сердца и механизмах кардиопротекции. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2021; 3: 95-102. doi:10.35177/1994-5191-2021-3-95-102

33. Bhattacharya D., Mukhopadhyay M., Bhattacharyya M., Karmakar P. Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review. *EXCLI J* 2018; 17: 709-20. doi: 10.17179/excli2018-1353.

34. Li Y., Wang Y., Zou M., Chen C., Chen Y., Xue R., Dong Y., Liu C. AMPK blunts chronic heart failure by inhibiting autophagy. *BiosciRep* 2018; 38(4): BSR20170982. doi: 10.1042/BSR20170982.

35. Choi R.H., Tatum S.M., Symons J.D., Summers S.A., Holland W.L. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(10): 701-711. doi: 10.1038/s41569-021-00536-1.

36. Dewanjee S., Vallamkondur J., Kalra R.S., John A., Reddy P.H., Kandimalla R. Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy. *Ageing Res Rev.* 2021; 68: 101338. doi: 10.1016/j.arr.2021.101338

37. Жиров И.В., Баулина Н.М., Насонова С.Н., Осьмак Г.Ж., Матвеева Н.А., Миндзаев Д.Р., Фаворова О.О., Терещенко С.Н. Полнотранскриптомный анализ экспрессии микроРНК в мононуклеарных клетках у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности различной этиологии. *Терапевтический архив.* 2019; 91(9): 62-67. doi:10.26442/00403660.2019.09.000294

38. Yang X., Li X., Lin Q., Xu Q. Up-regulation of microRNA-203 inhibits myocardial fibrosis and oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy through the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway via PIK3CA. *Gene.* 2019; 5; 715:143995. doi: 10.1016/j.gene.2019.143995.

39. Gholaminejad A., Zare N., Dana N., Shafie D., Mani A., Javanmard S.H. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(4): 997-1021. doi: 10.1007/s10741-020-10071-9.

40. Швангирадзе ТА, Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Карпукхин А.В., Музаффарова Т.А., Кипкеева Ф.М., Гришина К.А., Кузеванова А.Ю. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13(4): 34-38. doi: 10.14341/OMET2016434-38

41. Ritchie R.H., Abel E.D. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020; 126(11): 1501-1525. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed 23.11.2023)

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):204-221. doi:10.14341/DM12759 (In Russian)

3. Vetrone L.M., Zaccardi F., Webb D.R., Seidu S., Gholap N.N., Pitocco D., Davies M.J., Khunti K. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol.* 2019; 56(3): 331-339. doi: 10.1007/s00592-018-1253-5.

4. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C., Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart failure reviews.* 2018; 23(1): 37-54. doi: 10.1007/s10741-017-9663-y.

5. Tan Y., Zhang Z., Zheng C., Wintergerst K.A., Keller B.B., Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(9): 585-607. doi: 10.1038/s41569-020-0339-2.

6. Gollmer J., Zirlik A., Bugger H. Established and Emerging Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy. *J Lipid Atheroscler.* 2019; 8(1): 26-47. doi: 10.12997/jla.2019.8.1.26.

7. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014; 383(9921): 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.

8. Athithan L., Gulsin G.S., McCann G.P., Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J Diabetes.* 2019; 10(10): 490-510. doi:10.4239/wjd.v10.i10.490

9. Song Y.J., Zhong C.B., Wu W. Resveratrol and Diabetic Cardiomyopathy: Focusing on the Protective Signaling Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 7051845. doi: 10.1155/2020/7051845.

10. Huang X., Liu G., Guo J., Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018; 14(11): 1483-1496. doi: 10.7150/ijbs.27173.

11. Yan R., Wang Y., Shi M., Xiao Y., Liu L., Liu L., Guo B. Regulation of PTEN/AKT/FAK pathways by PPAR γ impacts on fibrosis in diabetic nephropathy. *J Cell Biochem.* 2019; 120(5): 6998-7014. doi: 10.1002/jcb.27937.

12. Bohannon B.M., de la Cruz A., Wu X., Jowais J.J., Perez M.E., Dykxhoorn D.M., Liin S.I., Larsson H.P. Polyunsaturated fatty acid analogues differentially affect cardiac NaV, CaV, and KV channels through unique mechanisms. *Elife.* 2020; 9: e51453. doi: 10.7554/eLife.51453

13. Wang C.H., Wei Y.H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *J Biomed Sci* 2017; 24(1): 70. <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-017-0375-3>
14. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021; 9(8): 535-549. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.019
15. Fu J., Yu M.G., Li Q., Park K., King G.L. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. *Mol Metab.* 2021; 52: 101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236
16. Kaludercic N., Di Lisa F. Mitochondrial ROS Formation in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 12. doi: 10.3389/fcvm.2020.00012
17. De Geest B., Mishra M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(4): 784. doi: 10.3390/antiox11040784
18. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed. Pharm.* 2018; 108: 656–662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
19. Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Bulgakova O.L. The role of advanced glycation end products in reproduction. *Problems of reproductive biology.* 2019; 25(4): 13-20. doi: 10.17116/repro20192504113 (In Russian)
20. Kang Q., Dai H., Jiang S., Yu L. Advanced glycation end products in diabetic retinopathy and phytochemical therapy. *Front Nutr.* 2022; 9: 1037186. doi: 10.3389/fnut.2022.1037186
21. Chen X., Zhang L., He H., Sun Y., Shen Q., Shi L. Increased O-GlcNAcylation induces myocardial hypertrophy. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2020; 56(9): 735-743. doi: 10.1007/s11626-020-00503-z
22. Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A. Diabetes mellitus and heart failure — a modern look at the mechanisms of development. *Diabetes Mellitus.* 2022; 25(3): 267-274. doi:10.14341/DM12648 (In Russian)
23. Salvatore T., Pafundi P.C., Galiero R., Albanese G., Di Martino A., Caturano A., Vetrano E., Rinaldi L., Sasso F.C. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 695792. doi: 10.3389/fmed.2021.695792.
24. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C., Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart Fail Rev* 2018; 23(1): 37-54. doi:10.1007/s10741-017-9663-y
25. Gaitán-González P., Sánchez-Hernández R., Arias-Montaña J.A., Rueda A. Tale of two kinases: Protein kinase A and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in pre-diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes.* 2021; 15; 12(10):1704-1718. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1704.
26. Hegyi B., Bers D.M., Bossuyt J. CaMKII signaling in heart diseases: Emerging role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019; 127: 246-259. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.001.
27. D'Arcy M.S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int* 2019; 43(6): 582-92. doi:10.1002/cbin.11137
28. Chen Y., Hua Y., Li X., Arslan I.M., Zhang W., Meng G. Distinct Types of Cell Death and the Implication in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 42. doi: 10.3389/fphar.2020.00042.
29. Gu J., Wang S., Guo H., Tan Y., Liang Y., Feng A., Liu Q., Damodaran C., Zhang Z., Keller B.B., Zhang C., Cai L. Inhibition of p53 prevents diabetic cardiomyopathy by preventing early-stage apoptosis and cell senescence, reduced glycolysis, and impaired angiogenesis. *Cell Death Dis.* 2018; 9(2): 82. doi: 10.1038/s41419-017-0093-5.
30. Wang X., Pan J., Liu D., Zhang M., Li X., Tian J., Liu M., Jin T., An F. Nicorandil alleviates apoptosis in diabetic cardiomyopathy through PI3K/Akt pathway. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(8): 5349-5359. doi: 10.1111/jcmm.14413.
31. Del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiol Rev* 2019; 99(4): 1765-817. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>
32. Sazonova EN, Gusev IA. The role of cardiomyocytes autophagia in heart morphogenesis and mechanisms of cardioprotection. *Far Eastern Medical Journal.* 2021; 3: 95-102. doi:10.35177/1994-5191-2021-3-95-102 (In Russian)
33. Bhattacharya D., Mukhopadhyay M., Bhattacharyya M., Karmakar P. Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review. *EXCLI J* 2018; 17: 709-20. doi: 10.17179/excli2018-1353.
34. Li Y., Wang Y., Zou M., Chen C., Chen Y., Xue R., Dong Y., Liu C. AMPK blunts chronic heart failure by inhibiting autophagy. *BiosciRep* 2018; 38(4): BSR20170982. doi: 10.1042/BSR20170982.
35. Choi R.H., Tatum S.M., Symons J.D., Summers S.A., Holland W.L. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(10): 701-711. doi: 10.1038/s41569-021-00536-1.
36. Dewanjee S., Vallamkondu J., Kalra R.S., John A., Reddy P.H., Kandimalla R. Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy. *Ageing Res Rev.* 2021; 68: 101338. doi: 10.1016/j.arr.2021.101338
37. Zhironov I.V., Baulina N.M., Nasonova S.N., Osmak G.Z., Matveyeva N.A., Mindzaev D.R., Favorova O.O., Tereshchenko S.N. Full-transcriptome analysis of miRNA expression in mononuclear cells in patients with acute decompensation of chronic heart failure of various etiologies. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(9):62-67. doi:10.26442/00403660.2019.09.0002 94 (In Russian)
38. Yang X., Li X., Lin Q., Xu Q. Up-regulation of microRNA-203 inhibits myocardial fibrosis and oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy through the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway via PIK3CA. *Gene.* 2019; 5; 715:143995. doi: 10.1016/j.gene.2019.143995.
39. Gholaminejad A., Zare N., Dana N., Shafie D., Mani A., Javanmard S.H. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(4): 997-1021. doi: 10.1007/s10741-020-10071-9.
40. Shvangiradze T.A., Bondarenko I.Z., Troshina E.A., Shestakova M.V., Ilyin A.V., Nikankina L.V., Karpukhin A.V., Muzaffarova T.A., Kipkeeva F.M., Grishina K.A., Kuzevanova A.Yu. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism.* 2016; 13(4): 34-38 doi: 10.14341/OMET2016434-38. (In Russian)
41. Ritchie R.H., Abel E.D. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020; 126(11): 1501-1525. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.

Для цитирования: Иванченко В.С., Гагарина А.А., Горянская И.Я., Солдатова О.В., Ушаков А.В. Патогенетические механизмы формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 162-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-162-172

To cite: Ivanchenko V.S., Gagarina A.A., Goryanskaya I.Ya., Soldatova O.V., Ushakov A.V. Pathogenic mechanisms of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 162-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-162-172



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-173-183

УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, Е.И. Солонская, А.Ю. Фальковская

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

• В статье описаны основные патогенетические аспекты атерогенеза с фокусом на роль в этом процессе низкоинтенсивного воспаления. Приводятся данные о возможностях прогнозирования сердечно-сосудистых исходов у пациентов с использованием ряда провоспалительных маркеров, а также об эффективности противовоспалительной терапии у данной когорты больных.

Резюме

Хроническое низкоинтенсивное воспаление в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Инициация и прогрессирование атеросклероза ассоциированы с воспалительным ответом на повреждение эндотелия, сопровождающимся повышением циркуляции в крови ряда провоспалительных маркеров. Атерогенное влияние основных факторов риска атеросклероза, таких как артериальная гипертензия, курение, повышенное потребление жиров с пищей, гиподинамия и ожирение, а также психоэмоциональные факторы и нарушение сна, в значительной степени осуществляется посредством этих механизмов. Кроме того, увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов взаимосвязано с возрастанием уровня симпатического тонуса под действием этих факторов риска. В статье описаны соответствующие механизмы атерогенеза и результаты крупных клинических исследований по изучению связи воспалительной активности, оцениваемой по уровню различных провоспалительных маркеров в крови, с риском сердечно-сосудистых осложнений. Приводятся данные о применении противовоспалительных препаратов, таких как канакинумаб, анакинра, тоцилизумаб, колхицин, для улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца. Рассматриваются эффективность наноиммунотерапии, при которой мощные противовоспалительные агенты доставляются таргетно к атеросклеротическим бляшкам с использованием наночастиц, а также противовоспалительное действие ренальной денервации за счет симпатолитического эффекта данной процедуры.

Ключевые слова

Атеросклероз • Воспаление • Провоспалительные цитокины • Противовоспалительное лечение

Поступила в редакцию: 19.08.2023; поступила после доработки: 01.10.2023; принята к печати: 16.11.2023

IMMUNOINFLAMMATORY PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

V.F. Mordovin, I.V. Zyubanova, M.A. Manukyan, E.I. Solonskaya, A.Yu. Fal'kovskaya

Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

• The article describes the main pathogenetic aspects of atherogenesis and focuses on the role of low-intensity inflammation in this process. Moreover, the article presents data on the possibilities of predicting cardiovascular outcomes in patients using a number of pro-inflammatory markers, and on the effectiveness of anti-inflammatory therapy in this cohort of patients.

Для корреспонденции: Ирина Владимировна Зюбанова, zyubanovaiv@mail.ru; адрес: ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Irina V. Zyubanova, zyubanovaiv@mail.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Abstract

Chronic low-intensity inflammation is currently considered one of the most significant risk factors for cardiovascular disease. The initiation and progression of atherosclerosis are associated with an inflammatory response to endothelial damage, accompanied by an increase in number of pro-inflammatory markers blood circulation. The atherogenic effect of the main risk factors for atherosclerosis, such as hypertension, smoking, increased dietary fat intake, physical inactivity and obesity, as well as psychological and emotional factors and sleep disturbance, is mostly carried out through these mechanisms. In addition, proinflammatory cytokines blood levels increase is associated with sympathetic tone level increase under these risk factors influence. The article describes the relevant atherogenesis mechanisms and the results of large clinical trials studying the relationship between inflammatory activity, assessed by the levels of various pro-inflammatory markers, and the risk of cardiovascular complications. Data regarding the use of anti-inflammatory drugs such as canakinumab, anakinra, tocilizumab, colchicine to treat patients with coronary artery disease are given. The efficacy of nano-immunotherapy, when powerful anti-inflammatory agents are target delivered to atherosclerotic plaques using nanoparticles, is considered, as well as the anti-inflammatory effect of renal denervation due to the sympatholytic activity of this procedure.

Keywords

Atherosclerosis • Inflammation • Pro-inflammatory cytokines • Anti-inflammatory treatment

Received: 19.08.2023; received in revised form: 01.10.2023; accepted: 16.11.2023

Список сокращений

вч-СРБ	–	высокочувствительный С-реактивный белок	ИМ	–	инфаркт миокарда
ДИ	–	доверительный интервал	ИЛ	–	интерлейкин
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца			

Хроническое воспаление низкой интенсивности стало важным новым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и концепция, согласно которой существенное значение в патогенезе атеросклероза имеют иммуновоспалительные процессы, в настоящее время является общепризнанной [1, 2]. Инициация и прогрессирование атеросклероза, согласно этой концепции, рассматриваются как воспалительный ответ на повреждение эндотелия, обусловленное основными факторами риска, в том числе артериальной гипертензией, атерогенными липопротеидами, курением и гипергликемией [3].

Эти факторы риска вызывают секрецию как растворимых молекул адгезии, которые облегчают прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам, так и хемотаксических факторов, стимулирующих миграцию иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство. Последующее превращение моноцитов в макрофаги и поглощение ими липопротеинов холестерина представляют собой начальную стадию возникновения атерогенных процессов [4].

Метаплазия гладких миоцитов также может приводить к образованию пенистых клеток, напоминающих макрофаги. Эти клетки могут пролиферировать и вырабатывают макромолекулы внеклеточного матрикса, составляющего большую часть сформировавшейся атеросклеротической бляшки [5]. Атеросклеротические бляшки также содержат

Т-лимфоциты, выступающие маркерами адаптивной иммунной активации [6]. Эти клетки увеличивают сосудистые поражения, поскольку обладают способностью высвобождать провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин (ИЛ) 1 β , 6, 17, фактор некроза опухолей (TNF) α , что дополнительно увеличивает миграцию моноцитов в субинтимальное пространство [7].

Вместе с тем Т-регуляторные лимфоциты, главным регулятором активности которых служит транскрипционный фактор forkhead box protein P3 (FoxP3), обладают иммуносупрессивным действием, препятствуя прогрессированию атеросклероза. Показано, что выраженность атеросклероза коронарных артерий (оцениваемая по индексу Gensini Score) ассоциирована с более низкой интенсивностью флуоресценции FoxP3 в ядрах Т-регуляторных, а также Т-конвекционных лимфоцитов. Интенсивность флуоресценции FoxP3 имела обратные взаимосвязи с индексом Gensini Score, а также многочисленные корреляции с параметрами липидного обмена у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [8].

Атерогенное влияние основных факторов риска в значительной степени реализуется при участии иммуновоспалительных механизмов, сопровождающихся повышением уровней провоспалительных цитокинов в крови.

Артериальная гипертензия, по современным представлениям, рассматривается в качестве хронического низкоинтенсивного воспалительного состояния [2, 9]. Тесная связь между курением, повышением уровней воспалительных маркеров и риском сердечно-сосудистых заболеваний выявлена при проведении обширных проспективных исследований [10]. Усиливают сосудистое воспаление гидрогенизированные трансжиры в диете, низкая физическая активность и ожирение [11, 12]. Существенное значение психоэмоциональных факторов и нарушений сна в патогенезе атеросклероза и возникновении острых коронарных осложнений хорошо известно [13, 14]. Весьма примечательно, что наблюдаемое при этом возрастание уровня симпатического тонуса коррелировало с увеличением содержания в крови провоспалительных цитокинов [15].

Существуют гипотезы о миокардиальной продукции цитокинов под действием избыточного давления на стенку левого желудочка, об экстрамиокардиальной – на фоне тканевой гипоксии и образования свободных радикалов, а также эндотоксина концепция атерогенеза. Согласно этой теории, в индуцировании системного воспаления ключевую роль играет кишечный эндотоксин с развитием системной эндотоксемии, показатели которой активно изучаются. Для антиэндотоксикозной защиты с помощью селективной энтеро- и гемосорбции разрабатывается новое поколение средств на основе олигонуклеотидов [16].

Снижение уровня активности провоспалительных цитокинов отмечено также при соблюдении диеты, использовании регулярных физических тренировок и отказе от курения [17]. Аналогичные результаты получены при использовании методов бариатрической хирургии [18]. При изучении связи между активностью воспалительных процессов и последующим возникновением острых коронарных осложнений особое внимание уделялось определению роли провоспалительных цитокинов, хемокинов и растворимых молекул адгезии. Показана предикторная роль эндотелина 1 и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом после чрескожного коронарного вмешательства [19]. Тем не менее результаты этих исследований пока неоднозначны, а сложность определения и высокая стоимость тестов ограничивают возможность их широкого использования. В связи с этим в качестве ключевого показателя характеристики сердечно-сосудистого риска рассматривается высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ).

Наиболее примечательны в этом отношении результаты исследования, включавшего 1 086 практически здоровых мужчин, участвовавших в исследовании «Врачи», у которых исходно было определено содержание вч-СРБ в плазме крови [20].

За более чем 8-летний период наблюдения инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или венозный тромбоз развились у 543 лиц. Проведено их сравнение с таким же количеством людей, сопоставимых по основным клинико-демографическим показателям, у которых сердечно-сосудистых осложнений не было зарегистрировано. Полученные результаты показали, что исходное содержание вч-СРБ в плазме крови было выше у мужчин, перенесших впоследствии ИМ (1,51 и 1,13 мг/л, $p < 0,001$) или ишемический инсульт (1,38 и 1,13 мг/л, $p = 0,02$), но не венозный тромбоз (1,26 и 1,13 мг/л, $p = 0,34$), чем у мужчин без сосудистых осложнений. Также обнаружено, что у мужчин с верхним квартилем показателей вч-СРБ риск ИМ был в три раза выше (относительный риск 2,9; $p < 0,001$), а риск ишемического инсульта – в два раза выше (относительный риск 1,9, $p = 0,02$), чем у мужчин в нижнем квартиле. Также примечательно, что эти показатели риска были стабильными в течение длительных периодов времени, не были связаны с курением и не зависели от других факторов риска, в том числе от нарушений липидного обмена. Аналогичные результаты получены при проведении обсервационных исследований, показавших, что вч-СРБ является более значимым предиктором первых сердечно-сосудистых событий, чем холестерин липопротеидов низкой плотности [21].

Убедительные подтверждения роли иммунновоспалительных процессов в патогенезе атеросклероза получены также при проведении эпидемиологических исследований, позволивших выявить достоверную связь между повышением уровня вч-СРБ и риском возникновения ишемической болезни сердца [22]. Кроме того, была обнаружена связь между повышением уровня вч-СРБ и частотой возникновения внезапной смерти [23]. На основе этих данных Американская кардиологическая ассоциация для индивидуальной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендует использовать вч-СРБ, при этом его значения $<1,0$, $1,0-3,0$ и $>3,0$ мг/л соответствуют категориям низкого, среднего и высокого риска [24].

Уровень вч-СРБ наряду с показателями липидного обмена и полом может использоваться для расчета вероятности наличия у пациента со стабильной ИБС $\geq 70\%$ стеноза коронарной артерии [25]. По данным других авторов, со степенью выраженности ангиографически определяемого коронарного атеросклероза уровни маркеров воспаления коррелируют недостаточно тесно [26], в связи с этим предполагается, что вч-СРБ играет более существенную роль в возникновении нестабильности атеросклеротических бляшек с последующим развитием коронарных осложнений. Основные

аспекты иммуновоспалительного патогенеза атеросклероза представлены на *рисунке*.

