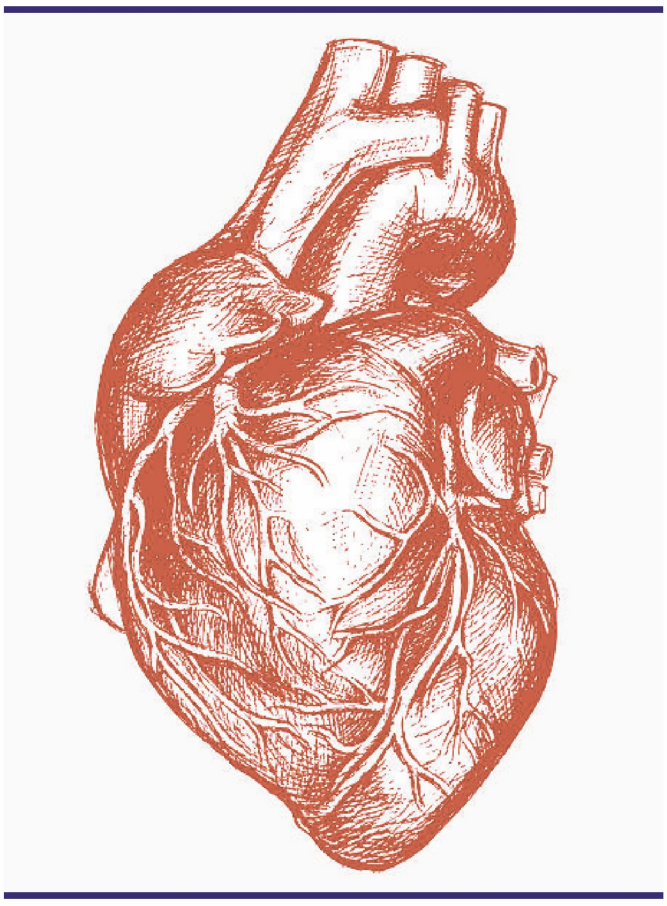
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIV • 4/2025

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
4/2025

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
д-р мед. наук, проф. В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ
академик РАН Б. Г. Алекян (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)
д-р биол. наук Ю.Б. Басок (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (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 Е. А. Воронина (Кемерово, 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)
д-р мед. наук А. Н. Ильницкий (Москва, РФ)
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, 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 А. Г. Кутихин (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук О. В. Кущ (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)
д-р биол. наук Е.А. Немец (Москва, РФ)
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)
д-р мед. наук, профессор К. И. Прощаев (Москва, РФ)
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)
чл.-корр. РАН 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 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)
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)
кан. мед. наук А. Е. Южалин (Сочи, 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)
д-р мед. наук Е. Л. Калмыков (Бранденбург, Германия)

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, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 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: шесть раз в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (https://www.nii-kpssz.com/jour/index).

Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Peer-reviewed journal
4/2025

EDITOR-IN-CHIEF
RAS academician O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS
PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)
RAS cor. member E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR
PhD, Prof. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
PhD A. N. Sumin (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 Yu. B. Basok (Moscow, RF)
PhD, Prof. S. A. Berns (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, Prof. A. N. Ilnickij (Moscow, 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)
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)
PhD A.G. Kutikhin (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)
PhD E. A. Nemets (Moscow, RF)
RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)
PhD, Prof. K. I. Proshchaev (Moscow, RF)
RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)
RAS cor. member A. B. Salmina (Moscow, RF)
PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)
PhD, Prof. E. Yu. Sherstoboev (Tomsk, RF)
RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)
PhD D. L. Shukevich (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)
PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)
RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)
PhD E. A. Voronina (Kemerovo, RF)
PhD A.E. Yuzhalin (Sochi, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD
PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)
PhD E. L. Kalmykov (Brandenburg, Germany)
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, Academician Barbarash 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 advertisments.