Существенное значение при дестабилизации атеросклеротической бляшки с возникновением острых сердечно-сосудистых событий имеет формирование некротического ядра внутри бляшки, состоящего из погибающих иммунокомпетентных клеток [27].

Снижение уровня иммуновоспалительной активности сопровождается развитием процессов стабилизации и макрокальцификации бляшек [28]. Раннее снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне приема статинов объясняют помимо гиполипидемического также плеiotропными эффектами данной группы препаратов, включая противовоспалительный [29]. В связи с этим крайне важным остается повышение частоты назначения и приверженности пациентов приему статинов, по-прежнему остающихся на неудовлетворительном уровне [30].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные, подтверждающие роль воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений, послужили основанием для проведения исследований с использованием противовоспалительных средств.

Моноклональное антитело к интерлейкину 1β

Канакинумаб является моноклональным антителом к провоспалительному цитокину ИЛ-1β. В рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование с применением канакинумаба был включен 10 061 пациент с перенесенным ранее ИМ и уровнем вч-СРБ 2 мг/л и более. Три группы больных получали канакинумаб подкожно в дозах 50, 150 и 300 мг каждые 3 мес. или плацебо. Первичная конечная точка включала нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистую смерть.

При последующем наблюдении, длившемся в среднем 3,7 года, частота первичной конечной точки составила 4,5 случая на 100 человеко-лет в

группе плацебо, 4,11 случая на 100 человеко-лет в группе 50 мг, 3,86 случая на 100 человек-лет в группе 150 мг и 3,90 случая на 100 человек-лет в группе 300 мг. Отношения рисков по сравнению с плацебо были следующими: в группе 50 мг – 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,80–1,07; $p = 0,30$), в группе 150 мг – 0,85 (95% ДИ 0,74–0,98; $p = 0,021$) и в группе 300 мг – 0,86 (95% ДИ 0,75–0,99; $p = 0,031$).

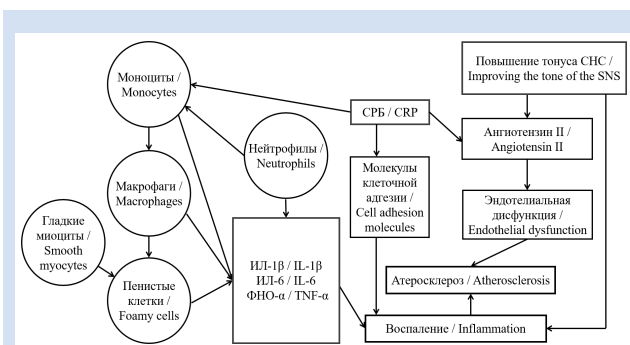
Таким образом, терапия, основанная на подавлении провоспалительного цитокина ИЛ-1β, обладает способностью значительно снижать частоту возникновения повторных сердечно-сосудистых осложнений [31]. Также обнаружено, что назначение канакинумаба пациентам, ранее перенесшим ИМ, приводило к снижению частоты возникновения застойной сердечной недостаточности и смертности от этого осложнения у больных с повышенным уровнем вч-СРБ [32].

Колхицин

Препаратом с высокой противовоспалительной активностью следует считать колхицин. Его эффективность изучена в том числе при проведении рандомизированного двойного слепого исследования с участием пациентов, набранных в течение 30 дней после перенесенного ИМ. Больные были рандомизированы для приема колхицина в низких дозах (0,5 мг один раз в сутки) или плацебо. Первичная конечная точка представляла собой совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин, реанимационной остановки сердца, ИМ, инсульта или срочной госпитализации по поводу стенокардии, ведущей к реваскуляризации коронарных сосудов.

В исследование было включено 4 745 пациентов, в том числе 2 366 больных, получавших колхицин, и 2 379 пациентов группы плацебо. Пациенты наблюдались в среднем 22,6 мес. Первичная конечная точка определена у 5,5% пациентов в группе колхицина по сравнению с 7,1% пациентов в группе плацебо: отношение рисков 0,77 (95% ДИ 0,61–0,96; $p = 0,02$). Соотношение рисков составило 0,84 (95% ДИ 0,46–1,52) для смерти от сердечно-сосудистых причин, 0,83 (95% ДИ 0,25–2,73) для реанимационной остановки сердца, 0,91 (95% ДИ 0,68–1,21) для ИМ, 0,26 (95% ДИ 0,10–0,70) для инсульта и 0,50 (95% ДИ, 0,31–0,81) для срочной госпитализации по поводу стенокардии, ведущей к реваскуляризации коронарных артерий. Полученные результаты показывают, что у пациентов с перенесенным ИМ использование колхицина значительно снижало риск возникновения ишемических сердечно-сосудистых событий [33].

Аналогичные результаты получены при использовании колхицина для лечения пациентов с хроническими формами ИБС. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании



Иммуновоспалительные механизмы атерогенеза

Примечание: ИЛ – интерлейкин; СНС – симпатическая нервная система; СРБ – С-реактивный белок; ФНО – фактор некроза опухолей.

Immuno-inflammatory mechanisms of atherogenesis

Note: CRP – C-reactive protein; IL – interleukin; SNS – sympathetic nervous system; TNF – tumor necrosis factor.

довании первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации. Вторичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта. В исследование вошло 5 522 пациента, 2 762 из которых получали колхицин, 2 760 – плацебо. За период наблюдения, составивший в среднем 28,6 мес., первичная конечная точка зарегистрирована у 187 (6,8%) больных в группе колхицина и у 264 (9,6%) в группе плацебо: отношение рисков 0,69 (95% ДИ 0,57–0,83; $p < 0,001$). Вторичная конечная точка зафиксирована у 115 пациентов (4,2%) в группе колхицина и у 157 пациентов (5,7%) в группе плацебо: отношение рисков 0,72 (95% ДИ 0,57–0,92; $p = 0,007$). Полученные результаты убедительно свидетельствуют об эффективности колхицина, используемого для лечения пациентов с хроническими формами ИБС [34]. По мнению ряда авторов, применение колхицина для подавления низкоинтенсивного воспаления представляется наиболее перспективным и требует дальнейшего активного изучения [35].

Блокатор рецепторов интерлейкина 1

Назначение пациентам, госпитализированным по поводу ИМ с подъемом сегмента ST, рекомбинантной формы человеческого антагониста рецепторов ИЛ-1 (анакинра), по данным рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, включавшего 99 пациентов, приводило к снижению уровней вч-СРБ (медиана 67 [межквартильный диапазон 39–120] в группе анакинры и 214 [межквартильный диапазон 131–394] мг/сут/л в группе плацебо, $p < 0,001$) свидетельствующее о значительном снижении системного воспалительного ответа с помощью данного препарата. Это в свою очередь сопровождалось значительным уменьшением, по сравнению с плацебо, показателей летальности и частоты возникновения сердечной недостаточности (9,4 против 25,7%, $p = 0,046$ и 0 против 11,4%, $p = 0,011$ соответственно) [36].

Антитела к рецепторам интерлейкина 6

Эффективность тоцилизумаба, являющегося антителом к рецепторам провоспалительного цитокина ИЛ-6, изучена при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, рандомизированных в среднем через 2 дня после появления симптомов, в виде однократного приема препарата. В результате исследования обнаружено, что средняя площадь под кривой для вч-СРБ была в 2,1 раза выше в группе плацебо, чем в группе тоцилизумаба (4,2 и 2,0 мг/л/ч, $p < 0,001$), а медиана тропонина Т была в 1,5 раза выше в группе плацебо по сравнению с группой тоцилизумаба (234 и 159 нг/л/ч, $p = 0,007$), что свидетельствует о целесообразности использования препарата для лечения больных с острой коронарной патологией [37].

Для исследования эффективности тоцилизумаба у пациентов после остановки сердца по предполагаемой сердечной причине и проведения первичной реанимации в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование рандомизировали 80 больных 1:1 для однократной инфузии исследуемого препарата или плацебо в дополнение к стандартной терапии. В качестве первичной конечной точки оценивалось снижение вч-СРБ в течение первых 72 ч. Вторичными и основными конечными точками были изменения уровней лейкоцитов, маркеров повреждения миокарда, креатинкиназы, тропонина Т и N-концевого натрийуретического пептида и маркера повреждения головного мозга – нейрон-специфической энолазы. Дополнительное назначение антагониста рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба приводило к снижению уровней вч-СРБ по сравнению с плацебо (–84% (–90%; –76%)), что сопровождалось уменьшением повреждения миокарда и снижением содержания в крови тропонина Т (–38% (–53%; –19%)), свидетельствующим о том, что развитие системного воспаления и повышение уровня ИЛ-6 связаны с тяжестью заболевания и органного повреждения в данной когорте больных [38].

Полипrenoлы

Следует отметить перспективы применения растительных полипренолов, противовоспалительная эффективность которых у больных острым коронарным синдромом была документирована в проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 68 пациентов. Полипrenoлы являются предшественниками долихоллов, участвующих в долихолфосфатном цикле. Нарушения в данном цикле приводят к дисбалансу и дефициту гликопротеинов, участвующих в патогенезе многих заболеваний. Пациентов с острым коронарным синдромом, поступивших в первые сутки от начала заболевания, методом конвертов рандомизировали в 2 группы: 1-я в дополнение к стандартной терапии получала отечественный препарат «Ропрен», содержащий полипrenoлы; 2-я – плацебо в течение двух месяцев. В группе исследуемого препарата наблюдалось значимое снижение уровня ИЛ-6 в отличие от группы плацебо [39].

Противовоспалительная терапия с использованием наночастиц

В последние годы успешно разрабатываются нанотехнологические методы таргетного воздействия на активность иммунновоспалительных процессов, обуславливающих развитие атеросклероза. Показано в частности, что наночастица Col-IV ИЛ-10 обеспечивает контролируемую доставку к атеросклеро-

тическим бляшкам мощного противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что предотвращает образование уязвимых бляшек за счет увеличения толщины фиброзной капсулы и уменьшения некротических ядер в атеросклеротических бляшках [40].

Адресная доставка с помощью нанотехнологий доминирующего фактора роста лимфатических сосудов VEGF-C к атеросклеротическим бляшкам позволяет улучшить выживаемость экспериментальных животных [41].

Использование наноиммунотерапии позволяет регулировать передачу сигналов лиганда CD40-CD40 в моноцитах и макрофагах, блокируя взаимодействие CD40 и фактора 6, связанным с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6), обладает значительным противовоспалительным эффектом, что обусловлено снижением миграционной способности моноцитов [42]. Наночастицы рекомбинантного липопротеина высокой плотности блокируют взаимодействие CD40 и TRAF6 (TRAF-STOPS), что снижает экспрессию CD40 и интегрин в классических моноцитах и существенно замедляет прогрессирование атеросклероза [43].

Еще одним подходом является разработка нацеленных на коллаген IV наночастиц Col-IV NP для селективной доставки ингибиторов протеина аргининдеиминазы PAD4 в базальную мембрану сосудов, что снижает накопление воспалительных клеток в местах повреждения интимы и сохраняет непрерывность эндотелия [44].

Все эти исследования, несомненно, являются перспективными, однако до начала применения полученных в них результатов в клинической практике пройдет достаточно много времени. В связи с этим значительный интерес вызывают данные, свидетельствующие о том, что течение иммунновоспалительных процессов находится под непосредственным регулирующим влиянием вегетативной нервной системы, при этом непосредственное стимулирующее воздействие на уровни провоспалительных цитокинов оказывает активация симпатической нервной системы [45]. В связи с этим можно

предполагать, что эндовазальное влияние на один из компонентов симпатической нервной системы, снижая степень выраженности симпатической гиперактивации, будет угнетать иммунновоспалительные реакции, что, соответственно, окажет благоприятное влияние на течение процессов атерогенеза.

Ренальная денервация

К настоящему времени показано, что ренальная денервация, как процедура с симпатолитическим эффектом, обладает комплексом противовоспалительных эффектов [46–48]. Более того, в ряде исследований продемонстрировано, что супрессия провоспалительной активности после данной процедуры тесно связана с уменьшением выраженности субклинических изменений сосудистой стенки [49, 50]. Вместе с тем до настоящего времени этот аспект проблемы остается недостаточно изученным и представляется перспективным направлением дальнейших исследований.

Таким образом, согласно современным данным, изучение возможностей противовоспалительной терапии представляется крайне перспективным направлением в кардиологии. Рассмотрение атеросклероза как воспалительного заболевания и соответствующий подход к его лечению смогут значительно повысить эффективность терапии и уменьшить риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Конфликт интересов

В.Ф. Мордовин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Зюбанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Манукян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Солонская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Фальковская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работы выполнены в рамках государственного задания № 122020300043-1 от 03.02.2022.

Информация об авторах

Мордовин Виктор Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2238-4573

Зюбанова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6995-9875

Author Information Form

Mordovin Victor F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2238-4573

Zybanova Irina V., MD, PhD, Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6995-9875

Манукян Мушег Айкович, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3577-1895

Солонская Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9857-4368

Фальковская Алла Юрьевна, доктор медицинских наук заведующая отделением артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5638-3034

Manukyan Musheg A., MD, PhD, Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3577-1895

Solonskaya Ekaterina I., MD, PhD, Junior Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9857-4368

Falkovskaya Alla Yu., MD, PhD, Head of the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5638-3034

Вклад авторов в статью

МВФ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗИВ – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ММА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФАЮ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MVF – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZIV – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MMA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FAYu – contribution to the concept of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iseme R.A., McEvoy M., Kelly B., Agnew L., Walker F.R., Handley T., Oldmeadow C., Attia J., Boyle M. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017;113(10):1102-1112. doi: 10.1093/cvr/cvx112.
2. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1127-1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
3. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610. doi: 10.1038/s41573-021-00198-1.
4. Tabas I., Lichtman A.H. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47(4):621-634. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.008.
5. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
6. Ketelhuth D.F., Hansson G.K. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):668-78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306427.
7. Svedberg F.R., Williams M. Cellular origin of human cardiac macrophage populations. *Nat Med.* 2018;24(8):1091-1092. doi: 10.1038/s41591-018-0143-2.

8. Кологринова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Харитонов О.А., Трубаева О.А., Кравченко Е.С. Циркулирующие FoxP3+ Т-лимфоциты при хронической ишемической болезни сердца: взаимосвязь с тяжестью атеросклероза и состоянием обмена липидов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(2):45-51. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51
9. Jayedi A., Rahimi K., Bautista L.E., Nazarzadeh M., Zargar M.S., Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2019;105(9):686-692. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314216
10. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P., Lima J.A., Bluemke D.A., Hundley W.G., Min J.K., Shaw L.J., Lloyd-Jones D.M., Barr R.G., Budoff M.J., Blumenthal R.S., Nasir K. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(3):700-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304562.
11. Della Corte K.W., Perrar I., Penczynski K.J., Schwingshackl L., Herder C., Buyken A.E. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients.* 2018;10(5):606. doi: 10.3390/nu10050606.

12. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.L., Oeltgen P.R. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol.* 2021;154:111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543.
13. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):31-40. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert.
14. Lao X.Q., Liu X., Deng H.B., Chan T.C., Ho K.F., Wang F., Vermeulen R., Tam T., Wong M.C.S., Tse L.A., Chang L.Y., Yeoh E.K. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(1):109-117. doi: 10.5664/jcsm.6894.
15. Castro-Diehl C., Diez Roux A.V., Redline S., Seeman T., McKinley P., Sloan R., Shea S. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2016;39(11):1927-1940. doi: 10.5665/sleep.6218.
16. Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В., Хасанов И.Ш., Яковлев М.Ю. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (1): 200–212. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-200-212.
17. Al Rifai M., DeFilippis A.P., McEvoy J.W., Hall M.E., Acien A.N., Jones M.R., Keith R., Magid H.S., Rodriguez C.J., Barr G.R., Benjamin E.J., Robertson R.M., Bhatnagar A., Blaha M.J. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2017;258:119-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021.
18. Askarpour M., Khani D., Sheikhi A., Ghaedi E., Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019;29(8):2631-2647. doi: 10.1007/s11695-019-03926-0.
19. Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология.* 2020;60(8):98-105. doi:10.18087/cardio.2020.8.n966
20. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989;321(3):129-35. doi: 10.1056/NEJM198907203210301.
21. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65. doi: 10.1056/NEJMoA021993.
22. Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321(7255):199-204. doi: 10.1136/bmj.321.7255.199.
23. Albert C.M., Ma J., Rifai N., Stampfer M.J., Ridker P.M. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation.* 2002;105(22):2595-9. doi: 10.1161/01.cir.0000017493.03108.1c.
24. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr., Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
25. Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., Харитонов О.А., Винницкая И.В. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(1):4-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-01-01.
26. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D., Anderson J.L.; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):632-7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01804-6.
27. Coornaert I., Hofmans S., Devisscher L., Augustyns K., Van Der Veken P., De Meyer G.R.Y., Martinet W. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2018;13(6):477-488. doi: 10.1080/17460441.2018.1457644.
28. Tintut Y., Hsu J.J., Demer L.L. Lipoproteins in Cardiovascular Calcification: Potential Targets and Challenges. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:172. doi: 10.3389/fcvm.2018.00172.
29. Hibbert B., Simard T., Ramirez F.D., Pourdjabbar A., Raizman J.E., Maze R., Wilson K.R., Hawken S., O'Brien E.R. The effect of statins on circulating endothelial progenitor cells in humans: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(5):491-6. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182a4027f.
30. Серебрякова В.Н., Головина Е.А., Кавешников А.В., Кавешников В.С. Частота назначения и приверженность лечению статинами у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):434-441. doi:10.14341/DM12563
31. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoA1707914.
32. Everett B.M., Cornel J.H., Lainscak M., Anker S.D., Abbate A., Thuren T., Libby P., Glynn R.J., Ridker P.M. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation.* 2019;139(10):1289-1299. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
33. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., López-Sendón J., Ostadal P., Koenig W., Angoulvant D., Grégoire J.C., Lavoie M.A., Dubé M.P., Rhoads D., Provencher M., Blondeau L., Orfanos A., L'Allier P.L., Guertin M.C., Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoA1912388.
34. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J., The S.H.K., Xu X.F., Ireland M.A., Lenderink T., Latchem D., Hoogslag P., Jerzewski A., Nierop P., Whelan A., Hendriks R., Swart H., Schaap P., Kuijper A.F.M., van Hesse M.W.J., Saklani P., Tan I., Thompson A.G., Morton A., Judkins C., Bax W.A., Dirksen M., Alings M., Hankey G.J., Budgeon C.A., Tijssen J.G.P., Cornel J.H., Thompson P.L.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoA2021372.
35. Зыков М.В., Барбараш О.Л. Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(4):606-611. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-06.
36. Abbate A., Trankle C.R., Buckley L.F., Lipinski M.J., Appleton D., Kadariya D., Canada J.M., Carbone S., Roberts C.S., Abouzaki N., Melchior R., Christopher S., Turlington J.,

- Mueller G., Garnett J., Thomas C., Markley R., Wohlford G.F., Puckett L., Medina de Chazal H., Chiabrando J.G., Bressi E., Del Buono M.G., Schatz A., Vo C., Dixon D.L., Biondi-Zoccai G.G., Kontos M.C., Van Tassel B.W. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. doi: 10.1161/JAHA.119.014941.
37. Kleveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A.E., Bendz B., Amundsen B.H., Espevik T., Aakhus S., Damås J.K., Aukrust P., Wiseth R., Gullestad L. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171.
38. Meyer M.A.S., Wiberg S., Grand J., Meyer A.S.P., Obling L.E.R., Frydland M., Thomsen J.H., Josiassen J., Møller J.E., Kjaergaard J., Hassager C. Treatment Effects of Interleukin-6 Receptor Antibodies for Modulating the Systemic Inflammatory Response After Out-of-Hospital Cardiac Arrest (The IMICA Trial): A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single-Center, Randomized, Clinical Trial. *Circulation.* 2021;143(19):1841-1851. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053318.
39. Цой Е.И., Вышлов Е.В., Трусов В.Б. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сибирский медицинский журнал.* 2018; 33(2): 21–25. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25
40. Kamaly N., Fredman G., Fojas J.J., Subramanian M., Choi W.I., Zepeda K., Vilos C., Yu. M., Gadde S., Wu J., Milton J., Carvalho Leitao R., Rosa Fernandes L., Hasan M., Gao H., Nguyen V., Harris J., Tabas I., Farokhzad O.C. Targeted Interleukin-10 Nanotherapeutics Developed with a Microfluidic Chip Enhance Resolution of Inflammation in Advanced Atherosclerosis. *ACS Nano.* 2016;10(5):5280-92. doi: 10.1021/acsnano.6b01114.
41. Silvestre-Roig C., Lemnitzer P., Gall J., Schwager S., Toska A., Yvan-Charvet L., Detmar M., Soehnlein O. Arterial Delivery of VEGF-C Stabilizes Atherosclerotic Lesions. *Circ Res.* 2021;128(2):284-286. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317186.
42. Lameijer M., Binderup T., van Leent M.M.T., Senders M.L., Fay F., Malkus J., Sanchez-Gaytan B.L., Teunissen A.J.P., Karakatsani N., Robson P., Zhou X., Ye Y., Wojtkiewicz G., Tang J., Seijkens T.T.P., Kroon J., Strokes E.S.G., Kjaer A., Ochando J., Reiner T., Pérez-Medina C., Calcagno C., Fisher E.A., Zhang B., Temel R.E., Swirski F.K., Nahrendorf M., Fayad Z.A., Lutgens E., Mulder W.J.M., Duivenvoorden R. Efficacy and safety assessment of a TRAF6-targeted nanoimmunotherapy in atherosclerotic mice and non-human primates. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(5):279-292. doi: 10.1038/s41551-018-0221-2. Erratum in: *Nat Biomed Eng.* 2018 Aug;2(8):623.
43. Seijkens T.T.P., van Tiel C.M., Kusters P.J.H., Atzler D., Soehnlein O., Zarzycka B., Aarts S.A.B.M., Lameijer M., Gijbels M.J., Beckers L., den Toom M., Slütter B., Kuiper J., Duchene J., Aslani M., Megens R.T.A., van 't Veer C., Kooij G., Schrijver R., Hoeksema M.A., Boon L., Fay F., Tang J., Baxter S., Jongejan A., Moerland P.D., Vriend G., Bleijlevens B., Fisher E.A., Duivenvoorden R., Gerdes N., de Winther M.P.J., Nicolaes G.A., Mulder W.J.M., Weber C., Lutgens E. Targeting CD40-Induced TRAF6 Signaling in Macrophages Reduces Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):527-542. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.055.
44. Molinaro R., Yu M., Sausen G., Bichsel C.A., Corbo C., Folco E.J., Lee G.Y., Liu Y., Tesmenitsky Y., Shvartz E., Sukhova G.K., Kloss F., Croce K.J., Farokhzad O.C., Shi J., Libby P. Targeted delivery of Protein Arginine Deiminase-4 inhibitors to limit arterial intimal NETosis and preserve endothelial integrity. *Cardiovasc Res.* 2021:cvab074. doi: 10.1093/cvr/cvab074.
45. Bernstein I.M., Damron D., Schonberg A.L., Sallam R.M., Shapiro R. The relationship of plasma volume, sympathetic tone, and proinflammatory cytokines in young healthy nonpregnant women. *Reprod Sci.* 2009 Oct;16(10):980-5. doi: 10.1177/1933719109338876. Erratum in: *Reprod Sci.* 2014;21(4):543
46. Zaldivia M.T., Rivera J., Hering D., Marusic P., Sata Y., Lim B., Eikelis N., Lee R., Lambert G.W., Esler M.D., Htun N.M., Duval J., Hammond L., Eisenhardt S.U., Flierl U., Schlaich M.P., Peter K. Renal Denervation Reduces Monocyte Activation and Monocyte-Platelet Aggregate Formation: An Anti-Inflammatory Effect Relevant for Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2017;69(2):323-331. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373.
47. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А., Бухарова Э.К. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал.* 2019;34(4):118–127. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127.
48. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Гусакова А.М., Рябова Т.Р., Баев А.Е. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006.
49. Chen H., Wang R., Xu F., Zang T., Ji M., Yin J., Chen J., Shen L., Ge J. Renal denervation mitigates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via the suppression of inflammation. *Am J Transl Res.* 2020;12(9):5362-5380.
50. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Рюмшина Н.И., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Курлов И.О., Баев А.Е. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(5):552–563. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563.

REFERENCES

1. Iseme R.A., McEvoy M., Kelly B., Agnew L., Walker F.R., Handley T., Oldmeadow C., Attia J., Boyle M. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017;113(10):1102-1112. doi: 10.1093/cvr/cvx112.
2. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1127-1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
3. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610. doi: 10.1038/s41573-021-00198-1.
4. Tabas I., Lichtman A.H. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47(4):621-634. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.008.
5. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
6. Ketelhuth D.F., Hansson G.K. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):668-78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306427.
7. Svedberg F.R., Guillems M. Cellular origin of human cardiac macrophage populations. *Nat Med.* 2018;24(8):1091-1092. doi: 10.1038/s41591-018-0143-2.
8. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Trubacheva O.A., Kravchenko E.S. Circulating FoxP3⁺ T-lymphocytes in chronic coronary artery disease: Associations with the severity of atherosclerosis and lipid metabolism. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental*

- Medicine. 2021;36(2):45-51. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51 (In Russian)
9. Jayedi A., Rahimi K., Bautista L.E., Nazarzadeh M., Zargar M.S., Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019;105(9):686-692. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314216
10. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P., Lima J.A., Bluemke D.A., Hundley W.G., Min J.K., Shaw L.J., Lloyd-Jones D.M., Barr R.G., Budoff M.J., Blumenthal R.S., Nasir K. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(3):700-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304562.
11. Della Corte K.W., Perrar I., Penczynski K.J., Schwingshackl L., Herder C., Buyken A.E. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2018;10(5):606. doi: 10.3390/nu10050606.
12. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.L., Oeltgen P.R. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol*. 2021;154:111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543.
13. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):31-40. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert.
14. Lao X.Q., Liu X., Deng H.B., Chan T.C., Ho K.F., Wang F., Vermeulen R., Tam T., Wong M.C.S., Tse L.A., Chang L.Y., Yeoh E.K. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):109-117. doi: 10.5664/jcsm.6894.
15. Castro-Diehl C., Diez Roux A.V., Redline S., Seeman T., McKinley P., Sloan R., Shea S. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2016;39(11):1927-1940. doi: 10.5665/sleep.6218.
16. Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V., Khassanov I.Sh., Yakovlev M.Yu. Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 200–212. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-200-212. (In Russian)
17. Al Rifai M., DeFilippis A.P., McEvoy J.W., Hall M.E., Acién A.N., Jones M.R., Keith R., Magid H.S., Rodriguez C.J., Barr G.R., Benjamin E.J., Robertson R.M., Bhatnagar A., Blaha M.J. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2017;258:119-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021.
18. Askarpour M., Khani D., Sheikhi A., Ghaedi E., Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(8):2631-2647. doi: 10.1007/s11695-019-03926-0.
19. Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya*. 2020;60(8):98-105. doi:10.18087/cardio.2020.8.n966 (In Russian)
20. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-35. doi: 10.1056/NEJM198907203210301.
21. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65. doi: 10.1056/NEJMoA021993.
22. Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-204. doi: 10.1136/bmj.321.7255.199.
23. Albert C.M., Ma J., Rifai N., Stampfer M.J., Ridker P.M. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105(22):2595-9. doi: 10.1161/01.cir.0000017493.03108.1c.
24. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr., Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
25. Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Margolis N.Yu., Zhuravleva O.A., Kharitonova O.A., Vinnitskaya I.V. Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):4-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-01-01. (In Russian)
26. Zebreck J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D., Anderson J.L.; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):632-7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01804-6.
27. Coornaert I., Hofmans S., Devisscher L., Augustyns K., Van Der Veken P., De Meyer G.R.Y., Martinet W. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(6):477-488. doi: 10.1080/17460441.2018.1457644.
28. Tintut Y., Hsu J.J., Demer L.L. Lipoproteins in Cardiovascular Calcification: Potential Targets and Challenges. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:172. doi: 10.3389/fcvm.2018.00172.
29. Hibbert B., Simard T., Ramirez F.D., Pourdjabbar A., Raizman J.E., Maze R., Wilson K.R., Hawken S., O'Brien E.R. The effect of statins on circulating endothelial progenitor cells in humans: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(5):491-6. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182a4027f.
30. Serebryakova V.N., Golovina E.A., Kaveshnikov A.V., Kaveshnikov V.S. Prescribing frequency and adherence to statins in outpatients with type 2 diabetes mellitus and comorbid cardiovascular diseases. *Diabetes mellitus*. 2020;23(5):434-441. doi:10.14341/DM12563 (In Russian)
31. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoA1707914.
32. Everett B.M., Cornel J.H., Lainscak M., Anker S.D., Abbate A., Thuren T., Libby P., Glynn R.J., Ridker P.M. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-1299. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
33. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., López-Sendón J., Ostadal P., Koenig W., Angoulvant D., Grégoire J.C., Lavoie M.A., Dubé M.P., Rhoads D., Provencher M., Blondeau L., Orfanos A., L'Allier P.L., Guertin M.C., Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoA1912388.
34. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W.,

- Schut A., Opstal T.S.J., The S.H.K., Xu X.F., Ireland M.A., Lenderink T., Latchem D., Hoogslag P., Jerzewski A., Nierop P., Whelan A., Hendriks R., Swart H., Schaap J., Kuijper A.F.M., van Hessen M.W.J., Saklani P., Tan I., Thompson A.G., Morton A., Judkins C., Bax W.A., Dirksen M., Alings M., Hankey G.J., Budgeon C.A., Tijssen J.G.P., Cornel J.H., Thompson P.L.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
35. Zykov M.V., Barbarash O.L. Inflammation and Comorbidity. Are There any Chances to Improve the Prognosis in Patients with Extremely High Cardiovascular Risk? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):606-611. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-06. (In Russian)
36. Abbate A., Trankle C.R., Buckley L.F., Lipinski M.J., Appleton D., Kadariya D., Canada J.M., Carbone S., Roberts C.S., Abouzaki N., Melchior R., Christopher S., Turlington J., Mueller G., Garnett J., Thomas C., Markley R., Wohlford G.F., Puckett L., Medina de Chazal H., Chiabrando J.G., Bressi E., Del Buono M.G., Schatz A., Vo C., Dixon D.L., Biondi-Zoccai G.G., Kontos M.C., Van Tassel B.W. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. doi: 10.1161/JAHA.119.014941.
37. Kleveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A.E., Bendz B., Amundsen B.H., Espevik T., Aakhus S., Damås J.K., Aukrust P., Wiseth R., Gullestad L. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171.
38. Meyer M.A.S., Wiberg S., Grand J., Meyer A.S.P., Obling L.E.R., Frydland M., Thomsen J.H., Josiassen J., Möller J.E., Kjaergaard J., Hassager C. Treatment Effects of Interleukin-6 Receptor Antibodies for Modulating the Systemic Inflammatory Response After Out-of-Hospital Cardiac Arrest (The IMICA Trial): A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single-Center, Randomized, Clinical Trial. *Circulation.* 2021;143(19):1841-1851. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053318.
39. Tsoi E.I., Vyshlov E.V., Trusov V.B. The Using of Polyprenol-Containing Drug in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Siberian Medical Journal.* 2018; 33(2): 21–25. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25 (In Russian)
40. Kamaly N., Fredman G., Fojas J.J., Subramanian M., Choi W.I., Zepeda K., Vilos C., Yu. M., Gadde S., Wu J., Milton J., Carvalho Leitao R., Rosa Fernandes L., Hasan M., Gao H., Nguyen V., Harris J., Tabas I., Farokhzad O.C. Targeted Interleukin-10 Nanotherapeutics Developed with a Microfluidic Chip Enhance Resolution of Inflammation in Advanced Atherosclerosis. *ACS Nano.* 2016;10(5):5280-92. doi: 10.1021/acsnano.6b01114.
41. Silvestre-Roig C., Lemnitzer P., Gall J., Schwager S., Toska A., Yvan-Charvet L., Detmar M., Soehnlein O. Arterial Delivery of VEGF-C Stabilizes Atherosclerotic Lesions. *Circ Res.* 2021;128(2):284-286. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317186.
42. Lameijer M., Binderup T., van Leent M.M.T., Senders M.L., Fay F., Malkus J., Sanchez-Gaytan B.L., Teunissen A.J.P., Karakatsani N., Robson P., Zhou X., Ye Y., Wojtkiewicz G., Tang J., Seijkens T.T.P., Kroon J., Strokes E.S.G., Kjaer A., Ochando J., Reiner T., Pérez-Medina C., Calcagno C., Fisher E.A., Zhang B., Temel R.E., Swirski F.K., Nahrendorf M., Fayad Z.A., Lutgens E., Mulder W.J.M., Duivenvoorden R. Efficacy and safety assessment of a TRAF6-targeted nanoimmunotherapy in atherosclerotic mice and non-human primates. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(5):279-292. doi: 10.1038/s41551-018-0221-2. Erratum in: *Nat Biomed Eng.* 2018 Aug;2(8):623.
43. Seijkens T.T.P., van Tiel C.M., Kusters P.J.H., Atzler D., Soehnlein O., Zarzycka B., Aarts S.A.B.M., Lameijer M., Gijbels M.J., Beckers L., den Toom M., Slütter B., Kuiper J., Duchene J., Aslani M., Megens R.T.A., van 't Veer C., Kooij G., Schrijver R., Hoeksema M.A., Boon L., Fay F., Tang J., Baxter S., Jongejan A., Moerland P.D., Vriend G., Bleijlevens B., Fisher E.A., Duivenvoorden R., Gerdes N., de Winther M.P.J., Nicolaes G.A., Mulder W.J.M., Weber C., Lutgens E. Targeting CD40-Induced TRAF6 Signaling in Macrophages Reduces Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):527-542. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.055.
44. Molinaro R., Yu M., Sausen G., Bichsel C.A., Corbo C., Folco E.J., Lee G.Y., Liu Y., Tesmenitsky Y., Shvartz E., Sukhova G.K., Kloss F., Croce K.J., Farokhzad O.C., Shi J., Libby P. Targeted delivery of Protein Arginine Deiminase-4 inhibitors to limit arterial intimal NETosis and preserve endothelial integrity. *Cardiovasc Res.* 2021:cvab074. doi: 10.1093/cvr/cvab074.
45. Bernstein I.M., Damron D., Schonberg A.L., Sallam R.M., Shapiro R. The relationship of plasma volume, sympathetic tone, and proinflammatory cytokines in young healthy nonpregnant women. *Reprod Sci.* 2009 Oct;16(10):980-5. doi: 10.1177/1933719109338876. Erratum in: *Reprod Sci.* 2014;21(4):543
46. Zaldivia M.T., Rivera J., Hering D., Marusic P., Sata Y., Lim B., Eikelis N., Lee R., Lambert G.W., Esler M.D., Htun N.M., Duval J., Hammond L., Eisenhardt S.U., Flierl U., Schlaich M.P., Peter K. Renal Denervation Reduces Monocyte Activation and Monocyte-Platelet Aggregate Formation: An Anti-Inflammatory Effect Relevant for Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2017;69(2):323-331. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373.
47. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zyubanova I.V., Suslova T.E., Gusakova A.M., Baev A.E., Manukyan M.A., Buhkarova E.K. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Medical Journal.* 2019;34(4):118–127. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-118–127 (In Russian)
48. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Gusakova A.M., Ryabova T.R., Baev A.E. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006 (In Russian)
49. Chen H., Wang R., Xu F., Zang T., Ji M., Yin J., Chen J., Shen L., Ge J. Renal denervation mitigates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via the suppression of inflammation. *Am J Transl Res.* 2020;12(9):5362-5380.
50. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Rumshina N.I., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Suslova T.E., Gusakova A.M., Kurlov I.O., Baev A.E. Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(5):552–563. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563 (In Russian)

Для цитирования: Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Фальковская А.Ю. Участие иммунновоспалительных процессов в патогенезе атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 173-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-173-183

To cite: Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Fal'kovskaya A.Yu. Immunoinflammatory processes in the pathogenesis of atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 173-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-173-183



УДК 616.125.6

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-184-195

ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ ЗАКРЫТИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ДЕФЕКТОВ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ: ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Н.М. Трошкинев, Р.С. Тарасов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В статье представлены результаты эндоваскулярной коррекции множественных дефектов межпредсердной перегородки и способы установки окклюдеров по данным литературы. Приведены показания к транскатетерному закрытию и возможные осложнения процедуры.

Резюме

За последние несколько десятилетий стратегия лечения второго дефекта межпредсердной перегородки значительно поменялась. Благодаря усовершенствованию технологии устройств и процедурных методик транскатетерное закрытие дефектов межпредсердной перегородки в настоящее время считается методом выбора у большинства пациентов со вторичными типами дефектов. Устройства последнего поколения обеспечивают простую и безопасную установку. Использование биосовместимых материалов окклюдеров способствует эндотелизации и уменьшению травматизации близлежащих структур. Большинство доступных в настоящее время устройств демонстрируют превосходную эффективность и сопоставимый результат с собственными преимуществами и недостатками. В дополнение к улучшению свойств и производительности устройства отмечено явное улучшение процедурной техники в результате многочисленных опытов закрытия устройства. Сложной проблемой для эндоваскулярного хирурга остается процедура закрытия множественных дефектов из-за их формы, расположения на перегородке, отсутствия достаточного количества края ткани на перегородке, а также трудного выбора типа устройства, их количества и взаимного расположения.

Ключевые слова

Врожденные пороки сердца • Множественные дефекты межпредсердной перегородки • Эндоваскулярные вмешательства

Поступила в редакцию: 16.07.2023; поступила после доработки: 20.09.2023; принята к печати: 02.10.2023

THE PROBLEM OF TRANSCATHETER CLOSURE OF MULTIPLE ATRIAL SEPTAL DEFECTS: INTERVENTIONAL APPROACHES AND RESULTS. LITERATURE REVIEW

N.M. Troshkinev, R.S. Tarasov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article presents a review of the literature and the results of endovascular correction of multiple atrial septal defects, methods of occluder implantation. Indications for transcatheter closure and possible complications of the procedure are given.

Abstract

Over the past few decades, the treatment strategy for the second atrial septal defect has changed significantly. Due to the improvement of device technology and procedural techniques, transcatheter closure of atrial septal defects is currently considered to be the method of choice in most patients with secondary types

Для корреспонденции: Никита Михайлович Трошкинев, tnm.sibir@mail.ru; адрес: Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Nikita M. Troshkinev, tnm.sibir@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

of defects. The latest generation devices provide a simple and safe implantation. The use of biocompatible occluder materials contributes to endothelialization and reduction of traumatization of nearby structures. Most of the currently available devices demonstrate excellent efficiency and comparable results with their own advantages and disadvantages. In addition to improving the properties and performance of the device, there was a clear improvement in the procedural technique because of numerous experiments with closing of the device. A difficult problem for an endovascular surgeon is the procedure for closing multiple defects, due to their shapes, locations on the septum, the lack of a sufficient amount of tissue edge on the septum, as well as difficulties with choosing the type of device, their number and relative location.

Keywords Congenital heart defects • Multiple atrial septal defects • Endovascular interventions

Received: 16.07.2023; received in revised form: 20.09.2023; accepted: 02.10.2023

Список сокращений

ДМПП — дефекты межпредсердной перегородки МПП — межпредсердная перегородка

Введение

Дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) относятся к группе врожденных пороков сердца, которые обеспечивают связь между левым и правым предсердиями. Открытое овальное отверстие является нормальным сообщением во время внутриутробной жизни плода и обычно встречается после рождения. Дефекты межпредсердной перегородки занимают третье место по среди наиболее распространенных врожденных пороков сердца [1].

Пионером эндоваскулярного закрытия ДМПП является T.D. King, в 1976 г. впервые успешно закрывший ДМПП устройством double umbrella [2]. Транскатетерные окклюдеры для закрытия ДМПП претерпели огромные усовершенствования в конструкции устройств и методах доставки и в последние годы используются все чаще. Эндоваскулярное закрытие ДМПП стало общепринятой альтернативной «открытому» хирургическому вмешательству. Растущий опыт позволяет рассматривать пациентов со сложными анатомическими характеристиками для эндоваскулярного закрытия таких дефектов. Результаты многочисленных исследований показали, что транскатетерное закрытие в равной степени безопасно и эффективно аналогично хирургическому закрытию ДМПП. Множественные ДМПП составляют около 14% всех выявленных дефектов [3]. Именно такие дефекты наиболее сложны для эндоваскулярного закрытия, особенно если сочетаются с ДМПП типа sinus venosus или аневризматически измененной межпредсердной перегородкой (МПП), при которых существует высокая вероятность дислокации устройства.

Цель данного обзора литературы — анализ мирового опыта эндоваскулярного лечения пациентов со множественными ДМПП. На сегодняшний день

нет четкого понимания, при какой морфологии ДМПП показано эндоваскулярное и «открытое» вмешательство. В отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению ДМПП также четко не разграничены два метода лечения, при этом преимущество отдается эндоваскулярным вмешательствам.

Пациентам со множественными ДМПП трудно выбрать правильное положение для окклюдера, а эндоваскулярное лечение сопряжено с высокой частотой остаточных шунтов. Множественные ДМПП были загадкой в интервенционной терапии из-за больших различий в количестве, размере и позиционных соотношениях дефектов. Использование только одного окклюдера может не покрывать площадь всех дефектов и привести к остаточным гемодинамически значимым шунтам. При этом применение нескольких окклюдеров является дорогостоящим, а взаимодействие устройств также может привести к таким проблемам, как нестабильность и трудности с эндотелиализацией с последующей эрозией окклюдера [4]. У таких пациентов неправильный хирургический подход может вызвать серьезные осложнения — транспозицию устройства или эмболизацию легочных артерий.

Классификации дефектов межпредсердной перегородки, показания и противопоказания к закрытию

Первое морфологическое описание ДМПП сделал С.В. Rokitansky в 1875 г. [5]. Существует несколько классификаций ДМПП.