Published: 6 issues per year. The schedule is presented in the web-site (https://www.nii-kpssz.com/jour/index)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
В.С. Кавешников, И.А. Трубачева, С.А. Шальнова Каротидный атеросклероз как дополнительный предиктор сердечно-сосудистого риска: анализ с использованием шкалы SCORE в популяции 40–64 лет	**6**	**V.S. Kaveshnikov, I.A. Trubacheva, S.A. Shalnova** Carotid atherosclerosis as an additional predictor of cardiovascular risk: analysis using the SCORE in the population aged 40–64 years
Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, О.В. Тукиш, Е.Е. Сыромятникова, Б.Б. Доржиева, О.Н. Огуркова Маркер митохондриального повреждения – цитохром С: ассоциации с клиническими параметрами и качеством жизни пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии	**18**	**E.A. Kuzheleva, A.A. Garganeeva, O.V. Tukish, E.E. Syromyatnikova, B.B. Dorzhieva, O.N. Ogurkova** Cytochrome C is a mitochondrial damage marker: associations with clinical parameters and quality of life of heart failure patients with coronary artery disease
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
Г.А. Игнатенко, Е.В. Щукина, И.В. Сарбаш Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма и фракции выброса левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью	**28**	**G.A. Ignatenko, E.V. Shchukina, I.V. Sarbash** Relationship between heart rate variability and left ventricular ejection fraction in patients with coronary heart disease and chronic heart failure
КАРДИОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOLOGY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Ю.А. Трусов, Ю.В. Щукин, А.А. Зинкина Связь показателей функции эндотелия и миокардиального фиброза с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с острым инфарктом миокарда	**37**	**Yu.A. Trusov, Yu.V. Shchukin, A.A. Zinkina** The relationship of indicators of endothelial function and myocardial fibrosis with the severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic heart failure who have had a myocardial infarction
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Н.Н. Мельникова, О.П. Горшкова Влияние иммерсионной гипотермии на скоростные показатели кортико-церебрального кровотока у крыс	**47**	**N.N. Melnikova, O.P. Gorshkova** Effect of immersion hypothermia on velocity indicators of cortico-cerebral blood flow in rats
Н.В. Боярская, О.И. Скорцану, Д.В. Смирнова, Н.М. Юдинцева, Н.С. Гончарова, Е.М. Коробченко, Ж.А. Матакаева, К.Б. Лапшин, О.М. Моисеева, А.Б. Малашичева Эндотелиальные клетки легочной артерии *in vitro*: как преодолеть дефицит модельного объекта при изучении легочной артериальной гипертензии?	**58**	**N.V. Boyarskay, O.I. Skortsanu, D.V. Smirnova, N.M. Yudintseva, N.S. Goncharova, E.M. Korobchenko, Zh.A. Matakaeva, K.B. Lapshin, O.M. Moiseeva, A.B. Malashicheva** Endothelial cells of the pulmonary artery *in vitro*: how to overcome the deficiency of a model object in the study of pulmonary arterial hypertension?
А.Г. Кутихин Комментарий к статье Н.В. Боярской и соавт.	**67**	**A.G. Kutikhin** Comment to the article N.V. Boyarskay et al.
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ CARDIOVASCULAR SURGERY / PUBLIC HEALTH		
И.В. Самородская, Е.П. Какорина Динамика хирургического и эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца в Российской Федерации (2014–2023 гг.). Часть 1	**68**	**I.V. Samorodskaya, E.P. Kakorina** Ten-year dynamics of surgical and endovascular treatment of ischemic heart disease in the Russian Federation (2014–2023). Part 1
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Ю.А. Кудрявцева, Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, В.Г. Матвеева, А.Ю. Каноныкина, Т.Н. Акентьева, П.С. Онищенко, О.Л. Барбараш Способ «сухого» хранения биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии	**77**	**Yu.A. Kudryavtseva, E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, V.G. Matveeva, A.Yu. Kanonykina, T.N. Akentyeva, P.S. Onishchenko, O.L. Barbarash** Method of “dry” storage of biological prostheses for cardiovascular surgery
А.Е. Костюнин Комментарий к статье Ю.А. Кудрявцевой и соавт.	**90**	**A.E. Kostyunin** Comment to the article Yu.A. Kudryavtseva et al.
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, Е.А. Торгунакова, М.Ю. Ханова, М.С. Коломеец, Е.А. Сенокосова Чувствительность различных методов оценки цитотоксичности медицинских изделий	**91**	**L.V. Antonova, V.G. Matveeva, E.A. Torgunakova, M.Yu. Khanova, M.S. Kolomeets, E.A. Senokosova** Sensitivity of various methods for assessing the cytotoxicity of medical devices
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / АРИТМОЛОГИЯ CARDIOVASCULAR SURGERY / ARRHYTHMOLOGY		
Е.Д. Стребкова, Е.А. Артюхина, М. Кадырова, А.Ш. Ревишвили Нефармакологические методы в профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий: от интервенционных подходов к хирургии	**102**	**E.D. Strebkova, E.A. Artyukhina, M. Kadirova, A.Sh. Revishvili** Non-pharmacological methods in stroke management in patients with atrial fibrillation: from interventional methods to surgery
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOVASCULAR SURGERY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
А.В. Фролов Морфофункциональная система кондуит-артерия при остром коронарном синдроме	**123**	**A.V. Frolov** Morphofunctional system conduit-artery in acute coronary syndrome
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
В.Е. Маркова, Д.К. Шишкова, А.В. Фролов, А.Б. Малашичева Патофизиологическая значимость молекулярной гетерогенности эндотелиальных клеток	**135**	**V.E. Markova, D.K. Shishkova, A.V. Frolov, A.B. Malashicheva** Pathophysiological significance of endothelial heterogeneity

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		CASE STUDY
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.А. Ляпин, Р.С. Тарасов, И.К. Халивопуло Клинический случай протезирования выводного отдела правого желудочка у ребенка с использованием клапан-содержащего ксеноперикардиального кондуита «Пилон»	**156**	**A.A. Lyapin, R.S. Tarasov, I.K. Halivopulo** A clinical case of prosthetics of the excretory right ventricle in a child using a valve-containing xenopericardial conduit “Pylon”

ОНЛАЙН		ONLINE
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		**ORIGINAL STUDIES**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов, В.Д. Ма-Ван-дэ, А.С. Емельянов Нейросетевой анализ как способ оценки некоторых патогенетических аспектов нейровоспаления при гипертонической болезни	**161**	**A.Y. Ma-Van-de, E.V. Fefelova, Yu.A. Shirshov, V.D. Ma-Van-de, A.S. Yemelyanov** Neural network analysis as a way to assess some pathogenetic aspects of neuroinflammation in hypertensive disease
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Е.А. Овчаренко, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, А.А. Клюева, Т.Н. Акентьева, А.О. Поддубняк, М.П. Фокеева, К.Ю. Клышников, А.Н. Стасев, О.Л. Барбараш Патоморфологические паттерны дисфункций ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца модели «ЮниЛайн»	**176**	**E.A. Ovcharenko, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, A.A. Klyueva, T.N. Akentieva, A.O. Poddubnyak, M.P. Fokeeva, K.Yu. Klyshnikov, A.N. Stasev, O.L. Barbarash** Pathomorphological patterns of dysfunctions of xenopericardial bioprostheses of heart valves of the “UniLine” model
Ю.А. Кудрявцева Комментарий к статье Е.А. Овчаренко и соавт.	**195**	**Yu.A. Kudryavtseva** Comment to the article E.A. Ovcharenko et al.
В.Е. Маркова, Д.К. Шишкова, А.В. Фролов, Л.С. Басович, М.Ю. Синицкий, А.В. Синицкая, Ю.О. Юрьева, А.И. Лазебная, А.Г. Кутихин Сравнительный анализ выделения провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками аортального клапана, внутренней грудной артерии, большой подкожной вены и микрососудов подкожной жировой ткани человека	**196**	**V.E. Markova, D.K. Shishkova, A.V. Frolov, L.S. Basovich, M.Yu. Sinitsky, A.V. Sinitskaya, Yu.O. Yurieva, A.I. Lazebnaya, A.G. Kutikhin** Synthesis of pro-inflammatory cytokines by human aortic valve, internal thoracic artery, saphenous vein, and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells
Л.А. Богданов, В.А. Кошелев, А.Р. Шабаев, Р.А. Мухамадияров, А.Г. Кутихин Влияние исходного состояния стенки внутренней сонной артерии на характер ее ремоделирования после стентирования	**216**	**L.A. Bogdanov, V.A. Koshelev, A.R. Shabaev, R.A. Mukhamadiyarov, A.G. Kutikhin** Atherosclerosis severity affects arterial remodeling after the carotid angioplasty
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
С.К. Логинова, Г.Р. Дечев, Ш.Ш. Фатуллоева, О.О. Сафонова, Д.А. Максимкин Эффективность применения внутрисосудистых методов исследования при лечении пациентов с «ложными» бифуркационными стенозами ствола левой коронарной артерии: результаты 12-месячного наблюдения	**228**	**S.K. Loginova, G.R. Dechev, Sh. Sh. Fatulloeva, O.O. Safonova, D.A. Maksimkin** The efficacy of intravascular imaging methods in the management of patients with “false” left main bifurcation lesions: 12-month follow-up results