По классификации J.E. Edwards 1953 г. [6] дефекты межпредсердной перегородки подразделяются на 5 типов:

— вторичный тип около 60% в зоне локализации овальной ямки;

- дефекты венозного синуса (верхний и нижний), часто связанные с аномальным дренажем легочных вен (около 10%);

- первичный дефект располагается ниже овальной ямки в области атриовентрикулярных клапанов;

- дефект типа Raghbi с отсутствием коронарного синуса и наличием персистирующей левой поллой вены, впадающей в левое предсердие;

- множественные дефекты перегородки;

Более поздняя классификация, J.P. Jacobs и соавт., составлена на основе проекта номенклатуры и базы данных хирургии врожденных пороков сердца в 2000 г. [7]:

- общее предсердие (единое предсердие): полное отсутствие межпредсердной перегородки. Термин «единое предсердие» применяется к дефектам с полностью нормальными атриовентрикулярными клапанами, а «общее предсердие» – к дефектам, сопровождающимся пороками развития атриовентрикулярных клапанов;

- ДМПП с дефектом коронарного синуса (синовым «дефект крыши коронарного синуса») определяет дефект стенки, отделяющей левое предсердие от коронарного синуса, часто позволяющий крови дренироваться из левого предсердия через коронарный синус и устье коронарного синуса в правое предсердие. Дефекты коронарного синуса составляют небольшую подгруппу ДМПП и часто связаны с аномальной левой верхней поллой веной, анатомически впадающей в коронарный синус, функционально – в левое предсердие, что приводит к цианозу, если ДМПП закрыт;

- открытое овальное окно: небольшое межпредсердное сообщение в области овальной ямки, характеризующееся отсутствием перегородочной ткани первичной или второй перегородки;

- первичный ДМПП: обычно в форме полумесяца дефект в нижней части межпредсердной перегородки непосредственно над уровнем атриовентрикулярных клапанов;

- вторичный ДМПП: ограничен областью овальной ямки. Дефект может сочетаться с аневризмой межпредсердной перегородки. Считается, что это происходит из-за избытка ткани клапана овальной ямки. В сочетании с аневризмой ДМПП может сопровождаться пролапсом митрального клапана или предсердными аритмиями;

- ДМПП типа sinus venosus: межпредсердное сообщение в области краниального синоатриального соединения, близкого располагающегося к отверстию верхней поллой вены, но реже кзади от овальной ямки и без соединения с отверстием поллой вены или в области каудального синоатриального соединения рядом с отверстием нижней поллой вены. Верхний дефект зачастую сочетается с аномальным дренажем правой верхней легочной вены, а иногда и других легочных вен в правое предсердие.

По данным американских и российских клинических рекомендаций, на сегодняшний день определены следующие показания и противопоказания для закрытия ДМПП эндоваскулярным методом [8, 9].

Показания для закрытия ДМПП:

- 1) гемодинамически значимый шунт через МПП ($Q_p/Q_s > 1,5$) с дилатацией правого желудочка (в норме соотношение размера правого желудочка к площади поверхности тела составляет от 0,6 до 1,4 см/м² [10]);

- 2) случаи в анамнезе парадоксальной эмболии, которые привели к инсульту, транзиторной ишемической атаке либо к периферической эмболии.

Противопоказания для закрытия ДМПП:

- 1) сопутствующий аномальный дренаж легочных вен;

- 2) дефекты типа sinus venosus;

- 3) первичный ДМПП;

- 4) дистанция менее 5 мм от края дефекта до верхней или нижней полых вен, устьев впадения легочных вен, коронарного синуса, трикуспидального или митрального клапанов (недостаточный передний край, располагающийся близко к аорте, не является противопоказанием для вмешательства);

- 5) наличие сопутствующих ВПС, требующих хирургического вмешательства;

- 6) сопротивление легочных сосудов более 8 единиц Woods;

- 7) сепсис;

- 8) противопоказания к антитромбоцитарной терапии.

Обзор работ

При планировании закрытия множественных ДМПП возникает много проблем и необходимо учитывать различные факторы, включая количество, размер дефектов, расположение на перегородке, пространственное соотношение дефектов, свойства опорных ободков или промежуточной перегородки, а также наличие аневризмы перегородки [11]. В конечном итоге понимание точной анатомии и свойств окружающих краев дефектов является краеугольным камнем успешного закрытия устройствами. Чтобы преодолеть эти проблемы, необходимо правильное использование 3D-реконструкции предсердий с перегородкой, при этом может быть полезна эхокардиография [12, 13]. 3D-эхокардиография позволяет визуализировать перегородку в одной проекции и обеспечить мгновенное понимание анатомии, а также идентифицировать сложную морфологию и пространственные отношения между многочисленными дефектами. Во время процедуры тест на временную баллонную окклюзию также может быть полезен для исследования соответствия окружающих краев и ткани перегородки, а также прогнозирования изменений дефектов и краев после имплантации устройства.

Тщательное наблюдение за рентгеноскопическими изображениями с помощью калибровки баллоном может обеспечить дополнительную информацию о пространственном соотношении дефектов и промежуточной перегородки. В случае закрытия множественных дефектов с использованием нескольких устройств требуется их оптимальная комбинация, основанная на данных эхокардиографии и теста баллонной окклюзии, чтобы предотвратить неблагоприятное расположение между несколькими устройствами. Обычно небольшой дополнительный дефект, примыкающий к более крупному дефекту (расстоянием до 7 мм), также может быть закрыт путем имплантации одного устройства в основной дефект. При дополнительном дефекте, если он также является значительным, или если дефекты находятся на расстоянии друг от друга, требуется использование нескольких устройств. Для мультифенестрированных дефектов с большой аневризмой перегородки хорошим вариантом может быть закрытие с использованием несамостоятельного устройства [14].

V. Alexi-Meshkishvili и соавт. в 2000 г. рассмотрели морфологию множественных ДМПП в ретроспективном анализе 50 случаев с 1990 по 1997 г. [15]. Возраст пациентов составил от 5 до 78 лет. Все больные были разделены на четыре группы по строению МПП (рис. 1): тип А – аневризма с постоянным овальным отверстием; тип В – аневризма с единственным дефектом межпредсердной перегородки; тип С – аневризма с двумя перфорациями, требующая более одного устройства для закрытия; тип D – аневризма с множественными перфорациями.

Для закрытия дефектов использовали три типа устройства: окклюдер Amplatzer Septal (ASD), ок-

клюдер Amplatzer Patent Foramen Ovale (PFO) и устройство Cardio-Seal. Всем больным проведена стандартное эндоваскулярное вмешательство с интраоперационным эхокардиографическим контролем. Среди 18 пациентов с аневризмой межпредсердной перегородки и открытым овальным отверстием (тип А) транскатетерное закрытие было возможно у всех с использованием окклюдера Amplatzer PFO (n = 9), окклюдера Amplatzer ASD (n = 8) или устройства Cardio-Seal (n = 1). Из девяти пациентов с аневризмой межпредсердной перегородки и дефектом межпредсердной перегородки (тип В) 5 установлен окклюдер Amplatzer ASD. У остальных 4 больных дефекты располагались слишком близко к митральному клапану, у 2 пациентов были слишком большими для закрытия (> 28 и >34 мм в диаметре). Эти лица перенесли «открытое» вмешательство. Пяти из десяти пациентов (тип С) имплантировано одно устройство (два Amplatzer ASD, три Cardio-Seal) с незначительными остаточными шунтами. Одному больному дополнительно установлено устройство Cardio-Seal спустя 12 мес., достигнута полная окклюзия. Четверым была запланирована последующая имплантация второго устройства. Одному оставшемуся пациенту установлены два устройства Amplatzer, при этом остаточных шунтов не обнаружено. У 13 пациентов (тип D) с аневризмой межпредсердной перегородки и множественными перфорациями МПП строение перегородки признано неподходящим для закрытия транскатетерным устройством. Всем им выполнено «открытое» вмешательство. В течение последующего периода наблюдения, которое составило от 5 до 30 мес., только у 4 пациентов резидуальные шунты не закрылись самопроизвольно, выполнена установка второго устройства.

В работе J. Suárezde Lezo и соавт. 2000 г. оценены результаты небольшой группы из 70 пациентов с эндоваскулярным методом закрытия ДМПП [16]. Для ретроспективного анализа была отобрана когорта пациентов из 28 человек, которые были разделены на 5 групп. Возраст участников составил 35 ± 23 лет. В первую группу вошли 4 пациента с комбинированным лечением ДМПП и сопутствующих аномалий. Во вторую (n = 9) и третью (n = 14) группы вошли лица со множественными дефектами МПП и дефектами более 30 мм. Четвертая группа состояла из 3 человек с ранее выполненным эндоваскулярным вмешательством и остаточными резидуальными дефектами (n = 3). Пятую группу составили 6 пациентов с легочной гипертензией и пиковым давлением свыше 60 мм рт. ст. Анатомия дефектов визуализирована при помощи ангиографии или чреспищеводной эхокардиографии. Серьезных осложнений в послеоперационном периоде не выявлено, все пациенты выписаны в течение 2–7 дней после процедуры. В раннем послеопера-

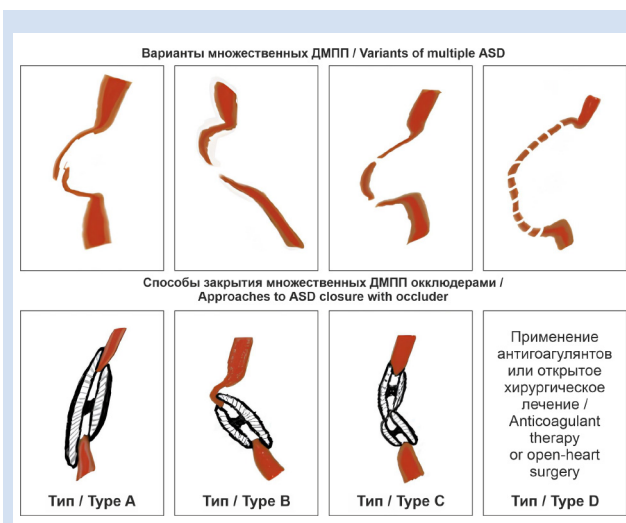


Рисунок 1. Типы строения межпредсердной перегородки и использованные методы окклюзии дефектов межпредсердной перегородки

Примечание: ДМПП – дефекты межпредсердной перегородки.

Figure 1. Types of atrial septal structure and methods used for occlusion of atrial septal defects

Note: ASD – atrial septal defects.

ционном периоде в первой группе с комбинированными вмешательствами все операции выполнены успешно с полным закрытием дефектов. У 9 пациентов второй группы с множественными дефектами в 5 случаях закрыты дефекты с помощью одного устройства, 4 потребовалось имплантировать два устройства. Из 14 пациентов с дефектом более 30 мм в 10 случаях успешно установлены окклюдеры. В 4 случаях устройство на месте считалось нестабильным и его можно было легко извлечь из посадочного места без особых усилий, поэтому всем 4 пациентам проведена «открытая» хирургическая коррекция. У трех пациентов с частичными остаточными шунтами после предыдущей имплантации устройства второе устройство успешно обеспечило полную окклюзию. В этой группе больных легочной гипертензией пиковое среднее давление в легочной артерии значительно снизилось после лечения, явное улучшение функционального состояния наблюдалось у всех 6 пациентов. Период отдаленного наблюдения составил 8 ± 5 мес. – за это время появления резидуальных сбросов на МПП не определялось.

Результаты эндоваскулярного закрытия ДМПП у детей представлены в работе M.T. Bramlet и коллег из клиники Riley Hospital for Children (Индиана, США) [17]. С 2000 по 2007 г. отобраны 238 детей. Возраст на момент процедуры составил $12,2 \pm 10,1$ года, масса – 35 ± 25 кг. У 34 пациентов были множественные ДМПП, из них в 19 случаях потребовалось одно устройство и в 15 случаях была необходима установка двух или более устройств типа Amplatzer Septal Occluders (AGA Medical Corporation, Plymouth, Миннесота, США) и/или Cardioseal devices (NMT Medical Corporation, Бостон, Массачусетс, США). По данным эхокардиографии средний диаметр наибольшего дефекта составил $8,8 \pm 4,3$ мм, а наименьшего дефекта – $4,9 \pm 2,3$ мм. Для выбора размера наибольшего устройства расчетный размер увеличивался на 20–30% от визуализируемого статического размера дефекта. При имплантации устройств у большинства пациентов со множественными ДМПП сначала выбиралось устройство, наиболее устойчивое в межпредсердной перегородке. Затем – более крупное устройство, перекрывающее остаточные дефекты, причем второй Amplatzer мог находить на край первично имплантированного устройства с меньшим диаметром. В трех случаях МПП была фенестрированная и аневризматически расширенная и сначала было выбрано более крупное устройство. В результате такой тактики установки устройств у всех кроме одного ребенка через месяц наблюдения резидуальных шунтов не отмечено, а у пациента остаточный шунт полностью закрылся через 7 мес. Осложнения были минимальными в данной педиатрической группе. Эрозии устройства или эмболизации

устройством не наблюдалось. При проведении окклюзии у одного пациента устройство деформировалось и было удалено из аневризматической ткани перегородки, вместо него были использованы два устройства Cardioseal. В обосновании своего метода имплантации авторы утверждают, что тщательная оценка растяжимости межпредсердной перегородки с помощью баллона и определение размеров необходимы для выявления дополнительных дефектов и принятия соответствующей стратегии закрытия. Если большой первичный ДМПП сегментирован нитями ткани межпредсердной перегородки, может быть предпочтительнее сначала закрыть его, прежде чем оценивать наличие и значимость более мелких дефектов. Использование последовательной доставки устройств позволяет первому устройству принять свою естественную ориентацию после посадки, что тем самым создает меньшее искажение межпредсердной перегородки и более подходящую и точную оценку любых оставшихся дефектов.

G. Butera и соавт. в 2010 г. описали результаты большого проспективного исследования, выполненного с января 1998 г. по март 2007 г. в клинике San Donato Milanese (Италия) [18]. Всего оценены результаты 1 280 пациентов старшей возрастной группы, средний возраст составил 32 ± 23 года. Рассмотрены четыре типа ДМПП: два дефекта МПП, мультифенестрированные дефекты, мультифенестрированные дефекты гемодинамически не значимые, при этом присутствовали тромбоземические события или инсульт в анамнезе и сложные дефекты с тремя и более дефектами или аневризматическим изменением перегородки. Всего у 165 (13%) лиц при предварительной эхокардиографической оценке выявлены множественные ДМПП. Двадцать семь (16%) пациентов имели функциональный класс по NYHA > I. Наджелудочковые аритмии в анамнезе обнаружены у 18 (10%) пациентов: у трех была пароксизмальная фибрилляция предсердий, в то время как семь пациентов страдали от наджелудочковой пароксизмальной тахикардии. В случае двух дефектов МПП использованы две системы доставки одновременно через бедренные вены, причем размеры устройств были выбраны так, чтобы они были примерно на 2 мм больше диаметра раздутого баллона. Устройство меньшего размера открывалось первым, но оно не было отпущено до тех пор, пока устройство большего размера не было правильно установлено. Обычно два устройства размещались в виде «сэндвича», но иногда они накладывались друг на друга для более плавного профиля с обеих сторон перегородки.

У пациентов со множественными фенестрациями важно пересечь межпредсердную перегородку через более центральный дефект, чтобы максимально закрыть дефект одним устройством. В этих

обстоятельствах калибровка баллоном не требовалась и предпочтение отдавалось использованию устройств без механизма стентирования – окклюдеру PFO или Cribiform Amplatzer. В случае обнаружения оставшихся дефектов было имплантировано второе устройство. Остаточный шунт, стабильность устройства, функционирование атриовентрикулярных клапанов, венозный возврат были оценены перед окончательной установкой устройства.

При сложных ДМПП, включавших более двух дефектов и аневризму межпредсердной перегородки, использована та же техника, что описана для двойных ДМПП. Калибровочные баллоны были последовательно надуты от большего дефекта к меньшему с оценивая наличие остаточного шунтирования на каждом этапе. Если во время калибровки баллона с большим дефектом шунт через меньшие дефекты исчезал, а расстояние между отверстиями составляло < 5 мм, то использовалось одно устройство. При необходимости через бедренные вены одновременно вводили три системы доставки и имплантировали устройства, размер которых был выбран таким, чтобы он был приблизительно равен диаметру растянутого баллона. При ДМПП с аневризмой межпредсердной перегородки авторы основывали стратегию на расстоянии между дефектами. Если расстояние между дефектами составляло более 5 мм, они использовали ту же стратегию, что и для двойных дефектов. Когда край был меньше 5 мм, вначале использовали окклюдер Amplatzer ASD в более крупном дефекте и окклюдер Cribiform Amplatzer в другом. В качестве второго устройства установлен окклюдер в форме решетки, его размер был выбран так, чтобы он в 1,8 раза превышал диаметр дефекта, оцененный по размеру баллона. При единичных ДМПП с аневризмой межпредсердной перегородки и множественными фенестрациями авторы сначала провели определение размеров дефектов с помощью баллона. Затем, сохраняя окклюзию калибровочного баллона, проходили через более центральную фенестрацию с помощью многоцелевого катетера и тройника. Дефект закрывали с помощью окклюдера ASD Amplatzer, а при множественных фенестрациях использовали устройство PFO или Cribiform. Как сообщают авторы, в этом исследовании до 81% множественных ДМПП были пригодны для чрескожного закрытия с процедурным успехом в 99% случаев. Незначительные осложнения возникли у шести пациентов (4,4%): у трех больных была значительная паховая гематома, у одного – интраоперационная фибрилляция предсердий, еще у двух пациентов были преходящие электрокардиографические изменения, связанные с незначительной воздушной эмболией. Отдаленный период наблюдения составил 6 ± 2 года. Эхокардиографический контроль показал полное закрытие ДМПП у 132 пациентов (98%): у двух лиц с фене-

стрированным ДМПП обнаружен оставшийся дефект, но шунтирование было тривиальное, не требовавшее вмешательства.

Результаты закрытия множественных ДМПП у 50 взрослых пациентов за восьмилетний период опубликовали Z. Wang и соавт. [19]. Все пациенты были изначально разделены 2 группы по наличию или отсутствию аневризмы МПП по результатам трансторакальной эхокардиографии. Больных без аневризмы МПП подразделили еще на 3 группы: А – дистанция между дефектами до 7 мм ($n = 16$), В – дистанция от 7 до 12 мм ($n = 8$) и группа С – дистанция более 12 мм ($n = 7$). Пациентов с аневризмой перегородки разделили на две группы по количеству дефектов: D – два дефекта ($n = 7$), E – три и более дефектов или множественные ($n = 12$). Для закрытия дефектов использованы 4 типа окклюдеров: Amplatzer Septal Occluder, Chinese domestic made MemoPart ASD, Ceraflex ASD и Ceraflex ASD окклюдеры с малой талией и большим краем окклюзионных дисков. Имплантация окклюдеров проходила по стандартной методике всем пациентам. Способы имплантации отображены на рис. 2.

Средний размер всех окклюдеров составил 18 ± 8 мм (диапазон от 6 до 40 мм). Послеоперационные наблюдения выполнялись через 1, 3, 6, 12 и 24 мес. и каждые 2 года после операции. Среднее время наблюдения составило $25,76 \pm 22,53$ мес. После операции частота полного закрытия составила 38 из 50 (76%) случаев, достигнув через 6 мес. наблюдения

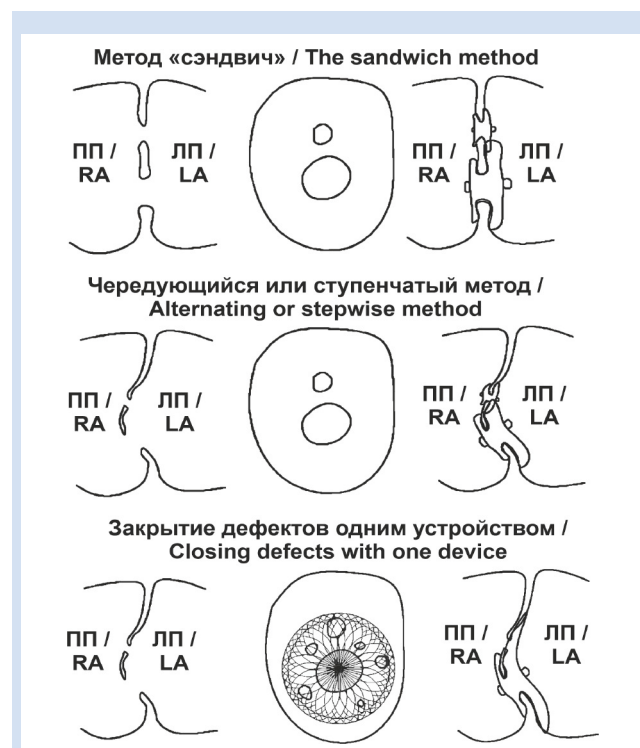


Рисунок 2. Методы постановки окклюдеров на межпредсердную перегородку при различных вариантах дефектов [19]

Примечание: ЛПП – левое предсердие; ППП – правое предсердие.
Figure 2. Methods of placing occluders on the atrial septum in different variants of defects [19]

Note: LA – left atrium; RA – right atrium.