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEW
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ CARDIOVASCULAR SURGERY / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Д.А. Сирота, М.О. Жульков, А.В. Протопопов, М.А. Суровцева, Я.М. Смирнов Полностью искусственное сердце. Обзор литературы	**241**	**D.A. Sirota, M.O. Zhulkov, A.V. Protopopov, M.A. Surovtseva, Ya. M. Smirnov** Total artificial heart. Overview

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		CASE STUDY
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап Опыт применения PCSK9-таргетной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и оперированным стенозом аортального клапана (клинические примеры поискового научного исследования)	**256**	**D.Yu. Sedykh, V.V. Kashtalap** The use of PCSK9-targeted therapy in patients with coronary heart disease and aortic valve stenosis after surgery (clinical examples of an exploratory research study)

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Научно-технический ответ на серьезные вызовы, которые перед нами ставит время и обстоятельства, требует мультидисциплинарного подхода и прикладной направленности проводимых исследований. С учетом необходимости разработки высокоточных молекулярно-диагностических инструментов и импортозамещенных медицинских изделий (в первую очередь нового поколения) четвертый номер нашего журнала в этом году в значительной степени посвящен патологической физиологии и основам биомедицинского материаловедения, клинической апробации различных диагностических и терапевтических маркеров, а также анализу перспективных методов лечения болезней системы кровообращения.

Разработка медицинских изделий в первую очередь требует стандартизированной методологии, позволяющей сопоставлять результаты различных испытаний и проводить адекватный критический и статистический анализ. Не менее строгие требования следует предъявлять и к разработке клинически релевантных моделей патологических процессов, поскольку именно на основании этих данных в дальнейшем принимаются решение о выборе молекулярных маркеров для клинической апробации. Различным аспектам этой проблемы посвящены статьи Л.В. Антоновой (Кемерово), В.Е. Марковой (Кемерово, Санкт-Петербург), Ю.М. Приходько (Новосибирск), А.Ю. Ма-Ван-дэ (Чита), Н.В. Боярской (Санкт-Петербург) с соавторами, а также Н.Н. Мельниковой и О.П. Горшковой (Санкт-Петербург). Отдельно следует выделить статью Ю.А. Кудрявцевой с соавторами (Кемерово), в которой описываются результаты разработки способа «сухого хранения» биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии.

Анализу связи различных клинико-патофизиологических параметров у пациентов с острым коронарным синдромом, хронической сердечной недостаточностью, дисфункциями биопротезов клапанов сердца и рестенозом сонных артерий после стентирования соответственно посвящены статьи А.В. Фролова (Кемерово), а также Г.А. Игнатенко (Донецк), Ю.А. Трусова (Самара), Е.А. Овчаренко (Кемерово) и Л.А. Богданова (Кемерово) с соавторами. Представляет значительный интерес статья Е.А. Кужелевой с соавторами (Томск), в которой рассматривается терапевтическая и прогностическая значимость маркера повреждения митохондрий цитохрома с у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Трансляции новых достижений фармакологии липиднижающих препаратов в клиническую практику при сочетанной ишемической и клапанной патологии посвящена работа Д.Ю. Седых и В.В. Кашталапа (Кемерово). Клиническая патофизиология острых нарушений



мозгового кровообращения прекрасно рассматривается в исследовании В.С. Кавешникова с соавторами (Томск, Москва), оценивающем значимость атеросклероза сонных артерий в контексте интегральной оценки сердечно-сосудистого риска, и в работе Е.Д. Стребковой с соавторами (Москва), описывающей нефармакологические стратегии профилактики инсультов у больных с фибрилляцией предсердий. Современным внутрисосудистым методам исследования коронарного русла уделено должное внимание в статье С.К. Логиновой с соавторами (Москва).

Хорошим примером использования отечественных медицинских изделий является клинический случай протезирования выводного отдела правого желудочка у ребенка с использованием клапансодержащего ксеноперикардиального кондуита «Пилон», анализируемый в статье А.А. Ляпина с соавторами (Кемерово). Достижения молекулярной медицины, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии имели бы лишь ограниченный эффект без актуального обновления знаний о клинической эпидемиологии болезней системы кровообращения. В этом отношении следует выделить серию статей, начатую И.В. Самородской и Е.П. Какориной (Москва). В частности, в данном номере описывается динамика показателей хирургического и эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца в Российской Федерации.

Редакция с гордостью отмечает высокий научный и методический уровень всех представленных в данном номере исследований и благодарит всех указанных коллег за прекрасно выполненную работу. Доброго Вам здоровья, продуктивной научной работы и спасенных жизней Ваших пациентов, коллеги! Берегите себя!

Главный редактор академик РАН
О.Л. Барбараш

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-6-17

КАРОТИДНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: АНАЛИЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ SCORE В ПОПУЛЯЦИИ 40–64 ЛЕТ

В.С. Кавешников[1], И.А. Трубачева[1], С.А. Шальнова[2]

[1] 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; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации», Петроверигский пер. 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990

Основные положения

• Суммарная высота атеросклеротических бляшек ≥ 1,4 мм (АСБ14), а также максимальный процент стеноза > 25% обладают добавленной прогностической ценностью при оценке 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий в популяции практически здоровых мужчин 40–64 лет.

• Интеграция параметра АСБ14 в шкалу SCORE значимо меняет структуру и улучшает стратификацию риска, особенно в клинически значимых диапазонах, где переход между категориями умеренного, высокого и очень высокого риска может влиять на принятие врачебных решений.

• У женщин влияния ультразвуковых параметров на ССР выявлено не было, что, вероятно, связано с особенностями структуры риска и меньшей распространенностью каротидного атеросклероза в данной популяции.