92%. Причем резидуальные шунты наблюдались во всех группах пациентов в отдаленном периоде наблюдения. Наибольший дефект (4 мм) отмечен в группе E у пациента с аневризмой МПП и множественными дефектами, но при дальнейшем наблюдении ухудшения гемодинамики не наблюдалось. Также среди осложнений в двух случаях присутствовала атриовентрикулярная блокада, которая прекратилась после гормонотерапии через 1 и 6 мес. соответственно.

В обзоре R.W. Harper и коллег проблема дислокации окклюдера объясняется недостаточной прочностью края ткани перегородки при множественных ДМПП, в результате чего возникает дислокация или отрыв окклюдера [20]. Остаточные резидуальные шунты закрываются вследствие эндотелизации или фиброза. Более сложный вопрос, если множественные ДМПП сочетаются с аневризмой. При этом идеальное лечение должно как закрывать межпредсердное сообщение, так и устранять аневризму перегородки. Многие аневризмы межпредсердной перегородки могут быть успешно устранены с помощью большого окклюдера PFO при условии, что вся ткань аневризмы может быть зажата между двумя дисками. При относительно небольших ДМПП (до 20 мм), связанных с аневризмами перегородки, авторы предпочитают большой окклюдер PFO. Если ДМПП больше 20 мм, то выбирают устройство большого размера, направленное на то, чтобы вместить все мелкие дефекты аневризматической ткани с фенестрированной перегородкой. Это гораздо лучший и менее дорогой вариант, чем установка нескольких небольших устройств. В этих случаях, чтобы получить максимальную пользу от окклюдера PFO, необходимо, чтобы устройство доставки пересекало самый центральный из дефектов. Это определяется с помощью интраоперационного исследования. Если это невозможно, альтернативный подход заключается в объединении дефектов с помощью баллонной межпредсердной септостомии с последующим введением окклюдера.

Y. Yang и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты закрытия множественных ДМПП устройствами ASO, выполненного в двух медицинских центрах Китая [21]. С 2005 по 2014 г. ретроспективно отобраны 34 пациента. Критериями включения были размер дефектов более 5 мм, увеличение размеров правых камер, размер края дефекта не менее 5 мм, достаточный размер левого предсердия, дистанция между дефектами 7 и более мм при закрытии несколькими устройствами. Выбранные устройства ASO были выбраны основаны на размере дефекта и расстоянии между дефектами по данным эхокардиографии. Выбранные устройства обычно были на 2–4 мм больше, чем диаметр дефектов на чреспищеводной эхокардиографии. Имплантация

устройств на перегородку выполнена всем двумя устройствами по двум методам: «сэндвич» и чередующимся или ступенчатыми. Средний диаметр большего устройства составил $22,2 \pm 4,8$ мм, меньшего – $17,3 \pm 4,1$ мм. Остаточное шунтирование оценивали через день после процедуры. Так, у 23 пациентов определено полное закрытие, в 6 случаях выявлен тривиальный резидуальный шунт, в 5 случаях – гемодинамически значимые резидуальные шунты. Из 4 пациентов, которым закрытые дефекта выполнены методом «сэндвич», остался один резидуальный шунт, еще у 4 исследуемых лиц – при ступенчатом методе. Осложнения после процедуры включали два случая перикардiallyного выпота, потребовавшие только консервативного лечения. В послеоперационном периоде контрольные точки обследования были через 1, 6 и 12 мес. В отдаленном периоде через 6 мес. наблюдения у 30 пациентов визуализировано полное закрытие, у 3 человек небольшой (до 2 мм) шунт сохранялся по верхнему и нижнему краям устройства, у одного пациента сохранялся большой дефект с аневризматически расширенной перегородкой, потребовавшей дополнительной установки устройства. На последующих контрольных обследованиях у всех пациентов гемодинамически значимых шунтов не наблюдалось.

В статье 2019 г. китайские ученые из Сианьского университета [22] рассмотрели результаты закрытия множественных ДМПП типа нижнего sinus venosus с применением напечатанных 3D-моделей сердца, заранее подготовленных для определения тактики окклюзии. За период с 2016 по 2017 г. отобраны 5 пациентов с такими дефектами. Ранее при таких дефектах было противопоказано закрытие эндоваскулярным путем и выбиралось «открытое» хирургическое вмешательство. Как правило, у таких пациентов с ДМПП нижнего венозного синуса из-за отсутствия остаточного края нижней полой вены окклюдер не может быть эффективно закреплён на межпредсердной перегородке, поэтому такой дефект всегда считался противопоказанием к интервенционной терапии. В данной работе использованы 3D-модели сердца, выполненные на основе мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. ДМПП sinus venosus чрескожно закрыт с использованием окклюдера PDA, а вторичный ДМПП или открытое овальное окно – с применением окклюдеров ASD или PFO. Как сообщают авторы, не зарегистрировано ни одного случая смещения или отслоения окклюдера, ни одного летального случая, связанного с процедурой, или тампонады сердца. Обструкции нижней полой вены также не наблюдалось. Все пациенты прошли эхокардиографическое обследование через 1, 3, 6 и 12 мес. после процедуры. В течение года наблюдения у одного больного обна-

ружен незначительный остаточный шунт. Положение окклюдера было удовлетворительным на всех контрольных точках.

В комментарии М. Cilingiroglu добавляет, что, хотя доступные в настоящее время передовые методы визуализации привели к лучшему пониманию и оценке этих сложных дефектов, специальных устройств в настоящее время нет [23]. Зачастую эндоваскулярные хирурги используют творческий потенциал для применения новых методов, таких как баллонная септостомия предсердий, для устранения сложных дефектов. Конечный результат зависит от морфологии, а также площади самого дефекта. При большинстве литературных сообщений о сложных дефектах перегородки включают использование устройства ASO. Разработка новых устройств наряду с улучшением навыков эндоваскулярного лечения необходимы для успешного лечения множественных ДМПП в ближайшем будущем.

Осложнения транскатетерной процедуры

Транскатетерное закрытие ДМПП – процедура с низким уровнем осложнений. По данным литературы, частота серьезных осложнений колеблется от 1,2 до 2,5%, незначительных осложнений – от 3,4 до 6,1% [24–26]. Основные осложнения включают эмболизацию устройства, эрозию, перикардальный выпот с тампонадой, образование тромба на устройстве, инсульт и эндокардит. К незначительным осложнениям относятся чрезмерные воспалительные реакции (возможно, из-за аллергии на металл окклюдера), нарушения сердечного ритма и осложнения в месте бедренного доступа.

В литературном обзоре 2005 г., выполненном M.S. Spence и S.A. Qureshi [27], при сравнении хирургического и эндоваскулярного методов закрытия ДМПП сообщается, что хирургическое лечение является «золотым стандартом», поскольку изначально было основой для последующего сравнения с появившимся эндоваскулярным методом. Голландская группа исследователей сообщила о максимальном наблюдении в течение 33 лет (в среднем 27 лет) после хирургического закрытия ДМПП у 135 пациентов [28]. Достоверно не было летальных случаев, инсульта, сердечной недостаточности или легочной гипертензии. Но симптоматические суправентрикулярные тахикардии возникали у 6% пациентов через 15 лет наблюдения, а 5% из них нуждались в имплантации кардиостимулятора. Таким образом, аритмии, по-видимому, выступают основным долгосрочным осложнением хирургического закрытия ДМПП. Ранние осложнения после операции включают раневую инфекцию, перикардальный выпот, вызывающий тампонаду, а иногда и необходимость повторной операции. В опубликованном в 2003 г. обзоре 100 детей, перенесших хирургическое закрытие, частота по-

стперикардиотомного синдрома составила 3%, а перикардальных выпотов – 26% [29]. Серьезные ранние послеоперационные осложнения включали фибрилляцию предсердий (у 10% взрослых и у 1,2% детей) и постперикардиотомный синдром (у 2% взрослых и у 4,7% детей). Это показывает, что хирургическое закрытие по-прежнему связано с осложнениями и не лишено риска. Транскатетерное закрытие ассоциировано со всеми общими рисками, присущими любой интервенционной процедуре катетеризации сердца: риски реакций на контраст, перфорации сосуда или сердца и инфицирования. Такие осложнения, как гематомы, связаны с доступом к бедренной вене, которые в редких случаях могут потребовать хирургического вмешательства. М. Chessa и коллеги сообщили о большой серии из 417 пациентов, которым было проведено транскатетерное закрытие ДМПП [30]. 159 пациентов получили устройства CardioSEAL / STAR Flex и 258 Amplatzer Septal Occluder. У 36 (8,65%) исследуемых возникли осложнения. Наиболее распространенным осложнением были эмболизация устройством или неправильное положение окклюдера, встречающееся в 3,5% случаев. Из 15 пациентов с возникшими осложнениями 10 потребовалось хирургическое извлечение, в то время как у остальных устройства были извлечены эндоваскулярно. Среди осложнений были аритмии, возникшие в 11 случаев (2,6%). В шести из этих 11 случаев фибрилляция предсердий потребовала электрической кардиоверсии. Перикардальный выпот произошел у двух пациентов, в одном случае из-за перфорации сердца, в другом без видимой причины. У одного пациента развился тромб на диске устройства ASO со стороны левого предсердия сразу после установки, несмотря на полную гепаринизацию. Зарегистрированы один эпизод расслоения правой подвздошной вены, потребовавший имплантации стента и паховая гематома, потребовавшая хирургической ревизии.

Частота постпроцедурной фибрилляции предсердий составляет 4,1%, что выше, чем при закрытии открытого овального окна [31]. Такая частота связана с предрасположенностью пациентов с ДМПП к развитию фибрилляции предсердий. Альтернативой может выступать местная воспалительная реакция, которая раздражает стенки предсердий и вызывает нарушения автоматизма проводящих путей. Растяжение межпредсердной перегородки с помощью больших устройств также предрасполагает к аритмиям. Трепетание/фибрилляция предсердий играет важную роль в долгосрочной заболеваемости и смертности у пациентов с ДМПП после закрытия как хирургическим, так и эндоваскулярным методом.

Эрозия устройства является редким осложнением чрескожного закрытия ДМПП. Отмечено

резкое увеличение этого осложнения вскоре после того, как FDA (Food and Drug Administration, США) одобрило устройство ASO в 2001 г. Во время испытаний FDA были имплантированы устройства, которые в среднем на 0,5 мм превышали растянутый диаметр калибровочного баллона, и не было зарегистрировано случаев эрозии устройства ASO. Сообщения об эрозии появились после внедрения устройства в клиническую практику – у 68% пациентов развивались осложнения в течение 72 ч. Перфорация устройства происходила в левое предсердие и аорту [32]. Из 28 случаев у 89% пациентов был недостаточный край аорты либо недостаточный верхний край дефекта. Таким образом, устройства большого размера являются наиболее вероятной причиной эрозии. Слишком большой окклюдер трется о стенки предсердий при каждом сердечном цикле, что приводит к эрозии в зоне контакта. Последующая рекомендация состояла в том, чтобы избегать превышения диаметра дефекта расширенного предсердия более чем на 2 мм (путем определения размера баллоном). После внедрения этого руководства частота эрозий устройств ASO снизилась.

Заключение

Растущий опыт применения транскатетерных методов лечения привел к тому, что интервенционные кардиологи все чаще пытаются лечить пациентов с ДМПП более сложной морфологии. Обзор работ данной тематики показал, что большие множественными ДМПП представляют актуальную проблему для эндоваскулярных хирургов. Применение этого метода лечения возможно как у детей, так и взрослых. У этой подгруппы лиц со сложными дефектами риск осложнений выше, чем у большинства других пациентов с менее сложными дефектами. Большинство хирургов предпочитают закрывать первоначально наиболее большой дефект, причем устройство должно быть прочно фиксировано в край межпредсердной перегородки и составлять не менее 5 мм. Затем закрываются более мелкие или отдаленные дефекты устройствами меньшего размера. По данным вышеприведенных

работ, нет четкой разницы, какая из двух стратегий лечения, одновременная или поэтапная имплантация устройства, техника «сэндвич» или чередующаяся схема, лучше. Поэтапная имплантация может быть альтернативой одновременной имплантации нескольких устройств, несмотря на более низкие начальные показатели полного закрытия с остаточными шунтами. Кроме того, понадобится большее количество устройств для окклюзии. Транскатетерное закрытие ДМПП является методом выбора у большинства пациентов с приемлемой анатомией. Еще более сложный вариант включает сочетание аневризмы перегородки и множественных дефектов. В этом случае важно учитывать прочность установки всех устройств в перегородку, чтобы избежать последующей дислокации. При резидуальных шунтах небольшие дефекты (до 2 мм) не влияют на гемодинамику и могут закрыться самостоятельно, поскольку показатели закрытия увеличиваются со временем после имплантации первого устройства. Так, если устройство первоначально установлено без прочной фиксации на перегородке со значимым резидуальным шунтом, то процедурой выбора остается «открытое» хирургическое вмешательство.

Конфликт интересов

Н.М. Трошкинев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0003 «Разработка новых изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии. Переход к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению. Создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта».

Информация об авторах

Трошкинев Никита Михайлович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7627-7303

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного

Author Information Form

Troshkinev Nikita M., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7627-7303

Tarasov Roman S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3882-709X

Вклад авторов в статью

TNM – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

TPC – вклад в концепцию исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

TNM – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TRS – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gupta A., Kapoor G., Dalvi B. Transcatheter closure of atrial septal defects. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004; 2 (5): 713-719. doi: 10.1586/14779072.2.5.713.
- King T.D., Thompson S.L., Steiner C., Mills N.L. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA.* 1976; 235 (23): 2506-2509.
- Fischer G., Stieh J., Uebing A., Hoffmann U., Morf G., Kramer H.H. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart.* 2003; 89 (2): 199-204. doi: 10.1136/heart.89.2.199
- Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S., Silverman N.H., Lantz K. Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (11): 1836-1844. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01862-4
- Ziemer G., Haverich A. Cardiac Surgery: operations on the heart and great vessels in adults and children. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2017. 1158 p.
- Edwards J.E. Congenital stenosis of pulmonary veins. Pathologic and developmental considerations. *Lab Invest.* 1960; 9: 46-66.
- Jacobs J.P., Quintessenza J.A., Burke R.P., Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: atrial septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69 (4): 18-24. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01233-3.
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C., de Leon A.C.Jr., Faxon D.P., Freed M.D., et al. ACC/AHA 2020 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2020;114(5):e84-231. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857.
- Бокерия Л.А., Никифоров А.Б., Авраменко А.А., Алексян Б.Г., Белов В.А., Богданов В.Н. и др. Клинические рекомендации 2020. Дефект межпредсердной перегородки. Режим доступа: <http://racvs.ru/clinic/files/2020/dmpp.pdf> (дата обращения 20.12.2022)
- Pearlman A.S., Borer J.S., Clark C.E., Henry W.L., Redwood D.R., Morrow A.G., Epstein S.E. Abnormal right ventricular size and ventricular septal motion after atrial septal defect closure: etiology and functional significance. *Am J Cardiol.* 1978; 41(2): 295-301. doi: 10.1016/0002-9149(78)90168-6
- Jung S.Y., Choi J.Y. Transcatheter closure of atrial septal defect: principles and available devices. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (Suppl 24): S2909-2922. doi: 10.21037/jtd.2018.02.19
- Johri A.M., Witzke C., Solis J., Palacios I.F., Inglessis I., Picard M.H., Passeri J.J. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in patients with secundum atrial septal defects: outcomes following transcatheter closure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24 (4): 431-437. doi: 10.1016/j.echo.2010.12.01
- Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B., Burkule N.J., Fleishman C.E., Hijazi Z.M., Lang R.M., Rome J.J., Wang Y; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (8): 910-958. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015.
- Szkutnik M., Masura J., Bialkowski J., Gavora P., Banaszak P., Kusa J., Zembala M. Transcatheter closure of double atrial septal defects with a single Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 61 (2): 237-241. doi: 10.1002/ccd.10753
- Ewert P., Berger F., Vogel M., Dähnert I., Alexi-Meskishvili V., Lange P.E. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart.* 2000; 84 (3): 327-331. doi: 10.1136/heart.84.3.327
- Suárez De Lezo J., Medina A., Pan M., Romero M., Segura J., Pavlovic D., Hernández E., Delgado A., Caballero E., Siles J.R., Franco M., Mesa D., Lafuente M. Transcatheter occlusion of complex atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000; 51 (1): 33-41. doi: 10.1002/1522-726x(200009)51:1<33::aid-ccd9>3.0.co;2-5
- Bramlet M.T., Hoyer M.H. Single pediatric center experience with multiple device implantation for complex secundum atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 72 (4): 531-537. doi: 10.1002/ccd.21668
- Butera G., Romagnoli E., Saliba Z., Chessa M., Sangiorgi G., Giamberti A., Cappato R., Bussadori C., Abella R., Pelissero G., Frigiola A., Carminati M. Percutaneous closure of multiple defects of the atrial septum: procedural results and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 76 (1): 121-128. doi: 10.1002/ccd.22435
- Wang Z., Zhan Y., Jin J., Wu T., Zhang S., Qiu H, Wang Q, Wu R. Individualized Experience With Percutaneous Transcatheter Closure of Multiple Atrial Septal Defects: A Single-Center Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 628322. doi: 10.3389/fcvm.2021.628322.
- Harper R.W., Mottram P.M., McGaw D.J. Closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder device: techniques and problems. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002; 57 (4): 508-524. doi: 10.1002/ccd.10353
- Yang Y., Xu Z., Jiang S., Zhao S., Zhang G., Jin J., Hu H., Yang K., Zheng H., Zhou X.L. Simultaneous Transcatheter Closure of Multiple Atrial Septal Defects Using Dual Amplatzer

Septal Occluder Devices. *Am J Med Sci.* 2016; 352 (3): 245-251. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.029

22. He L., Cheng G.S., Du Y.J., Zhang Y.S. Feasibility of Device Closure for Multiple Atrial Septal Defects With an Inferior Sinus Venosus Defect: Procedural Planning Using Three-Dimensional Printed Models. *Heart Lung Circ.* 2020; 29 (6): 914-920. doi: 10.1016/j.hlc.2019.07.004

23. Cilengiroglu M., Marmagkiolis K. Percutaneous closure of multiple atrial septal defects: do we have the ideal device yet? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 81 (7): 1243. doi: 10.1002/ccd.24966

24. Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S., Silverman N.H., Larntz K. Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (11): 1836-1844. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01862-4

25. Jones T.K., Latson L.A., Zahn E., Fleishman C.E., Jacobson J., Vincent R., Kanter K. Multicenter Pivotal Study of the HELEX Septal Occluder Investigators. Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (22): 2215-2221. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.053

26. Fiarresga A., De Sousa L., Martins J.D., Ramos R., Paramés F., Freitas I., Oliveira J.A., Trigo C., Agapito A., Ferreira R.C., Pinto F. Percutaneous closure of atrial septal defects: a decade of experience at a reference center. *Rev Port Cardiol.* 2010; 29 (5): 767-780.

27. Spence M.S., Qureshi S.A. Complications of transcatheter closure of atrial septal defects. *Heart.* 2005; 91 (12): 1512-1514. doi: 10.1136/hrt.2004.057562

28. Roos-Hesselink J.W., Meijboom F.J., Spitaels S.E., van Domburg R., van Rijen E.H., Utens E.M., Bogers A.J., Simoons M.L. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. *Eur Heart J.* 2003; 24 (2): 190-197. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00383-4

29. Baskett R.J., Tancock E., Ross D.B. The gold standard for atrial septal defect closure: current surgical results, with an emphasis on morbidity. *Pediatr Cardiol.* 2003; 24 (5): 444-447. doi: 10.1007/s00246-002-0131-6

30. Chessa M. Carminati M., Butera G., Bini R.M., Drago M., Rosti L., Giamberti A., Pomè G., Bossone E., Frigiola A. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (6): 1061-1065. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01711-4

31. Spies C., Khandelwal A., Timmermanns I., Schröder R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (7): 902-906. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.045

32. Amin Z., Hijazi Z.M., Bass J.L., Cheatham J.P., Hellenbrand W.E., Kleinman C.S. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 63 (4): 496-502. doi: 10.1002/ccd.20211

REFERENCES

1. Gupta A., Kapoor G., Dalvi B. Transcatheter closure of atrial septal defects. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004; 2 (5): 713-719. doi: 10.1586/14779072.2.5.713.

2. King T.D., Thompson S.L., Steiner C., Mills N.L. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA.* 1976; 235 (23): 2506-2509.

3. Fischer G., Stieh J., Uebing A., Hoffmann U., Morf G., Kramer H.H. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart.* 2003; 89 (2): 199-204. doi: 10.1136/heart.89.2.199

4. Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S., Silverman N.H., Larntz K. Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (11): 1836-1844. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01862-4

5. Ziemer G., Haverich A. Cardiac Surgery: operations on the heart and great vessels in adults and children. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2017. 1158 p.

6. Edwards J.E. Congenital stenosis of pulmonary veins. Pathologic and developmental considerations. *Lab Invest.* 1960; 9: 46-66.

7. Jacobs J.P., Quintessenza J.A., Burke R.P., Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: atrial septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69 (4): 18-24. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01233-3.

8. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C., de Leon A.C.Jr., Faxon D.P., Freed M.D., et al. ACC/AHA 2020 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic

Surgeons. *Circulation.* 2020;114(5):e84-231. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857.

9. Clinical Guidelines 2020. Atrial septal defect. Available at: <http://racvs.ru/clinic/files/2020/dmpp.pdf> (accessed 20.12.2022) (In Russian)

10. Pearlman A.S., Borer J.S., Clark C.E., Henry W.L., Redwood D.R., Morrow A.G., Epstein S.E. Abnormal right ventricular size and ventricular septal motion after atrial septal defect closure: etiology and functional significance. *Am J Cardiol.* 1978; 41(2): 295-301. doi: 10.1016/0002-9149(78)90168-6

11. Jung S.Y., Choi J.Y. Transcatheter closure of atrial septal defect: principles and available devices. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (Suppl 24): S2909-2922. doi: 10.21037/jtd.2018.02.19

12. Johri A.M., Witzke C., Solis J., Palacios I.F., Inglessis I., Picard M.H., Passeri J.J. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in patients with secundum atrial septal defects: outcomes following transcatheter closure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24 (4): 431-437. doi: 10.1016/j.echo.2010.12.01

13. Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B., Burkule N.J., Fleishman C.E., Hijazi Z.M., Lang R.M., Rome J.J., Wang Y; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (8): 910-958. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015.

14. Szkutnik M., Masura J., Bialkowski J., Gavora P., Banaszak P., Kusa J., Zembala M. Transcatheter closure of double atrial septal defects with a single Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 61 (2): 237-241. doi: 10.1002/ccd.10753

15. Ewert P., Berger F., Vogel M., Dähnert I., Alexi-Meshkishvili V., Lange P.E. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart.* 2000; 84 (3): 327-331. doi: 10.1136/heart.84.3.327

16. Suárez De Lezo J., Medina A., Pan M., Romero M., Segura J., Pavlovic D., Hernández E., Delgado A., Caballero E., Siles J.R., Franco M., Mesa D., Lafuente M. Transcatheter occlusion of complex atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000; 51 (1): 33-41. doi: 10.1002/1522-726x(200009)51:1<33::aid-ccd9>3.0.co;2-5
17. Bramlet M.T., Hoyer M.H. Single pediatric center experience with multiple device implantation for complex secundum atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 72 (4): 531-537. doi: 10.1002/ccd.21668
18. Butera G., Romagnoli E., Saliba Z., Chessa M., Sangiorgi G., Giamberti A., Cappato R., Bussadori C., Abella R., Pelissero G., Frigiola A., Carminati M. Percutaneous closure of multiple defects of the atrial septum: procedural results and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 76 (1): 121-128. doi: 10.1002/ccd.22435
19. Wang Z., Zhan Y., Jin J., Wu T., Zhang S., Qiu H., Wang Q., Wu R. Individualized Experience With Percutaneous Transcatheter Closure of Multiple Atrial Septal Defects: A Single-Center Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 628322. doi: 10.3389/fcvm.2021.628322.
20. Harper R.W., Mottram P.M., McGaw D.J. Closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder device: techniques and problems. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002; 57 (4): 508-524. doi: 10.1002/ccd.10353
21. Yang Y., Xu Z., Jiang S., Zhao S., Zhang G., Jin J., Hu H., Yang K., Zheng H., Zhou X.L. Simultaneous Transcatheter Closure of Multiple Atrial Septal Defects Using Dual Amplatzer Septal Occluder Devices. *Am J Med Sci.* 2016; 352 (3): 245-251. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.029
22. He L., Cheng G.S., Du Y.J., Zhang Y.S. Feasibility of Device Closure for Multiple Atrial Septal Defects With an Inferior Sinus Venosus Defect: Procedural Planning Using Three-Dimensional Printed Models. *Heart Lung Circ.* 2020; 29 (6): 914-920. doi: 10.1016/j.hlc.2019.07.004
23. Cilingiroglu M., Marmagkiolis K. Percutaneous closure of multiple atrial septal defects: do we have the ideal device yet? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 81 (7): 1243. doi: 10.1002/ccd.24966
24. Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S., Silverman N.H., Larntz K. Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (11): 1836-1844. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01862-4
25. Jones T.K., Latson L.A., Zahn E., Fleishman C.E., Jacobson J., Vincent R., Kanter K. Multicenter Pivotal Study of the HELEX Septal Occluder Investigators. Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (22): 2215-2221. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.053
26. Fiarresga A., De Sousa L., Martins J.D., Ramos R., Paramés F., Freitas I., Oliveira J.A., Trigo C., Agapito A., Ferreira R.C., Pinto F. Percutaneous closure of atrial septal defects: a decade of experience at a reference center. *Rev Port Cardiol.* 2010; 29 (5): 767-780.
27. Spence M.S., Qureshi S.A. Complications of transcatheter closure of atrial septal defects. *Heart.* 2005; 91 (12): 1512-1514. doi: 10.1136/hrt.2004.057562
28. Roos-Hesselink J.W., Meijboom F.J., Spitaels S.E., van Domburg R., van Rijen E.H., Utens E.M., Bogers A.J., Simoons M.L. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. *Eur Heart J.* 2003; 24 (2): 190-197. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00383-4
29. Baskett R.J., Tancock E., Ross D.B. The gold standard for atrial septal defect closure: current surgical results, with an emphasis on morbidity. *Pediatr Cardiol.* 2003; 24 (5): 444-447. doi: 10.1007/s00246-002-0131-6
30. Chessa M., Carminati M., Butera G., Bini R.M., Drago M., Rosti L., Giamberti A., Pomè G., Bossone E., Frigiola A. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (6): 1061-1065. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01711-4
31. Spies C., Khandelwal A., Timmermanns I., Schröder R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (7): 902-906. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.045
32. Amin Z., Hijazi Z.M., Bass J.L., Cheatham J.P., Hellenbrand W.E., Kleinman C.S. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 63 (4): 496-502. doi: 10.1002/ccd.20211

Для цитирования: Трошкинев Н.М., Тарасов Р.С. Транскатетерное закрытие множественных дефектов межпредсердной перегородки: интервенционные подходы и результаты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 184-195. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-184-195

To cite: Troshkinev N.M., Tarasov R.S. The problem of transcatheter closure of multiple atrial septal defects: interventional approaches and results. *Literature review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 184-195. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-184-195



УДК 616.126

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-196-205

ИМПЛАНТАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА КАК РАЗНОВИДНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СЛЕДСТВИЯ НОВОЙ КОНЦЕПЦИИ

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, А.Е. Овчаренко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Иммунологические триггеры и механизмы, стоящие за развитием структурной дегенерации биологических протезов клапанов сердца и отторжением алло- и ксенотрансплантатов, в значительной степени сходны.
- Подходы, применяемые для подавления иммунного отторжения трансплантатов, могут быть реализованы при производстве и имплантации биологических протезов клапанов сердца с целью замедления темпов их структурной дегенерации.

Резюме

Биологические протезы клапанов сердца характеризуются низкой тромбогенностью, позволяющей избежать рисков пожизненной антикоагулянтной терапии. Вместе с тем сроки их функционирования ограничены в среднем 10–15 годами, поскольку их биологический компонент подвержен структурной дегенерации. Данные исследований последних 20 лет демонстрируют, что развитие структурной дегенерации обусловлено иммунозависимыми процессами, напоминающие таковые гуморального и клеточного отторжения алло- и ксенотрансплантатов. В настоящем обзоре мы суммируем актуальную информацию об иммунологических триггерах и механизмах структурной дегенерации. Кроме того, мы анализируем последние достижения в разработке подходов к снижению иммуногенности биологических протезов, включающие проверку иммунологической совместимости аллогенного материала и получение низкоиммуногенного ксенобиоматериала от генномодифицированных животных, децеллюляризацию биологических протезов, а также медикаментозное торможение структурной дегенерации.

Ключевые слова

Биологические протезы клапанов сердца • Структурная дегенерация клапанов • Иммунное отторжение • Трансплантация

Поступила в редакцию: 18.07.2023; поступила после доработки: 09.08.2023; принята к печати: 16.09.2023

BIOPROSTHETIC VALVE IMPLANTATION AS TYPE OF TRANSPLANTATION: IMMUNOLOGICAL CONSEQUENCES OF NEW CONCEPT

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, A.E. Ovcharenko

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Immune processes and mechanisms underlying bioprosthetic heart valve degeneration and rejection of allografts and xenografts are similar.
- Manufacturers and surgeons can implement effective approaches to prevent immune rejection in the process of production and implantation of prosthetic heart valves in order to delay the process of structural valve degeneration.

Abstract

Bioprosthetic heart valves (BHV) are characterized by low thrombogenicity, thus circumventing the need for long-term anticoagulation. However, BHV lifespan

Для корреспонденции: Александр Евгеньевич Костюнин, rhabdophis_tigrina@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Alexander E. Kostyunin, rhabdophis_tigrina@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

is limited to 10–15 years because its tissue components are subject to degeneration. Recent research data indicate that immune responses forming the basis of humoral and cellular rejection of allografts and xenografts play a major role in the development of structural valve degeneration (SVD). This review summarizes up-to-date data on immune processes involved in SVD pathogenesis. Moreover, the latest achievements in the development of strategies to reduce the immunogenicity of BHV, such as data on immune compatibility of allogeneic material and the process of deriving low immunogenic biomaterial from genetically modified animals, decellularization of BHV, and the ways of slowing the process of degeneration are analyzed.

Keywords

Bioprosthetic heart valve • Structural valve degeneration • Immune rejection • Transplantation

Received: 18.07.2023; received in revised form: 09.08.2023; accepted: 16.09.2023

Список сокращений

БП – биологические протезы клапанов сердца СД – структурная дегенерация клапанов
ГА – глутаровый альдегид αГАЛ – галактоза-α1,3-галактоза
ГНК – N-гликолилнейраминавая кислота

Введение

Протезирование клапанов сердца является основным способом коррекции клапанных пороков [1]. Ежегодно в России проводят около 10 тыс. таких операций, в мире – более 200 тыс. [2, 3]. Согласно прогнозам, к 2050 г. количество протезированных клапанов сердца может возрасти до 850 тыс. в год, что связывают с демографическим старением населения и увеличением распространенности приобретенных пороков сердца [3].

Протезы клапанов сердца делятся на два основных типа: механические и биологические [4]. Механические протезы представлены долговечными медицинскими изделиями, изготовленными из искусственных материалов: металлических сплавов, полимеров и пиролитического углерода. Биологические протезы (БП) частично или полностью состоят из стабилизированных химическим способом тканей животных (ксеноимплантаты), реже живых или девитализованных тканей человека (ауто- и аллоимплантаты). БП характеризуются низкой тромбогенностью, позволяющей избежать рисков пожизненной антикоагулянтной терапии. Вместе с тем сроки функционирования БП ограничены в среднем 10–15 годами [1].

Главной причиной недолговечности БП является структурная дегенерация (СД) биологической ткани [4]. С гистоморфологической точки зрения СД – это необратимый процесс, связанный с развитием в биоматериале дегенеративных изменений, включающих фрагментацию и расслоение волокон коллагена, а также кальцификацию [5]. Их накопление приводит к нарушению целостности и подвижности створчатого аппарата БП, вследствие чего

возникают дисфункции имплантатов из-за недостаточности и/или стенозирования [5].

Проблема СД известна со времени имплантации первых БП, но решить ее не удалось до сих пор [6]. Также не до конца изучены механизмы, вызывающие СД [4]. Важно подчеркнуть, что еще 20 лет назад большинство ученых рассматривали СД как пассивный физико-химический процесс, который связан с действием механических нагрузок на створчатый аппарат БП и осаждением в биоматериале ионов кальция, растворенных в крови [7]. Недавно исследователи выдвинули иную концепцию, согласно которой развитие СД могут обуславливать иммунологические механизмы, напоминающие таковые гуморального и клеточного отторжения алло- и ксенотрансплантатов органов и тканей [4]. Одно из главных следствий этого предположения заключается в том, что развитие СД может быть замедленно благодаря подходам, применяемым в трансплантологии для подавления отторжения органов, пересаживаемых реципиенту от человека или животного.

Настоящий обзор нацелен на анализ релевантной информации об иммунологических триггерах и механизмах СД. Проанализированы последние данные о разработке подходов к снижению иммуногенности БП. Кроме того, рассмотрена возможность консервативной терапии в торможении СД.

Основные типы биологических протезов клапанов сердца

В зависимости от происхождения биологической ткани, из которой состоят БП, последние делят на три группы: ксено-, алло- и аутоимплантаты.

Абсолютное большинство используемых в современной хирургии БП имеют ксеногенное происхождение. Имплантаты этого типа изготавливают из бычьего перикарда или свиных аортальных комплексов, при этом биологическую ткань подвергают обработке консервирующими растворами на основе глутарового альдегида (ГА) или диглицидилового эфира этиленгликоля [6]. Химическая модификация позволяет достичь стабильности ксеногенного биоматериала и снизить его иммуногенность, благодаря чему обеспечивается длительность хранения и функционирования БП в организме реципиента [6]. Стоит отметить, что существует несколько вариантов конструкции ксеноимплантатов, включающих имплантируемые хирургическим способом каркасные, бескаркасные и бесшовные БП, а также баллонорасширяемые и саморасширяющиеся транскатетерные БП [8].

Аллогенные БП, как правило, представлены корнями аорты или легочными стволами с клапанным аппаратом, полученными от умерших доноров [9]. В противоположность ксеноимплантатам их не подвергают химической консервации. Вместо этого аллогенные БП дезинфицируют в растворе антибиотиков и хранят в замороженном состоянии до момента имплантации [10]. Ввиду ограниченной доступности аллогенного биоматериала БП этого типа редко используют при протезировании клапанов сердца. Обычно аллоимплантаты применяют в детской хирургии и у молодых пациентов для реконструкции пульмонального комплекса, иссекаемого при проведении операции Росса [9].

Наконец, аутоимплантаты являются собственными нативными клапанами пациентов, эксплантируемыми из одной позиции и имплантируемыми в другую. В качестве аутогенного БП чаще всего выступает легочной ствол, которым в ходе операции Росса заменяют корень аорты, реже – митральный клапан [11]. Поскольку аутоимплантаты изготовлены из собственной живой ткани пациентов, в отличие от ксено- и аллогенных БП не подвержены иммунному отторжению. По этой причине клапанные заменители этого типа не рассматриваются в настоящей статье.

Иммунологические триггеры и механизмы структурной дегенерации клапанов

Еще 15–20 лет назад исследователи скептически относились к вкладу иммунного отторжения в развитие СД [7]. Специалисты полагали, что обработка консервантами способствует разрушению и/или маскировке антигенов животных, в связи с чем считали ксеногенные БП иммунологически инертными. Тем не менее результаты современных исследований демонстрируют, что химическая модификация не снижает иммуногенность ксенотканей. В частности, в биоматериале нескольких коммерче-

ских марок БП обнаружены ксеногликаны – галактоза- α 1,3-галактоза (α ГАЛ) и N-гликолилнейраминная кислота (ГНК) [12, 13]. Указанные сахараиды экспрессируются на поверхности клеток большинства млекопитающих, включая свиней и коров, но отсутствуют в организме человека и некоторых обезьян [14]. Люди вырабатывают антитела против указанных сахаридов, что связано с присутствием данных веществ в составе стенок бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт и другие ткани человеческого организма [15, 16]. Важно подчеркнуть, что α ГАЛ и ГНК являются главным барьером для пересадки людям живых ксенотрансплантатов, провоцируя сверхострое отторжение последних [17].

Результаты недавних исследований подтвердили участие α ГАЛ в развитии гуморального иммунного ответа у реципиентов ксеногенных БП [18]. Дополнительно в ксеноперикардальных БП выявлено 19 белков, вызывающих выработку специфических иммуноглобулинов у прооперированных пациентов [19]. Высказано предположение, согласно которому осаждение в биоматериале антител, специфичных к ксеногликанам и ксенопротеинам, способствует воспалительной клеточной инфильтрации БП [20]. Эту гипотезу подтверждают результаты многочисленных исследований, указывающих на присутствие в тканях БП иммуноглобулинов изотипов М и G, а также плотных лейкоцитарных инфильтратов, состоящих из макрофагов, гигантских многоядерных клеток и нейтрофилов, реже – из дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов [21–23]. Иммунные клетки выступают источником различных протеолитических ферментов и кальций-связывающих белков, накопление которых в протезном биоматериале приводит к его повреждению и кальцификации [22–24].

Следует отметить, что в отличие от быстроразвивающейся реакции отторжения живых ксенотрансплантатов, которая приводит к дисфункции органа через несколько минут или часов после пересадки человеку и носит сверхострый характер [17], иммунонезависимое повреждение ксеногенных БП развивается в течение нескольких лет по типу хронического отторжения [20]. Причина этого, по-видимому, заключается в том, что химически сшитый биоматериал более устойчив к воздействию агрессивных факторов реципиента, нежели нативная биологическая ткань. Активация антительного иммунного ответа и системы комплемента в первые часы после имплантации БП не оказывает существенного воздействия на девитализованную биоткань, тогда как для ее значительного повреждения через клеточно-опосредованные механизмы требуется минимум несколько месяцев даже при чрезмерной иммунной реакции на имплантат [25].

Подобно ксеногенным БП, аллоимплантаты

подвержены хроническому отторжению, сопровождаемому активацией антительного иммунного ответа и инфильтрацией протезного биоматериала Т-лимфоцитами и макрофагами [26, 27]. Этот процесс сходен с хроническим отторжением живых аллотрансплантатов, при этом триггером рассматриваемой реакции становятся молекулы системы тканевой совместимости человека, экспрессируемые остаточными эндотелиальными и гладкомышечными клетками донора [27]. В ходе клинических исследований установлено, что иммунологическая несовместимость донора и реципиента, а также уменьшение времени между получением аллогенного материала и криоконсервацией (способствующее лучшей сохранности живых клеток донора) связаны с меньшей свободой от СД в период менее 5 лет после выполнения операции по замене клапана аллогенным БП [28].

Подходы к снижению иммуногенности биологических протезов клапанов сердца

Открытия последних лет, сделанные в области патофизиологии СД, позволяют предположить, что устранение иммуногенности биологического компонента БП может внести значительный вклад в увеличение долговечности этих медицинских изделий. Поиск решения указанной проблемы осуществляется исследователями в нескольких направлениях, включающих проверку иммунологической совместимости аллоимплантатов с реципиентами, получение низкоиммуногенного ксенобиоматериала от генномодифицированных животных, а также децеллюляризацию БП.

Успешность аллотрансплантации во многом зависит от верного подбора пары «донор – реципиент», ввиду чего предварительно обязательно оценивают их гистосовместимость [29]. В свою очередь проверку гистосовместимости тканей аллогенных БП с их реципиентами в настоящее время считают излишней. Отчасти это обусловлено ошибочными теоретическими представлениями, согласно которым рассматриваемая процедура не несет преимуществ для пациентов, поскольку в криоконсервированной ткани отсутствуют клетки донора. Другая, более существенная причина связана с дефицитом аллогенного биоматериала и нежеланием усложнять процедуру получения клапанных заменителей реципиентами выполнением такого рода проверки. Таким образом, хотя последняя могла бы увеличить продолжительность функционирования аллогенных БП, ее широкое внедрение в клиническую практику кажется маловероятным.

Возможным путем снижения иммуногенности ксеногенных БП является производство этих медицинских изделий из биоматериала, полученного от генномодифицированных животных, которые не экспрессируют наиболее иммунореактивные ксе-

ногликаны [4]. Так, к настоящему времени выведены линии свиней и быков, дефицитных по α ГАЛ и ГНК [30, 31]. Помимо этого, уже существуют линии α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней, экспрессирующих трансгенные человеческие белки, такие как CD46, CD47, CD55, CD59, CD141 [20]. Последние подавляют активацию системы комплимента, тромбообразование, фагоцитоз и в конечном итоге препятствуют иммунному отторжению.

Следует отметить, что получение вышеупомянутых линий животных стало прорывом в ксенотрансплантации. Доклинические исследования по трансплантации обезьянам сердец и почек α ГАЛ-нокаутных свиней продемонстрировали выживаемость ксенотрансплантатов при безопасной иммуносупрессии в период 6 и 14 мес. соответственно [32, 33]. В то же время предпринимаемые ранее попытки пересадки павианам сердец и почек свиней дикого типа всегда заканчивались сверхострым отторжением ксенотрансплантатов в течение нескольких часов [34]. Важно подчеркнуть, что недавно успешно проведена ксенотрансплантация сердца свиньи человеку [35]. Несмотря на то что реципиент умер через 2 мес. после операции, полученные в ходе этого исследования данные указывают на относительно низкую иммуногенность биологических тканей генномодифицированных животных.