Цель	Изучить добавленную прогностическую ценность ультразвуковых параметров каротидного атеросклероза при оценке 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE в практически здоровой популяции и разработать таблицу пересчета риска для действующих показателей.
Материалы и методы	В исследовании использованы данные 777 представителей репрезентативной выборки неорганизованного населения 40–64 лет (299 мужчин, 478 женщин), сформированной в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Томск). Проводился кардиологический скрининг, ультразвуковое исследование сонных артерий, оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE, 10-летнее проспективное наблюдение. Все участники подписывали добровольное информированное согласие на участии в исследовании. Статистический анализ включал методы регрессионного моделирования Вейбулла, оценку добавленной ценности параметров (отношение правдоподобия, AIC, AUC), калибровки, пересчет риска методами относительного риска и Байеса, анализ реклассификации (NRI).
Результаты	У мужчин суммарная высота атеросклеротических бляшек (АСБ) ≥ 1,4 мм и максимальный процент стеноза > 25% показали добавленную прогностическую ценность при использовании шкалы SCORE. При интеграции суммарной высоты АСБ ≥ 1,4 мм в систему стратификации SCORE реклассификация риска затронула 54,9% мужчин (NRI = 0,41; p = 0,022), особенно в промежуточных категориях (умеренный, высокий риск). Категория риска повысилась у 22% и понизилась у 32,9% мужчин. У женщин значимой связи между ультразвуковыми параметрами и ССР выявлено не было, что связано с особенностями распределения и низким общим уровнем риска. Разработана таблица SCORE-специфического пересчета ССР на основе критерия суммарной высоты АСБ ≥ 1,4 мм.
Заключение	Результаты исследования подчеркивают важность учета субклинического атеросклероза при оценке ССР, особенно у мужчин с промежуточными значениями SCORE. Включение отдельных ультразвуковых параметров в существующую систему улучшает стратификацию риска и может влиять на клинические решения. Разработанная таблица пересчета риска на основе критерия суммарной высоты АСБ ≥ 1,4 мм предоставляет практический инструмент, способствующий персонификации лечебно-профилактических мероприятий.

Для корреспонденции: *Владимир Сергеевич Кавешников, kaveshnikov29@yandex.ru, адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Vladimir S. Kaveshnikov, kaveshnikov29@yandex.ru, address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

Полученные данные демонстрируют потенциал ультразвуковых маркеров атеросклероза в улучшении существующих методов оценки риска и могут представлять определенный интерес для разработки персонализированных подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, однако для подтверждения свойств предложенной модели нужны дальнейшие исследования.

Ключевые слова Каротидный атеросклероз • SCORE • Сердечно-сосудистый риск • Атеросклеротические бляшки • Стратификация риска

Поступила в редакцию: *05.07.2025;* ***поступила после доработки:*** *25.07.2025;* ***принята к печати:*** *11.08.2025*

CAROTID ATHEROSCLEROSIS AS AN ADDITIONAL PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR RISK: ANALYSIS USING THE SCORE IN THE POPULATION AGED 40–64 YEARS

V.S. Kaveshnikov[1], I.A. Trubacheva[1], S.A. Shalnova[2]

[1] 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;
[2] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Petroverigsky per., 10, building 3, Moscow, Russian Federation, 101990

Highlights

• Total carotid plaque thickness ≥ 1.4 mm (TPT14) and the maximum stenosis percentage > 25% showed added prognostic information in assessing the 10-year risk of fatal cardiovascular events in the population of apparently healthy men aged 40–64 years.

• Integration of the TPT14 parameter into the SCORE significantly changed the risk structure and improves risk stratification, especially in clinically significant ranges where the transition between moderate, high and very high risk categories may influence medical decision-making.

• No effect of ultrasound parameters on cardiovascular risk was found in women, which is probably due to the peculiarities of the risk structure and the lower prevalence of carotid atherosclerosis in this population.

Aim To research predictive value of ultrasound carotid plaque parameters in assessing 10-year cardiovascular risk (CVR) once added to SCORE in apparently healthy population and developing a risk recalculation table for actual parameters.

Methods We analyzed data from 777 members of representative sample of unorganized population aged 40–64 years, formed as part of the ESSE-RF study (299 men, 478 women). Cardiac screening, carotid ultrasound, CVR assessment by SCORE, and 10-year prospective follow-up were performed. All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study. Statistical analysis included Weibull regression, estimation of the added value of parameters (likelihood ratio, AIC, AUC), calibration, risk recalculation by relative risk and Bayesian methods, reclassification analysis (NRI).

Results In men, total carotid plaque thickness ≥ 1.4 mm and maximum stenosis > 25% showed independent prognostic value once added to SCORE. When integrating the first parameter into SCORE, risk reclassification affected 54.9% of men (NRI = 0.41; p = 0.022), especially in intermediate categories (moderate, high risk). Specifically, the risk category increased in 22% and decreased in 32.9% of men. In women, there was no significant relationship between ultrasound parameters and CVR, assumed due to the risk distribution features and low overall risk level. The table of SCORE-specific CVR recalculation was developed based on total plaque thickness ≥ 1.4 mm parameter.

Conclusion The study emphasizes importance of taking subclinical atherosclerosis into account when assessing CVR, especially in men with intermediate SCORE values. Adding specific ultrasound parameters improves risk stratification and can influence clinical decisions. The proposed risk recalculation system provides

a practical tool that facilitates personification of therapeutic and preventive measures. Overall, the work demonstrates potential of ultrasound atherosclerosis parameters in improving existing risk assessment methods and may be of particular interest for development of personalized approaches to CVD prevention, however, additional studies are needed to confirm the properties of the model proposed.

Keywords Carotid atherosclerosis • SCORE • Cardiovascular risk • Carotid plaques • Risk stratification

Received: *05.07.2025;* ***received in revised form:*** *25.07.2025;* ***accepted:*** *11.08.2025*

Список сокращений

АСБ	– атеросклеротическая бляшка	ССР	– сердечно-сосудистый риск
КАС	– каротидный атеросклероз	ССС	– сердечно-сосудистые события
СП	– стандартизованный показатель	ТКИМ	– толщина комплекса «интима-медиа»
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания	ФР	– факторы риска

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире, особенно в популяциях среднего возраста [1], что определяет необходимость совершенствования методов стратификации индивидуального риска [2–4]. Для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) принципиально важным является применение стандартных инструментов, поскольку интуитивные оценки риска существенно расходятся с реальностью не только у пациентов, но и у врачей [2]. В основе таких инструментов лежит возможность прогнозирования сердечно-сосудистых событий (ССС) на относительно длительные периоды времени, такие как десять лет или более. В России для оценки суммарного ССР широко используется шкала SCORE (**S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation), однако данный инструмент основан на традиционных ФР (возраст, пол, курение, артериальное давление и уровень общего холестерина) и не принимает в расчет дополнительные факторы, учет которых может несколько изменить вычисленный риск [2, 5]. Важная роль в данном аспекте отводится параметрам, отражающим структурно функциональные изменения в артериях. Непринятие в расчет информации о состоянии сосудов рассматривается как существенное ограничение современных моделей риска [3]. Обсуждается возможность повышения эффективности стратификации риска с помощью таких инструментальных методов, как коронарный кальциевый индекс, КТ-коронарография, ультразвуковое исследование каротидных артерий, артериальная жесткость [2, 3].