Основываясь на текущих достижениях ксенотрансплантации, логично предположить, что применение биоматериала от животных с нокаутом α ГАЛ и ГНК в качестве сырья для изготовления БП может способствовать увеличению долговечности последних. Хотя эта гипотеза не была проверена клинически, косвенно ее подтверждают результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Так, нефиксированные и ГА-стабилизированные клапаны α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней подобно аортальным клапанам человека не связывали иммуноглобулины человеческой сыворотки, в отличие от тканей свиней дикого типа и коммерческих БП [30]. При этом для нефиксированных и ГА-обработанных клапанов свиней, дефицитных только по α ГАЛ, но не ГНК, получены промежуточные результаты [30]. Также минимальное связывание иммуноглобулинов человека с перикардом α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней показано другой группой исследователей [36]. Наконец, на низкую иммуногенность БП, изготовленных из тканей генномодифицированных свиней, указывают эксперименты с павианами *in vivo* [37]. В сыворотке обезьян, получивших БП из клапанов α ГАЛ-нокаутных свиней, не отмечено повышения титров специфических к α ГАЛ антител, наблюдаемого у обезьян в контрольной группе, которым были имплантированы стандартные ксеногенные БП [37].

Необходимо добавить, что помимо отсутствия

ксеногликанов перикард α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней не отличается от такового свиней дикого типа по содержанию и морфологии коллагена, а также прочности на разрыв [38]. Доклинические испытания *in vitro* экспериментальных БП из перикарда таких животных показали отличную гемодинамику и высокую износостойкость в течение 200 млн циклов [39].

Таким образом, α ГАЛ-ГНК-нокаутные быки и свиньи потенциально могут стать источником биоматериала для БП, если будущие клинические исследования подтвердят их преимущество перед ксеноимплантатами, изготавливаемыми из тканей животных дикого типа. Впрочем, такие БП вряд ли получат широкое распространение ввиду их высокой стоимости, обусловленной большими финансовыми затратами на генную инженерию.

Ввиду того что молекулы системы гистосовместимости человека и ксеногликаны экспрессируются преимущественно на поверхности клеток донора и клеточном дебрисе, альтернативой подбору совместимых с реципиентом аллогенных БП, а также производству ксеногенных БП из тканей генномодифицированных животных может стать децеллюляризация биоматериала. Принцип этого метода основан на разрушении мембран клеток и органелл с помощью физического и/или химического воздействия с последующем их вымывании из биологической ткани [40]. Физические методы децеллюляризации включают термическую и ультразвуковую обработку, а также обработку высоким давлением [40]. В роли химических агентов для децеллюляризации используют детергенты [40]. Кроме того, для целенаправленного устранения определенных антигенов (например, α ГАЛ), дополнительно могут применять растворы ферментов, таких как α -галактозидаза [41].

Результаты исследований, направленных на оценку эффективности децеллюляризации для удаления ксеногликанов в биоматериале, противоречивы. Так, при обработке аортальных клапанов свиньи 1% раствором додецилсульфата натрия не удалось достичь полного устранения α ГАЛ, хотя и было отмечено значительное снижение содержания этого сахара в изучаемой биологической ткани [42]. В то же время с помощью менее концентрированного 0,1% раствора упомянутого вещества α ГАЛ была полностью удалена из бычьего перикарда и межпозвоночных дисков свиньи [43, 44]. В экспериментах *in vivo* на модели подкожной имплантации α ГАЛ-нокаутным мышам показано, что децеллюляризованный, а также децеллюляризованный и обработанный α -галактозидазой ГА-стабилизированный бычий перикард более устойчив к кальциевой дегенерации по сравнению с ГА-стабилизированным перикардом, не подвергавшимся дополнительным модификациям [41]. Наконец,

реципиенты БП, изготовленных из децеллюляризованного биоматериала, показывают меньшие уровни антител против α ГАЛ, нежели пациенты, получившие недецеллюляризованные БП [45].

Важно отметить, что на сегодняшний день убедительных клинических доказательств влияния децеллюляризации на увеличение долговечности ксеногенных БП нет. В то же время децеллюляризация демонстрирует обнадеживающие результаты при имплантации аллогенных БП. По данным клинических исследований, свобода от дисфункции децеллюляризованных аллогенных БП через 10 лет после имплантации в легочную позицию оценивается в 83–100%, стандартных криоконсервированных аллоимплантатов – в 58–84% [46, 47]. Также показано, что у пациентов, получивших децеллюляризованные аллогенные БП, не наблюдается повышения антител против молекул системы гистосовместимости человека, которое возможно у реципиентов недецеллюляризованных аллогенных клапанов [27].

Возможности медикаментозного торможения структурной дегенерации клапанов

В настоящее время не существует одобренной медикаментозной терапии для профилактики СД [5]. Тем не менее принятие концепции, согласно которой дегенерация БП развивается через механизмы, сходные с иммунным отторжением трансплантатов, позволяет предположить, что замедлить этот процесс возможно посредством иммуносупрессии. На правильность этих выводов косвенно указывают данные экспериментов *in vivo* в модели имплантации крысам ГА-стабилизированных фрагментов аорты морских свинок [48]. Показано, что лечение стероидами существенно уменьшает гуморальный и клеточный иммунный ответ, а также тромбоз и кальцификацию имплантатов [48]. Также эффективность иммуносупрессии подтверждают данные ряда клинических наблюдений, указывающих на снижение темпов СД у реципиентов БП, принимающих стероиды по поводу аортита аутоиммунной природы [49].

Необходимо сказать, что ввиду значительных побочных эффектов иммуносупрессия не может быть рекомендована пациентам с БП без соответствующих показаний. Тем не менее стероиды могут оказаться полезны при развитии острого асептического воспалительного поражения БП, обусловленного гиперчувствительностью пациента к ксеногенным молекулам, присутствующим в биоматериале [25].

Заключение

Настоящая статья подтверждает гипотезу о сходстве иммунологических триггеров и механизмов, ответственных за развитие СД и отторжение алло- и ксенотрансплантатов. В частности, имму-

ногенность БП животного происхождения обусловлена присутствием в их биологической ткани остаточных ксеногенных молекул, таких как α ГАЛ и ГНК. В свою очередь триггером иммунного ответа на аллогенные БП служат молекулы тканевой совместимости человека. Иммунная система реципиентов БП распознает содержащиеся в биоматериале чужеродные молекулы, вследствие чего происходит активация гуморального и клеточного ответов на имплантат, что приводит к его повреждению и кальцификации.

Главным следствием, вытекающим из рассматриваемой концепции развития СД, является то, что этот процесс может быть замедлен снижением иммуногенности БП либо уменьшением реактивности иммунитета реципиента. Последний подход выглядит малоперспективным из-за серьезных побочных эффектов иммуносупрессии, тогда как первый может быть успешно достигнут разными путями. Так, децеллюляризация биоматериала может стать простым и дешевым методом, однако требуются дополнительные фундаментальные исследования для поиска подходящих для этих целей химических агентов, не ухудшающих его прочностных свойств. С другой стороны, источником низкоиммуногенного биоматериала могут стать генномодифицированные быки и свиньи, в организме ко-

торых отсутствуют антигены, к которым иммунная система человека наиболее чувствительна. Тем не менее высокая стоимость БП, изготовленных из тканей таких животных, может ограничить их применение. Наконец, тщательный подбор аллогенных БП с учетом гистосовместимости может помочь профилировать раннюю дегенерацию, особенно у молодых пациентов с гиперреактивной иммунной системой.

Конфликт интересов

А.Е. Костюнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Информация об авторах

Костюнин Александр Евгеньевич, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Author Information Form

Kostyunin Alexander E., PhD, Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Glushkova Tatyana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Ovcharenko Evgeny A., PhD, Head of the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Вклад авторов в статью

КАЕ – анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГТВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОЕА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

КАЕ – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГТВ – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ОЕА – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., Jneid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M. 3rd, Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
2. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кузнецова З.Ф., Прянишникова В.В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врождённые аномалии системы кровообращения. М.; 2018. 252с.
3. Bax J.J., Delgado V. Bioprosthetic heart valves, thrombosis, anticoagulation, and imaging surveillance. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017; 10(4): 388-390. doi:10.1016/j.jcin.2017.01.017
4. Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: past, present and future. *Int. J. Surg.* 2015; 23(Pt B):280-284. doi:10.1016/j.ijssu.2015.07.009
5. Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G. et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation*. 2018; 137(4):388-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729
6. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; (1):4-11. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11
7. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79(3):1072-1080. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.033
8. Rodriguez-Gabella T., Voisine P., Puri R., Pibarot P., Rodés-Cabau J. Aortic bioprosthetic valve durability: incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(8):1013-1028. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.715
9. Lisy M., Kalender G., Schenke-Layland K., Brockbank K.G., Biermann A., Stock U.A. Allograft heart valves: current aspects and future applications. *Biopreserv. Biobank.* 2017; 15(2):148-157. doi:10.1089/bio.2016.0070
10. Fiala R., Kochova P., Kubikova T., Cimrman R., Tonar Z., Spatenka J., Fabian O., Burkert J. Mechanical and structural properties of human aortic and pulmonary allografts do not deteriorate in the first 10 years of cryopreservation and storage in nitrogen. *Cell Tissue Bank.* 2019; 20(2):221-241. doi:10.1007/s10561-019-09762-x
11. Mazine A., El-Hamamsy I., Verma S., Peterson M.D., Bonow R.O., Yacoub M.H., David T.E., Bhatt D.L. Ross procedure in adults for cardiologists and cardiac surgeons: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(22):2761-2777. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2200
12. Naso F., Gandaglia A., Bottio T., Tarzia V., Nottle M.B., d'Apice A.J., Cowan P.J., Cozzi E., Galli C., Lagutina I., Lazzari G., Iop L., Spina M., Gerosa G. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation.* 2013; 20(4):252-261. doi:10.1111/xen.12044
13. Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fellah-Hebia I., Roussel J.C., Costa C., Galiñanes M., Mañez R., Le Tourneau T., Soulillou J.P., Cozzi E., Chen X., Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation.* 2016; 23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260
14. Barone A., Benktander J., Whiddon C., Jin C., Galli C., Teneberg S., Breimer M. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardia as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. *Xenotransplantation.* 2018; 25(5):e12406. doi:10.1111/xen.12406
15. Galili U. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogenesis and clinical benefits. *Immunology.* 2013; 140(1):1-11. doi:10.1111/imm.12110
16. Taylor R.E., Gregg C.J., Padler-Karavani V., Ghaderi D., Yu H., Huang S., Sorensen R.U., Chen X., Inostroza J., Nizet V., Varki A. Novel mechanism for the generation of human xeno-autoantibodies against the nonhuman sialic acid N-glycolylneuraminic acid. *J. Exp. Med.* 2010; 207(8):1637-1646. doi:10.1084/jem.20100575
17. Lu T., Yang B., Wang R., Qin C. Xenotransplantation: current status in preclinical research. *Front. Immunol.* 2020; 10:3060. doi:10.3389/fimmu.2019.03060
18. Böer U., Buettner F.F.R., Schridde A., Klingenberg M., Sarikouch S., Haverich A., Wilhelmi M. Antibody formation towards porcine tissue in patients implanted with crosslinked heart valves is directed to antigenic tissue proteins and αGal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. *Xenotransplantation.* 2017; 24(2). doi:10.1111/xen.12288
19. Gates K.V., Xing Q., Griffiths L.G. Immunoproteomic identification of noncarbohydrate antigens eliciting graft-specific adaptive immune responses in patients with bovine pericardial bioprosthetic heart valves. *Proteomics Clin. Appl.* 2019; 13(4):e1800129. doi:10.1002/prca.201800129
20. Manji R.A., Ekser B., Menkis A.H., Cooper D.K.C. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation.* 2014; 21(1):1-10. doi:10.1111/xen.12080
21. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R., David T.E., Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc. Pathol.* 2012; 21(3):158-168. doi:10.1016/j.carpath.2011.05.003
22. Sakaue T., Nakaoka H., Shikata F., Aono J., Kurata M., Uetani T., Hamaguchi M., Kojima A., Uchita S., Yasugi T., Higashi H., Suzuki J., Ikeda S., Higaki J., Higashiyama S., Izutani H. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol. Open.* 2018; 7(8):pii:bio034009. doi:10.1242/bio.034009
23. Shetty R., Pibarot P., Audet A., Janvier R., Dagenais F., Perron J., Couture C., Voisine P., Després J.P., Mathieu P. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39(6):471-480. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x
24. Simionescu A., Simionescu D.T., Deac R.F. Matrix metalloproteinases in the pathology of natural and bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc. Pathol.* 1996; 5(6):323-332.
25. Fournier P.E., Thuny F., Grisoli D., Lepidi H., Vitte J., Casalta J.P., Weiller P.J., Habib G., Raoult D. A deadly aversion to pork. *Lancet.* 2011; 377(9776):1542. doi:10.1016/S0140-6736(11)60021-4
26. Hoekstra F., Knoop C., Vaessen L., Wassenaar C., Jutte N., Bos E., Bogers A., Weimar W. Donor-specific cellular immune response against human cardiac valve allografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112(2):281-286. doi:10.1016/S0022-5223(96)70250-7
27. Kneib C., von Glehn C.Q., Costa F.D., Costa M.T., Susin M.F. Evaluation of humoral immune response to donor HLA after implantation of cellularized versus decellularized human heart valve allografts. *Tissue Antigens.* 2012; 80(2):165-174. doi:10.1111/j.1399-0039.2012.01885.x
28. Dignan R., O'Brien M., Hogan P., Passage J., Stephens F., Thornton A., Harrocks S. Influence of HLA matching and associated factors on aortic valve homograft function. *J. Heart Valve Dis.* 2000; 9(4):504-511.
29. Saleem N., Das R., Tambur A.R. Molecular histocompatibility beyond tears: the next generation version. *Hum. Immunol.* 2022; 83(3):233-240. doi:10.1016/j.humimm.2021.12.005

30. Lee W., Long C., Ramsoondar J., Ayares D., Cooper D.K., Manji R.A., Hara H. Human antibody recognition of xenogeneic antigens (NeuGc and Gal) on porcine heart valves: could genetically modified pig heart valves reduce structural valve deterioration? *Xenotransplantation*. 2016; 23(5):370-380. doi:10.1111/xen.12254
31. Perota A., Lagutina I., Duchi R., Zanfrini E., Lazzari G., Judor J.P., Conchon S., Bach J.M., Bottio T., Gerosa G., Costa C., Galiñanes M., Roussel J.C., Padler-Karavani V., Cozzi E., Soullillou J.P., Galli C. Generation of cattle knockout for galactose- α 1,3-galactose and N-glycolylneuraminic acid antigens. *Xenotransplantation*. 2019; 26(5):e12524. doi:10.1111/xen.12524
32. Adams A.B., Kim S.C., Martens G.R., Ladowski J.M., Estrada J.L., Reyes L.M., Breeden C., Stephenson A., Eckhoff D.E., Tector M., Tector A.J. Xenoantigen deletion and chemical immunosuppression can prolong renal xenograft survival. *Ann Surg*. 2018; 268(4):564-573. doi:10.1097/SLA.0000000000002977
33. Längin M., Mayr T., Reichart B., Michel S., Buchholz S., Guethoff S. et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature*. 2018; 564(7736):430-433. doi:10.1038/s41586-018-0765-z
34. Kuwaki K., Tseng Y.L., Dor F.J., Shimizu A., Houser S.L., Sanderson T.M., Lancos C.J., Prabharasuth D.D., Cheng J., Moran K., Hisashi Y., Mueller N., Yamada K., Greenstein J.L., Hawley R.J., Patience C., Awwad M., Fishman J.A., Robson S.C., Schuurman H.J., Sachs D.H., Cooper D.K. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat. Med*. 2005; 11(1):29-31. doi:10.1038/nm1171
35. Reardon S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? *Nature*. 2022; 601(7893):305-306. doi:10.1038/d41586-022-00111-9
36. Zhang R., Wang Y., Chen L., Wang R., Li C., Li X., Fang B., Ren X., Ruan M., Liu J., Xiong Q., Zhang L., Jin Y., Zhang M., Liu X., Li L., Chen Q., Pan D., Li R., Cooper D.K.C., Yang H., Dai Y. Reducing immunoreactivity of porcine bioprosthetic heart valves by genetically-deleting three major glycan antigens, GGTA1/ β 4GalNT2/CMAH. *Acta Biomater*. 2018; 72:196-205. doi:10.1016/j.actbio.2018.03.055
37. McGregor C.G., Kogelberg H., Vlasin M., Byrne G.W. Gal-knockout bioprostheses exhibit less immune stimulation compared to standard biological heart valves. *J. Heart Valve Dis*. 2013; 22(3):383-390.
38. McGregor C., Byrne G., Rahmani B., Chisari E., Kyriakopoulou K., Burriesci G. Physical equivalency of wild type and galactose α 1,3 galactose free porcine pericardium; a new source material for bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater*. 2016; 41:204-209. doi:10.1016/j.actbio.2016.06.007
39. Rahmani B., McGregor C., Byrne G., Burriesci G. A durable porcine pericardial surgical bioprosthetic heart valve: a proof of concept. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2019; 12(4):331-337. doi:10.1007/s12265-019-09868-3
40. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011; 32(12):3233-3243. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
41. Kim M.S., Lim H.G., Kim Y.J. Calcification of decellularized and alpha-galactosidase-treated bovine pericardial tissue in an alpha-Gal knock-out mouse implantation model: comparison with primate pericardial tissue. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2016; 49(3):894-900. doi:10.1093/ejcts/ezv189
42. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R., Witt T., Simari R.D., Lerman A. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. *J. Cardiothorac. Surg*. 2017; 12(1):56. doi:10.1186/s13019-017-0621-5
43. Heuschkel M.A., Leitolis A., Roderjan J.G., Suss P.H., Luzia C.A.O., da Costa F.D.A., Correa A., Stimamiglio M.A. In vitro evaluation of bovine pericardium after a soft decellularization approach for use in tissue engineering. *Xenotransplantation*. 2019; 26(2):e12464. doi:10.1111/xen.12464
44. Wu L.C., Kuo Y.J., Sun F.W., Chen C.H., Chiang C.J., Weng P.W., Tsuang Y.H., Huang Y.Y. Optimized decellularization protocol including α -Gal epitope reduction for fabrication of an acellular porcine annulus fibrosus scaffold. *Cell Tissue Bank*. 2017; 18(3):383-396. doi:10.1007/s10561-017-9619-4
45. Bloch O., Golde P., Dohmen P.M., Posner S., Konertz W., Erdbrügger W. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue Eng. Part A*. 2011; 17(19-20):2399-405. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0046
46. Bibevski S., Ruzmetov M., Fortuna R.S., Turrentine M.W., Brown J.W., Ohye R.G. Performance of SynerGraft decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts: results from multiinstitutional data. *Ann. Thorac. Surg*. 2017; 103(3):869-874. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.07.068
47. Sarikouch S., Horke A., Tudorache I., Beerbaum P., Westhoff-Bleck M., Boethig D., Repin O., Maniuc L., Ciubotaru A., Haverich A., Cebotari S. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2016; 50(2):281-290. doi:10.1093/ejcts/ezw050
48. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbitt G.S., Churchill T.A., Rajotte R.V., Koshal A., Ross D.B. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation*. 2006; 114(4):318-327. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311
49. Eishi K., Ishibashi-Ueda H., Nakano K., Kosakai Y., Sasako Y., Kobayashi J., Yutani C. Calcific degeneration of bioprosthetic aortic valves in patients receiving steroid therapy. *J. Heart Valve Dis*. 1996; 5(6):668-672.