Одним из потенциальных модификаторов ССР является субклинический атеросклероз, выявляемый с помощью ультразвукового исследования сонных артерий [3]. В контексте стратификации риска обсуждаются такие ультразвуковые параметры, как наличие, количество, максимальная и суммарная толщина атеросклеротических бляшек (АСБ), а также измеряемая в аналогичном аспекте степень стеноза [6]. В основном роль данных параметров изучена в отношении риска возникновения комбинированных ССС. В отдельных работах, однако, показана связь данных показателей с сердечно-сосудистой и общей смертностью в популяциях среднего возраста [7–10]. Интеграция ультразвуковых фенотипов в существующие модели риска (SCORE, Framingham Risk Score) демонстрирует обнадеживающие результаты: в ряде исследований показано умеренное, но отчетливое улучшение классификации ССР [3]. В целом, накопленные данные свидетельствуют о перспективности использования ультразвуковых параметров АСБ в профилактической кардиологии. Однако вопросы о том, какие именно параметры обладают наибольшей добавленной прогностической ценностью, и как их следует интегрировать в существующие шкалы риска, остаются дискуссионными.

Цель данного исследования – изучить добавленную прогностическую ценность ультразвуковых параметров КАС при оценке 10-летнего риска фатальных ССС по шкале SCORE в практически здоровой популяции и разработать таблицу пересчета риска для действующих показателей.

Материалы и методы

Исследование выполнено по единому методическому протоколу Национального многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ». Дизайн исследования двухэтапный (одномоментное поперечное, 10-летнее проспективное). Протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом. В рамках исследования (Томск) сформирована репрезентативная выборка неорганизованного населения 25–64 лет (n = 1600), участникам которой на этапе одномоментного исследования проведен стандартный кардиологический скрининг и ультразвуковое исследование сонных артерий. В анализ включены данные 777 ре-

спондентов 40–64 лет (299 мужчин, 478 женщин), у которых применима шкала SCORE, т.е. отсутствовали априорные признаки высокого и очень высокого риска (очевидно здоровая популяция). Дизайн исследования, метод формирования выборки были подробно представлены ранее [11]. Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дуплексное исследование сонных артерий выполнено на ультразвуковом сканере высокого класса линейным датчиком 7,5 MHz. Все измерения осуществлялись в соответствии с опубликованными ранее методиками [12, 13]. Анализируемая выборка была взвешена по половозрастному составу населения.

Суммарный ССР определяли по табличному варианту шкалы SCORE для стран с высоким риском [5]. Лица 40–64 лет (n = 1 096) были классифицированы на четыре группы: низкого, умеренного, высокого и очень высокого риска. К категории очень высокого риска отнесли лиц с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (перенесенный инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, ишемический инсульт, каротидный стеноз ≥ 50%), сахарным диабетом с одним и более факторами риска (ФР) или поражением органов-мишеней, а также пациентов с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м^2). Кроме того, в эту группу включили лиц без априорных индикаторов риска, но с показателем SCORE ≥ 10%. Группа высокого риска состояла из участников с выраженными нарушениями липидного обмена (общий холестерин ≥ 8 ммоль/л), тяжелой артериальной гипертензией (АД ≥ 180/110 мм рт. ст.), сахарным диабетом без дополнительных ФР, умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (30–59 мл/мин/1,73 м^2), а также тех, у кого SCORE находился в диапазоне 5–9%. Умеренный риск был определен при значениях SCORE от 1% до 4%, а низкий риск – при показателе SCORE < 1%. Стандартизованная структура ССР анализируемой выборки (низкий, умеренный, высокий, очень высокий) составила: 3,9 | 52,8 | 30,7 | 12,6% – у мужчин и 28,7 | 67,2 | 3,3 | 0,8% у женщин, соответственно.

В проспективном когортном наблюдении один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта определялись конечные точки. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем – причины смерти, закодированные по международной классификации болезней (МКБ-10). Среднее время проспективного наблюдения составило 10,3 лет. За это время в анализируемой когорте зарегистрирован 21 случай смерти от ССЗ (2,7%), стандартизованный показатель (СП) – 2,37%: 5,02% у мужчин, 1,26% у женщин, СП – 4,57 и 1,11%, соответственно. Потерян контакт с 9 участниками (1,2%).

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли в программах Stata (11) и R (4,43). Сравнение частот проводили методом хи-квадрат и точным тестом Фишера. При оценке распределения непрерывных переменных опирались на данные гистограммы и тест Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных показателей применяли t-test Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Моделирование ССР проводилось методом пропорционального риска Вейбулла. Анализ выполнялся раздельно по полу при коррекции ультразвуковых параметров на величину SCORE. Проверка гипотезы о пропорциональности риска осуществлялась путем графической оценки кривых зависимости логарифмов прогнозируемого вреда от времени наблюдения, среди лиц, имеющих и не имеющих рассматриваемый ультразвуковой признак. Оценку добавленной ценности прогностических моделей проводили методами отношения правдоподобия и информационного критерия Akaike (AIC). Оптимальные критерии бинаризации определялись методом χ^2-дискретизации в пределах 25–75% перцентилей значения признаков. Рекалибровку ССР осуществляли методами относительного риска и Байеса на основе данных регрессионных моделей. За фактор изменения риска (Δриск) при добавлении ультразвукового параметра принималось отношение индивидуальных прогнозных оценок, полученных в расширенной модели (SCORE + ультразвуковой параметр) к таковым в базовой модели (SCORE). Обновленный риск рассчитывался путем произведения актуального значения SCORE на Δриск. Методом Байеса обновленный риск рассчитывали на основе данных расширенной модели, используя показатель распространенности ультразвукового признака, а также обусловленные его наличием показатели риска. При наличии и отсутствии ультразвукового признака расчёт осуществляли по формулам: $newRISK_1 = (SCORE \times P1)/P$ и $newRISK_0 = (SCORE \times (1–P1)) / (1–P)$, где SCORE – исходный риск по шкале SCORE, P1 – вероятность выявления ультразвукового признака при наступлении события, P – общая вероятность выявления ультразвукового признака. Пост-обработка показателей обновленного риска включала вычисление SCORE-специфических значений на основе 50% перцентилей распределения. Адекватность прогнозных оценок риска оценивали методом Хосмера-Лемешова. Для статистической оценки реклассификации риска использовали методы МакНемара, МакНемара-Боукера и NRI (Net Reclassification Improvement). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика обследованной выборки населения в зависимости от пола пред-

ставлена в табл. 1. По SCORE, отдельным ФР и ультразвуковым параметрам более высокие значения наблюдались в мужской популяции. В табл. 2 представлены показатели добавленной значимости исследуемых параметров КАС в прогнозировании 10-летнего риска фатальных ССС, полученные в регрессионных моделях с коррекцией на величину SCORE. Как видно из представленных данных, ни один исследуемый параметр не демонстрировал значимых взаимосвязей у женщин. У мужчин три показателя – наличие, количество АСБ и максимальный процент стеноза демонстрируют лишь слабые взаимосвязи на уровне тенденции. Произведен анализ чувствительности и добавленной значимости в отношении бинарных форм ультразвуковых параметров у мужчин. Результаты анализа представлены в табл. 3. Ряд параметров демонстрировал слабые взаимосвязи, однако два показателя – максимальный процент стеноза > 25% и суммарная высота АСБ ≥ 1,4 мм (АСБ14) были независимыми предикторами 10-летнего риска фатальных ССС. В связи с низкой статистической значимостью моделей риска (табл. 2) выполнение аналогичной процедуры у женщин признано бесперспективным.

На рис. 1 представлена вероятность выявления максимального процента стеноза > 25% и АСБ14 в зависимости от SCORE у практически здоровых мужчин 40–64 лет по данным локально взвешенной полиноминальной регрессии. Как видно из рисунка, фенотип АСБ14 имеет более высокую распространенность по сравнению с первым показателем. Также отмечено, что максимальная неопределенность выявления АСБ14 соотносится с 5% порогом риска по шкале SCORE. Кроме того, частота выявления

Таблица 1. Характеристика обследованной выборки населения
Table 1. Features of the population sample surveyed

Признак / Feature	Мужчины / Men	Женщины / Women	p
Возраст / Age, m ± se	52,1 ± 0,399	51,6 ± 0,307	0,293
Пол / Sex, n (%)	299 (38,5)	478 (61,5)	–
Систолическое артериальное давление / Systolic blood pressure, M ± se	140,3 ± 1,11	131,4 ± 0,81	< 0,001
Курение / Smoking, n (%)	136 (45,5)	79 (16,5)	< 0,001
Общий холестерин / Total cholesterol, M ± se	5,90 ± 0,06	5,90 ± 0,04	0,982
SCORE, Me [25; 75%]	4 [2; 7]	1 [1; 2]	< 0,001
Наличие АСБ / Plaque presence, n (%)	159 (53,2)	134 (28,0)	< 0,001
Количество АСБ1 / Plaque count1, M ± se	1,95 ± 0,083	1,45 ± 0,067	< 0,001
Максимальный процент стеноза / Maximum stenosis percent, Me [25; 75%]	20 [14; 25]	16 [14; 21]	0,034
Суммарный процент стеноза / Total stenosis percent, Me [25; 75%]	30 [15; 54]	20 [14; 30]	< 0,001
Максимальная высота АСБ (мм) / Maximum plaque thickness (mm), Me [25; 75%]	1,9 [1,6; 2,6]	1,6 [1,4; 2,1]	< 0,001
Суммарная высота АСБ (мм) / Total plaque thickness (mm), Me [25; 75%]	3,2 [1,7; 5,0]	1,8 [1,4; 3,0]	< 0,001

Примечание: *[1]Количество АСБ – наличие АСБ в трех сегментах (общая, внутренняя сонная артерия, бифуркация) справа и слева, максимум 6, минимум 0. АСБ – атеросклеротическая бляшка.*
Note: *[1]Plaque count – presence of plaque in three arterial segments (common, internal carotid artery, bifurcation) on the right and left side, maximum 6, minimum 0.*

Таблица 2. Добавленная значимость показателей каротидного атеросклероза в моделях пропорционального риска
Table 2. Additive significance of carotid plaque parameters in the proportional risk models

Фактор / Factor	Мужчины / Men			Женщины / Women		
	HR (95% ДИ) / HR (95% CI)	p	χ^2 модели / model χ^2	HR (95% ДИ) / HR (95% CI)	p	χ^2 модели / model χ^2
Наличие АСБ / Plaque presence	4,33 (0,85–22,03)	0,077	22,45	0,87 (0,11–6,98)	0,896	4,99
Количество АСБ / Plaque count	1,40 (0,95–2,04)	0,088	24,75	0,68 (0,23–1,97)	0,478	5,12
Максимальный процент стеноза / Maximum stenosis percent	1,03 (1,00–1,07)	0,080	25,39	0,97 (0,88–1,08)	0,605	4,86
Суммарный процент стеноза / Total stenosis percent	1,01 (0,99–1,02)	0,215	23,26	0,97 (0,91–1,04)	0,436	5,31
Максимальная высота АСБ / Maximum plaque thickness	1,35 (0,91–2,02)	0,140	24,17	0,71 (0,25–1,99)	0,516	4,94
Суммарная высота АСБ / Total plaque thickness	1,10 (0,93–1,31)	0,259	22,19	0,71 (0,36–1,41)	0,333	5,49

Примечание: *АСБ – атеросклеротическая бляшка; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.*
Note: *CI – confidence interval; HR – hazard ratio.*

данного фенотипа на клинически значимом отрезке SCORE варьирует в ограниченных пределах, что с учетом предыдущих замечаний позволяет считать его оптимальным с точки зрения дальнейшего исследования.

Базовая модель пропорционального риска (SCORE) показала статистическую значимость: χ^2 = 22,65; df = 1, p < 0,001. Расширенная модель (SCORE + АСБ14) была более информативной по сравнению с базовой моделью: χ^2_{LR} = 5,86; p = 0,016; ΔAIC = –3,86. При добавлении интерактивного терма (χ^2 = 33,4; df = 3, p < 0,001) выявлена слабая тенденция к взаимодействию между SCORE и АСБ14: b = –0,076; p = 0,092. В данном варианте модель не показала статистически значимого увеличения доли объяснённой дисперсии (χ^2_{LR} = 0,459; p = 0,498) и уступала аддитивной модели в отношении AIC (ΔAIC = 1,54). С учетом этого в дальнейшем анализе использовалась аддитивная расширенная модель. По данным графического анализа признаков диспропорциональности риска не выявлено. Площадь под кривой (AUC) для базовой и расширенной моделей составила – 0,778 (95% ДИ 0,67–0,89) и 0,808 (95% ДИ 0,71–0,90), соответственно, ΔAUC = 0,030.