REFERENCES

1. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., Jneid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M. 3rd, Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
2. Bockeria L.A., Milievskaia E.B., Kuzdova Z.F., Pryanishnikova V.V. Cardiovascular surgery – 2017. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2018. (In Russian)
3. Bax J.J., Delgado V. Bioprosthetic heart valves, thrombosis, anticoagulation, and imaging surveillance. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2017; 10(4): 388-390. doi:10.1016/j.jcin.2017.01.017
4. Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: past, present and future. *Int. J. Surg*. 2015; 23(Pt B):280-284. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.009
5. Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G. et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation*. 2018; 137(4):388-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729
6. Barbarash L.S., Zhuravleva I.Yu. Bioprosthetic heart valve evolution: two decades of advances and challenges. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012; 1:4-11. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11(in Russian)
7. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve

substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79(3):1072-1080. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.033

8. Rodriguez-Gabella T., Voisine P., Puri R., Pibarot P., Rodés-Cabau J. Aortic bioprosthetic valve durability: incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(8):1013-1028. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.715

9. Lisy M., Kalender G., Schenke-Layland K., Brockbank K.G., Biermann A., Stock U.A. Allograft heart valves: current aspects and future applications. *Biopreserv. Biobank.* 2017; 15(2):148-157. doi:10.1089/bio.2016.0070

10. Fiala R., Kochova P., Kubíková T., Cimrman R., Tonar Z., Spatenka J., Fabián O., Burkert J. Mechanical and structural properties of human aortic and pulmonary allografts do not deteriorate in the first 10 years of cryopreservation and storage in nitrogen. *Cell Tissue Bank.* 2019; 20(2):221-241. doi:10.1007/s10561-019-09762-x

11. Mazine A., El-Hamamsy I., Verma S., Peterson M.D., Bonow R.O., Yacoub M.H., David T.E., Bhatt D.L. Ross procedure in adults for cardiologists and cardiac surgeons: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(22):2761-2777. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2200

12. Naso F., Gandaglia A., Bottio T., Tarzia V., Nottle M.B., d'Apice A.J., Cowan P.J., Cozzi E., Galli C., Lagutina I., Lazzari G., Iop L., Spina M., Gerosa G. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation.* 2013; 20(4):252-261. doi:10.1111/xen.12044

13. Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fellah-Hebia I., Roussel J.C., Costa C., Galiñanes M., Mañez R., Le Tourneau T., Soulillou J.P., Cozzi E., Chen X., Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation.* 2016; 23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260

14. Barone A., Benktander J., Whiddon C., Jin C., Galli C., Teneberg S., Breimer M. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardium as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. *Xenotransplantation.* 2018; 25(5):e12406. doi:10.1111/xen.12406

15. Galili U. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogenesis and clinical benefits. *Immunology.* 2013; 140(1):1-11. doi:10.1111/imm.12110

16. Taylor R.E., Gregg C.J., Padler-Karavani V., Ghaderi D., Yu H., Huang S., Sorensen R.U., Chen X., Inostroza J., Nizet V., Varki A. Novel mechanism for the generation of human xeno-autoantibodies against the nonhuman sialic acid N-glycolylneuraminic acid. *J. Exp. Med.* 2010; 207(8):1637-1646. doi:10.1084/jem.20100575

17. Lu T., Yang B., Wang R., Qin C. Xenotransplantation: current status in preclinical research. *Front. Immunol.* 2020; 10:3060. doi:10.3389/fimmu.2019.03060

18. Böer U., Buettner F.F.R., Schridde A., Klingenberg M., Sarikouch S., Haverich A., Wilhelmi M. Antibody formation towards porcine tissue in patients implanted with crosslinked heart valves is directed to antigenic tissue proteins and α Gal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. *Xenotransplantation.* 2017; 24(2). doi:10.1111/xen.12288

19. Gates K.V., Xing Q., Griffiths L.G. Immunoproteomic identification of noncarbohydrate antigens eliciting graft-specific adaptive immune responses in patients with bovine pericardial bioprosthetic heart valves. *Proteomics Clin. Appl.* 2019; 13(4):e1800129. doi:10.1002/prca.201800129

20. Manji R.A., Ekser B., Menkis A.H., Cooper D.K.C. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation.* 2014; 21(1):1-10. doi:10.1111/xen.12080

21. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R., David T.E., Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc. Pathol.* 2012; 21(3):158-168. doi:10.1016/j.carpath.2011.05.003

22. Sakaue T., Nakaoka H., Shikata F., Aono J., Kurata M., Uetani T., Hamaguchi M., Kojima A., Uchita S., Yasugi T., Higashi H., Suzuki J., Ikeda S., Higaki J., Higashiyama S., Izutani H. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol. Open.* 2018; 7(8):pii:bio034009. doi:10.1242/bio.034009

23. Shetty R., Pibarot P., Audet A., Janvier R., Dagenais F., Perron J., Couture C., Voisine P., Després J.P., Mathieu P. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39(6):471-480. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x

24. Simionescu A., Simionescu D.T., Deac R.F. Matrix metalloproteinases in the pathology of natural and bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc. Pathol.* 1996; 5(6):323-332.

25. Fournier P.E., Thuny F., Grisoli D., Lepidi H., Vitte J., Casalta J.P., Weiller P.J., Habib G., Raoult D. A deadly aversion to pork. *Lancet.* 2011; 377(9776):1542. doi:10.1016/S0140-6736(11)60021-4

26. Hoekstra F., Knoop C., Vaessen L., Wassenaar C., Jutte N., Bos E., Bogers A., Weimar W. Donor-specific cellular immune response against human cardiac valve allografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112(2):281-286. doi:10.1016/S0022-5223(96)70250-7

27. Kneib C., von Glehn C.Q., Costa F.D., Costa M.T., Susin M.F. Evaluation of humoral immune response to donor HLA after implantation of cellularized versus decellularized human heart valve allografts. *Tissue Antigens.* 2012; 80(2):165-174. doi:10.1111/j.1399-0039.2012.01885.x

28. Dignan R., O'Brien M., Hogan P., Passage J., Stephens F., Thornton A., Harrocks S. Influence of HLA matching and associated factors on aortic valve homograft function. *J. Heart Valve Dis.* 2000; 9(4):504-511.

29. Saleem N., Das R., Tambur A.R. Molecular histocompatibility beyond tears: the next generation version. *Hum. Immunol.* 2022; 83(3):233-240. doi:10.1016/j.humimm.2021.12.005

30. Lee W., Long C., Ramsoondar J., Ayares D., Cooper D.K., Manji R.A., Hara H. Human antibody recognition of xenogeneic antigens (NeuGc and Gal) on porcine heart valves: could genetically modified pig heart valves reduce structural valve deterioration? *Xenotransplantation.* 2016; 23(5):370-380. doi:10.1111/xen.12254

31. Perota A., Lagutina I., Duchi R., Zanfrini E., Lazzari G., Judor J.P., Conchon S., Bach J.M., Bottio T., Gerosa G., Costa C., Galiñanes M., Roussel J.C., Padler-Karavani V., Cozzi E., Soulillou J.P., Galli C. Generation of cattle knockout for galactose- α 1,3-galactose and N-glycolylneuraminic acid antigens. *Xenotransplantation.* 2019; 26(5):e12524. doi:10.1111/xen.12524

32. Adams A.B., Kim S.C., Martens G.R., Ladowski J.M., Estrada J.L., Reyes L.M., Breeden C., Stephenson A., Eckhoff D.E., Tector M., Tector A.J. Xenoantigen deletion and chemical immunosuppression can prolong renal xenograft survival. *Ann Surg.* 2018; 268(4):564-573. doi:10.1097/SLA.0000000000002977

33. Längin M., Mayr T., Reichart B., Michel S., Buchholz S., Guethoff S. et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature.* 2018; 564(7736):430-433. doi:10.1038/s41586-018-0765-z

34. Kuwaki K., Tseng Y.L., Dor F.J., Shimizu A., Houser S.L., Sanderson T.M., Lancos C.J., Prabharasuth D.D., Cheng J., Moran K., Hisashi Y., Mueller N., Yamada K., Greenstein J.L., Hawley R.J., Patience C., Awwad M., Fishman J.A., Robson S.C., Schuurman H.J., Sachs D.H., Cooper D.K. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat. Med.* 2005; 11(1):29-31. doi:10.1038/nm1171

35. Reardon S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? *Nature.* 2022; 601(7893):305-306. doi:10.1038/d41586-022-00111-9

36. Zhang R., Wang Y., Chen L., Wang R., Li C., Li X., Fang B., Ren X., Ruan M., Liu J., Xiong Q., Zhang L., Jin Y., Zhang M., Liu X., Li L., Chen Q., Pan D., Li R., Cooper D.K.C., Yang H., Dai Y. Reducing immunoreactivity of porcine bioprosthetic heart valves by genetically-deleting three major glycan antigens, GGTA1/ β 4GalNT2/CMAH. *Acta Biomater.* 2018; 72:196-205. doi:10.1016/j.actbio.2018.03.055
37. McGregor C.G., Kogelberg H., Vlasin M., Byrne G.W. Gal-knockout bioprostheses exhibit less immune stimulation compared to standard biological heart valves. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22(3):383-390.
38. McGregor C., Byrne G., Rahmani B., Chisari E., Kyriakopoulou K., Burriesci G. Physical equivalency of wild type and galactose α 1,3 galactose free porcine pericardium; a new source material for bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater.* 2016; 41:204-209. doi:10.1016/j.actbio.2016.06.007
39. Rahmani B., McGregor C., Byrne G., Burriesci G. A durable porcine pericardial surgical bioprosthetic heart valve: a proof of concept. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2019; 12(4):331-337. doi:10.1007/s12265-019-09868-3
40. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials.* 2011; 32(12):3233-3243. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
41. Kim M.S., Lim H.G., Kim Y.J. Calcification of decellularized and alpha-galactosidase-treated bovine pericardial tissue in an alpha-Gal knock-out mouse implantation model: comparison with primate pericardial tissue. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49(3):894-900. doi:10.1093/ejcts/ezv189
42. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R., Witt T., Simari R.D., Lerman A. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. *J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 12(1):56. doi:10.1186/s13019-017-0621-5
43. Heuschkel M.A., Leitolis A., Roderjan J.G., Suss P.H., Luzia C.A.O., da Costa F.D.A., Correa A., Stimamiglio M.A. In vitro evaluation of bovine pericardium after a soft decellularization approach for use in tissue engineering. *Xenotransplantation.* 2019; 26(2):e12464. doi:10.1111/xen.12464
44. Wu L.C., Kuo Y.J., Sun F.W., Chen C.H., Chiang C.J., Weng P.W., Tsuang Y.H., Huang Y.Y. Optimized decellularization protocol including α -Gal epitope reduction for fabrication of an acellular porcine annulus fibrosus scaffold. *Cell Tissue Bank.* 2017; 18(3):383-396. doi:10.1007/s10561-017-9619-4
45. Bloch O., Golde P., Dohmen P.M., Posner S., Konertz W., Erdbrügger W. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue Eng. Part A.* 2011; 17(19-20):2399-405. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0046
46. Bibeovski S., Ruzmetov M., Fortuna R.S., Turrentine M.W., Brown J.W., Ohye R.G. Performance of SynerGraft decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts: results from multiinstitutional data. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 103(3):869-874. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.07.068
47. Sarikouch S., Horke A., Tudorache I., Beerbaum P., Westhoff-Bleck M., Boethig D., Repin O., Maniuc L., Ciubotaru A., Haverich A., Cebotari S. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50(2):281-290. doi:10.1093/ejcts/ezw050
48. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbitt G.S., Churchill T.A., Rajotte R.V., Koshal A., Ross D.B. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation.* 2006; 114(4):318-327. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311
49. Eishi K., Ishibashi-Ueda H., Nakano K., Kosakai Y., Sasako Y., Kobayashi J., Yutani C. Calcific degeneration of bioprosthetic aortic valves in patients receiving steroid therapy. *J. Heart Valve Dis.* 1996; 5(6):668-672.

Для цитирования: Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Овчаренко А.Е. Имплантация биологических протезов клапанов сердца как разновидность трансплантации: иммунологические следствия новой концепции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 196-205. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-196-205

To cite: Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Ovcharenko A.E. Bioprosthetic valve implantation as type of transplantation: immunological consequences of new concept. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 196-205. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-196-205



DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-206-209

**РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ:
«СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
В СИБИРСКОМ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ
В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА “БОРЬБА С СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ”. ФОКУС НА ХСН»**

15 апреля 2023 г. в г. Кемерово состоялось заседание Совета экспертов, посвященное ключевым вопросам оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью в субъектах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Участники совещания

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных сердечно-сосудистых заболеваний», главный специалист-кардиолог Сибирского федерального округа (Кемерово)

Рейтблат Олег Маркович, к. м. н., начальник РСЦ ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», главный кардиолог Уральского федерального округа (Тюмень)

Кореннова Ольга Юрьевна, д. м. н., профессор, главный врач БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», профессор кафедр внутренних болезней и семейной медицины ДПО, госпитальной терапии с курсом гастроэнтерологии ОмГМУ (Омск)

Ефремушкина Анна Александровна, д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ Алтайского края (Барнаул)

Устюгов Сергей Александрович, к. м. н., заведующий кардиологическим отделением № 3 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО КрасГМУ, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ Красноярского края (Красноярск)

Храмцова Наталья Анатольевна, д. м. н., заведующая отделением кардиологии с ПриИТ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», профессор кафедры терапии ИГМА-ПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск)

Макаров Сергей Анатольевич, д. м. н., главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Алексеев Алексей Владимирович, к. м. н., заведующий организационно-методическим отделом ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», главный областной специалист-кардиолог МЗ Кузбасса (Кемерово)

Гарганеева Алла Анатольевна, д. м. н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Дуничева Оксана Витальевна, к. м. н., главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», главный внештатный специалист-кардиолог Новосибирской области (Новосибирск)

Петричко Татьяна Алексеевна, д. м. н., заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», главный внештатный специалист МЗ Хабаровского края по медицинской профилактике (Хабаровск)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Владивосток)

Печерина Тамара Борзалиевна, д. м. н., доцент, заведующая лабораторий фиброгенеза миокарда ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Бабкова Наталия Валериевна, эксперт и координатор проектов Всероссийского союза пациентов (Москва)

Ключевая проблематика. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в Российской Федерации, в частности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, составляя более 40% всех летальных случаев. Данная проблематика определяет острую необходимость в реализации первоочередных программ регионального и федерального уровней, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи, снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным на 31.12.2021 г., смертность от болезней системы кровообращения в Сибирском федеральном округе составляет 716,5 человека на 100 тыс. населения, в Дальневосточном федеральном округе – 609 человек на 100 тыс. населения при целевом показателе 450 на 100 тыс. в 2024 г. в Российской Федерации. Одна из главных причин смертности в группе сердечно-сосудистых заболеваний – хроническая сердечная недостаточность (ХСН), лекарственные препараты для лечения которой включены в приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.09.2022 г. № 639н. Высокие показатели смертности от болезней системы кровообращения свидетельствуют о том, что для достижения целей, обозначенных в Указе Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», необходимо искать дополнительные инструменты для дальнейшего совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель Совета экспертов. Провести анализ текущей ситуации в оказании медицинской помощи пациентам с ХСН в субъектах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»; определить элементы системы, которые можно усовершенствовать путем внедрения новых или коррекции имеющихся подходов к выявлению, учету, маршрутизации и терапии данной категории больных; прийти к единой трактовке нормативно-правовых актов и предложить базовые принципы и элементы системы медицинской помощи пациентам с ХСН; согласовать дальнейшие шаги в усовершенствовании системы и утвердить дорожную карту по их реализации.

По итогам обсуждения участники Совета экспертов приняли следующие решения и рекомендации по совершенствованию системы оказания медицинской помощи больным ХСН:

I. Главным внештатным специалистам-кардиологам субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов и далее

1. Подготовить и направить в профильные ве-

домства предложения для повышения эффективности диагностики ХСН путем обязательного определения уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, внедрения протокола проведения эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка по методу Симпсона и соответствующего уровня интерпретации результатов исследования, включая оценку диастолической функции.

2. Рекомендовать использование протокола ЭхоКГ при оценке функции левого желудочка на амбулаторном и стационарном этапах.

3. Подготовить и направить в профильные ведомства рекомендации об обязательном проведении исследований NT-proBNP и ЭхоКГ всем пациентам, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также больным, которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу нарушений ритма сердца.

4. Подготовить и направить в региональные органы исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов предложения по созданию региональных приказов об обязательном присвоении кодов МКБ (I50.X) пациентам с выявленной ХСН как по основному, так и сопутствующему диагнозу.

5. Обеспечить формирование регистра больных ХСН посредством ведения электронной медицинской карты пациента с передачей данных в специализированную вертикально-интегрированную медицинскую информационную систему «Сердечно-сосудистые заболевания» для включения в регистр и оценки качества ведения пациентов с ХСН.

6. Подготовить и направить в профильные ведомства предложения по обязательной постановке на диспансерный учет и механизмам обеспечения диспансерного наблюдения пациентов с ХСН, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 15.03.2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», включая контроль состояния больных ХСН дома, внедрение практики телефонных опросов с конкретным алгоритмом принятия решения, дистанционного мониторинга функций организма, а также проведение школ пациентов с ХСН и их родственников с целью повышения уровня приверженности терапии и соблюдения рекомендаций.

7. Подготовить и направить в профильные ведомства предложения по созданию региональных приказов по маршрутизации (с учетом региональных особенностей) пациентов с ХСН, в частности обеспечивающих возможность записи к амбулатор-

ному кардиологу/терапевту в момент выписки из стационара.

8. Обеспечить контроль выполнения клинических рекомендаций по лечению пациентов с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка, а также с артериальной гипертензией с назначением прогностомодифицирующей терапии лекарственными препаратами, включенными в приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.09.2022 г. № 639н и имеющими соответствующие показания в инструкции по медицинскому применению.

9. Подготовить и направить в профильные ведомства предложения о возможности выдачи пациентам лекарственных препаратов при выписке из стационара в количестве, необходимом для обеспечения преемственности стационарного и амбулаторного этапов лечения.

II. Органам исполнительной власти в области здравоохранения (министерства здравоохранения) субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов

1. Совместно с главным внештатным специалистом-кардиологом субъекта РФ разработать и внедрить в практику региональные нормативно-правовые документы, регламентирующие:

- обязательное проведение диагностических исследований NT-proBNP и ЭхоКГ всем пациентам в амбулаторном звене с высоким риском развития ХСН и оценку эффективности терапии согласно клиническим рекомендациям;

- обязательное проведение диагностических исследований NT-proBNP и ЭхоКГ всем пациентам, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная аблация по поводу нарушений ритма сердца;

- обязательное присвоение соответствующего кода МКБ (I50.X) всем пациентам с выявленной ХСН как по основному диагнозу, так и сопутствующему диагнозу;

- обеспечение диспансерного наблюдения пациентов с диагностированной ХСН, в том числе перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная аблация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний;

- маршрутизацию пациентов с ХСН, в том числе перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная аблация по поводу нарушений ритма

сердца, с возможностью записи на амбулаторный прием при выписке из стационара;

- возможность выдачи лекарственных препаратов для амбулаторного применения, включенных в перечень приказа МЗ РФ № 639н, при выписке соответствующего пациента из стационара сроком до одного месяца;

- перечень медицинских организаций государственной системы здравоохранения, в которых организованы отделения и центры ХСН для оказания медицинской помощи;

- обеспечение выписки и выдачи лекарственных препаратов для амбулаторного применения, включенных в перечень приказа МЗ РФ № 639н, при выписке из стационара в соответствии с нормами и иными нормативно-правовыми актами законодательства.

2. Совместно с главным внештатным специалистом-кардиологом субъекта РФ и медицинским информационно-аналитическим центром субъекта РФ обеспечить учет пациентов с ХСН (с целью динамического наблюдения и контроля состояния) с выделением отдельной директории, учитывающей больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная аблация по поводу нарушений ритма сердца.

3. Подготовить и направить в региональные органы исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов предложения по включению в выписные эпикризы стационарных пациентов обязательные рекомендации по контролю и лечению ХСН.

III. Медицинским информационно-аналитическим центрам субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов

1. Совместно с главным внештатным специалистом-кардиологом субъекта РФ разработать и внедрить в рутинную практику регламент по обязательному присвоению пациентам с диагностированной ХСН кода МКБ (I50.X).

2. Совместно с министерством здравоохранения субъекта РФ, главным внештатным специалистом-кардиологом и провайдером медицинской информационной системы (МИС) субъекта РФ обеспечить достоверный статистический учет пациентов с диагнозом ХСН, в частности больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная аблация по поводу нарушений ритма сердца, путем создания специализирован-

ного регистра или внесения дополнений в региональную МИС.

3. Совместно с министерством здравоохранения субъекта РФ, главным внештатным специалистом-кардиологом и МИС субъекта РФ разработать и внедрить в рутинную практику инструмент оповещения пациента о необходимости посещения врача с целью диспансерного наблюдения.

4. Совместно с министерством здравоохранения субъекта РФ, главным внештатным специалистом-кардиологом и провайдером МИС субъекта РФ разработать и внедрить систему проактивного оповещения пациентов с ХСН.

IV. Территориальным фондам обязательного медицинского страхования субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов

Совместно с министерством здравоохранения субъекта РФ и главным внештатным специали-

стом-кардиологом рассмотреть возможность предложения Совета экспертов по изменению тарифа клинико-статистических групп на госпитализацию пациентов с ХСН в сторону увеличения.

V. Министерству здравоохранения РФ

1. Рассмотреть возможность предложения Совета экспертов по изменению тарифа клинико-статистических групп на госпитализацию пациентов с ХСН в сторону увеличения.

2. Рассмотреть возможность предложения Совета экспертов по обеспечению контроля за соблюдением всех принципов диагностики пациентов с ХСН на стационарном и амбулаторном этапах: обязательное определение уровня NT-proBNP в крови, внедрение протокола оценки ЭхоКГ по методу Симпсона и соответствующего уровня интерпретации результатов исследования, включая оценку диастолической функции.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Рейтблат О.М., Кореннова О.Ю., Ефремушкина А.А., Устюгов С.А., Храмцова Н.А., Макаров С.А., Алексеенко А.В., Гарганеева А.А., Дуничева О.В., Петричко Т.А., Невзорова В.А., Печерина Т.Б., Бабкова Н.В. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Фокус на ХСН». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 206-209. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-206-209

To cite: Barbarash O.L., Rejtlat O.M., Korennova O.Yu., Efremushkina A.A., Ustyugov S.A., Hramcova N.A., Makarov S.A., Alekseenko A.V., Garganeeva A.A., Dunicheva O.V., Petrichko T.A., Nevzorova V.A., Pecherina T.B., Babkova N.V. Resolution on the results of the Council of Experts: "Improving the system of medical care for patients with cardiovascular diseases in the Siberian and Far Eastern Federal Districts within the framework of the federal project "Combating cardiovascular diseases". Focus on CHF". Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 206-209. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-206-209