Распространенность фенотипа АСБ14 в обследованной мужской популяции составила 47,8% (СП – 43,9%), с долей в структуре всех случаев КАС – 89,9% (СП – 89,1%). Отметим, как данный параметр соотносится с другими фенотипами КАС. Так, из всех случаев АСБ14 – 38,5% представлено одной АСБ с максимальной высотой ≥ 1,4 мм; 60,8% – двумя и более АСБ с максимальной высотой хотя бы одной из них ≥ 1,4 мм и 0,7% – случаями, при которых ≥ 2 АСБ имели максимальную высоту менее 1,4 мм каждая. Таким образом, альтернативным определением рассматриваемого фенотипа может быть следующая формула: АСБ14 = либо одна АСБ ≥ 1,4 мм (38,5%), либо ≥ 2 АСБ любых размеров (61,5%).

Следующей задачей исследования стало вычисление модифицированного риска и формирование таблицы пересчета, показывающей, каким становится ССР при добавлении критерия АСБ14 к исходному значению по шкале SCORE. Калибровка риска по шкале SCORE соответствовала ожидаемым параметрам (χ^2_{HL} = 2,13; df = 5, p = 0,831). Расчёты по двум методам продемонстрировали близкие значения обновлённого риска, хорошо согласующиеся с реальными исходами: χ^2_{HL} = 2,205; df = 5, p = 0,820 – для модели относительного риска и χ^2_{HL} = 5,365; df = 5, p = 0,373 – для байесовского подхода. Ввиду преимущества первого способа в отношении калибровки риска, данная модель использовалась для дальнейшего анализа. Таблица пересчета ССР представлена на рис. 2. При наличии признака АСБ14 клинически значимый переход риска происходил при SCORE равном 3–4 – из категории «умеренный» в «высокий», а также при SCORE равном 6–9 – из категории «высокий» в «очень высокий», соответственно. В отсутствие АСБ14 риск снижался и в диапазоне SCORE 5–14 переходил в категорию «умеренный» риск.

При интеграции АСБ14 в полную систему стратификации (4 категории риска) общий процент реклассификации в мужской популяции достигал 54,9%: 22,0% в прямом, 32,9% – в обратном

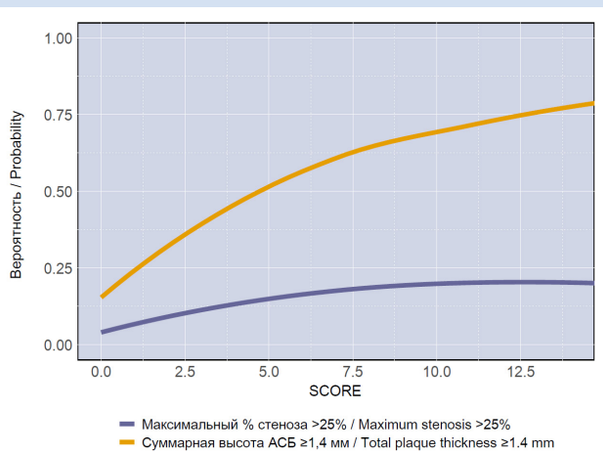


Рисунок 1. Вероятность выявления максимального процента стеноза > 25% и суммарной высоты АСБ ≥ 1,4 мм в зависимости от SCORE у практически здоровых мужчин 40–64 лет
Примечание: *АСБ – атеросклеротическая бляшка.*
Figure 1. Probability of detecting maximum stenosis > 25% and total plaque thickness ≥ 1.4 mm by SCORE in apparently healthy 40–64 years old men

Таблица 3. Добавленная значимость бинарных показателей каротидного атеросклероза в моделях пропорционального риска у мужчин
Table 3. Additive significance of binary carotid plaque parameters in the proportional risk models in men

Фактор / Factor	Мужчины / Men		
	HR (95% ДИ) / HR (95% CI)	p	χ^2 модели / model χ^2
Количество АСБ / Plaque count ≥ 1	4,33 (0,85–22,0)	0,077	22,45
Максимальный процент стеноза / Maximum stenosis > 25%	3,47 (1,13–10,7)	0,030	26,72
Суммарный процент стеноза / Total stenosis ≥ 30%	2,99 (0,85–10,5)	0,088	28,03
Максимальная высота АСБ / Maximum plaque thickness ≥ 1,3 мм / mm	3,74 (0,93–15,1)	0,063	24,98
Суммарная высота АСБ / Total plaque thickness ≥ 1,4 мм / mm	5,47 (1,10–27,3)	0,038	22,63

Примечание: *АСБ – атеросклеротическая бляшка; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.*
Note: *CI – confidence interval; HR – hazard ratio.*

направлении. Изменение структуры риска было статистически значимым: χ^2 = 92,98; df = 4, p < 0,001; NRI = 0,413 ± 0,18; p = 0,022. Обновленная структура риска у мужчин составила: 19,8 | 44,4 | 13,6 | 22,2%. Наибольшие проценты перехода риска наблюдались из групп умеренного и высокого риска – 47,4 и 87,8%, соответственно; 24,3% – из категории очень высокого ССР. Ни одного случая реклассификации не зафиксировано из группы низкого риска (рис. 3). Таким образом, при добавлении АСБ14 существенно возрастала численность крайних категорий за счет сокращения промежуточных категорий риска (χ^2 = 59,21; df = 1, p < 0,001). Для количественного анализа реклассификации ССР по 5% порогу SCORE были объединены категории низкого и умеренного (далее «низкий») и высокого/очень высокого риска (далее «высокий»), соответственно. В результате 16,2% мужчин низкого риска было реклассифицировано в высокий, а 38,6% высокого риска в низкий, соответственно. В целом в данном аспекте реклассифицированно 25,9% очевидно здоровой мужской популяции, в частности 9,2% – в прямом и 16,7% – в обратном направлении. Изменение структуры риска по 5% порогу было статистически значимым: χ^2 = 6,37; df = 1, p = 0,012; NRI = 0,082 ± 0,15; p = 0,577. Проведен анализ чувствительности в отношении NRI: получение статистически значимого результата возможно при условии увеличения анализируемой выборки в 13 и более раз (n = > 3848).

SCORE	SCORE + АСБ14 (+)	SCORE + АСБ14 (-)
0	0	0
1	2	0
2	4	1
3	6	1
4	7	1
5	9	2
6	11	2
7	12	2
8	13	3
9	15	3
10	16	3
11	17	3
12	18	3
13	19	4
14	20	4
15	21	5

Рисунок 2. Таблица модификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от значения SCORE и наличия фенотипа АСБ14 у практически здоровых мужчин 40–64 лет
Примечание: *АСБ – атеросклеротическая бляшка.*
Figure 2. Table for cardiovascular risk modification according to SCORE and TPT14 phenotype status in apparently healthy 40–64 years old men

SCORE	0%	1-4%	5-9%	≥10%
0%	**100%**	0,0%	0,0%	0,0%
1-4%	30,1%	**52,6%**	17,3%	0,0%
5-9%	0,0%	45,6%	**12,2%**	42,2%
≥10%	0,0%	21,6%	2,7%	**75,7%**

Рисунок 3. Таблица реклассификации сердечно-сосудистого риска при добавлении параметра АСБ14 к системе SCORE у практически здоровых мужчин 40–64 лет
Figure 3. Table for cardiovascular risk reclassification by adding TPT14 parameter to the SCORE system in apparently healthy 40–64 years old men

Обсуждение

В основе концепции профилактики ССЗ лежит выявление среди населения лиц, у которых коррекция ФР принесет прогностическую пользу, при этом предполагается, что градиент лечебно-профилактических мероприятий возрастает соразмерно уровню ССР. Согласно действующим рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике базовая оценка риска должна осуществляться с помощью шкалы SCORE для стран с высоким уровнем ССР. Именно на этом инструменте основаны многие принятые и используемые в РФ алгоритмы профилактических обследований, определения лечебной тактики и нормативные документы [2]. В рамках современных европейских рекомендаций предложены новые инструменты для определения ССР – SCORE2 и SCORE2-OP, рассчитывающие 10-летний риск фатальных и нефатальных ССС среди лиц 40–69 и старше 69 лет, соответственно [3]. Вместе с тем, отмечается, что практические возможности использования данных инструментов в Российской Федерации в современных условиях вызывают некоторые сомнения, связанные с отсутствием повсеместной доступности и экономической нецелесообразностью определения липидного профиля для массового скрининга населения. Таким образом, на сегодняшний день SCORE остается действующим инструментом стратификации ССР, однако при наличии возможности для уточнения риска возможно параллельное использование шкалы SCORE2 [2].

Согласно полученным данным, ни один из изучаемых параметров не показал статистической значимой ассоциации с 10-летним риском фатальных ССС у женщин. Такие результаты можно объяснить значительным преобладанием в структуре ССР категорий низкого и умеренного риска, более низкой по сравнению с мужчинами частотой выявления КАС и фатальных ССС. Схожие закономерности выявлены в мужской популяции в отношении наличия АСБ и непрерывно распределенных количественных параметров. Вместе с тем, два пороговых критерия продемонстрировали у мужчин добавлен-

ную информативность: «максимальный процент стеноза > 25%» и «Plaque Score» или суммарная высота АСБ ≥ 1,4 мм. Данный фенотип характеризовался достаточно высокой распространенностью и представительностью в отношении выявляемых случаев КАС, что отвечает соответствующим требованиям к новым биомаркерам ССР, изложенным в статье [14].

По данным рекомендаций, общепринятым, клинически значимым порогом высоты АСБ признано значение 1,5 мм [2, 6, 15, 16]. В рекомендациях Американского общества эхокардиографии (2020) в качестве такого критерия, в частности, предложено значение АСБ ≥ 1,5 мм [16], более консервативное по сравнению с принятым ранее (> 1,5 мм) [15]. Оптимальный критерий, полученный в данной работе (≥ 1,4 мм), с этой точки зрения является еще более консервативным. Достижение порога 1,4 мм для суммарной высоты АСБ согласно полученным данным возможно в двух ситуациях: если единственная АСБ имеет высоту ≥ 1,4 мм или выявляется ≥ 2 АСБ любых размеров.

В большинстве опубликованных работ влияние ультразвуковых параметров АСБ на риск возникновения ССС рассматривалось в контексте комбинированных исходов. В отношении фатальных ССС полученные данные согласуются с выводами исследования [10], в котором с повышением рисков было связано выявление ≥ 2 АСБ, а также работ [7, 8], в которых показана ассоциация с риском большего количества АСБ. В исследовании [17] наличие каротидных АСБ без учета количественных аспектов не ассоциировалось с риском фатальных ССС, что также находит подтверждение в нашей работе. В отношении влияния релевантных ультразвуковых параметров на риск нефатальных и комбинированных ССС стоит отметить исследование MESA, в котором максимальный процент стеноза ≥ 25% повышал риск возникновения нефатальных ССС [18], а также работы [19, 20], в которых максимальный, суммарный процент стеноза, количество [19], максимальная высота АСБ [20] ассоциировались с риском комбинированных ССС, соответственно. Хотя упомянутые работы различаются по контексту, дизайну и методам исследования, многие из них свидетельствуют о добавленной информативности количественных ультразвуковых параметров АСБ в моделях ССР.

Добавление АСБ14 к SCORE привело к незначительному улучшению дискриминационных свойств модели. В данном аспекте полученные результаты согласуются с данными популяционных исследований ARIC и OPERA [21, 22], демонстрирующих AUC – 0,755 и 0,743, и ΔAUC – 0,013 и 0,025, при добавлении в модели риска комбинированных событий АСБ / толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и АСБ, соответственно. Данные получены в популяциях среднего возраста, с поправкой на традиционные ФР. Сообщается AUC = 0,62, ΔAUC = 0,05 при добавлении к FRS АСБ / ТКИМ > 0,9 мм в когорте очевидно здоровых пациентов 54–74 лет [23]. При интеграции в FRS количества каротидных и феморальных АСБ отмечена AUC = 0,78 [10]. Наиболее высокие значения AUC (0,83) получены в когортном исследовании ARCO в рамках моделирования риска комбинированных ССС при добавлении к SCORE площади АСБ [24].

Важной характеристикой биомаркера ССР является влияние на классификацию риска. Как известно, категории риска «автоматически» не транслируются в рекомендацию начать медикаментозную терапию [3], однако при переходе из одной категории риска в другую предполагается изменение градиента лечебно-профилактических мероприятий [3, 4]. Так, лицам низкого и умеренного риска в основном рекомендуются немедикаментозные меры профилактики ССЗ, в группе высокого риска значительно больше лиц нуждается в медикаментозной профилактике, а в группе очень высокого риска – как правило требуется медикаментозная коррекция ФР [4]. Применение потенциальных модификаторов риска представляется особенно актуальным, если уровень исходного ССР находится в сегменте SCORE, при котором возможна смена категории риска, влияющая на врачебные решения. В ситуациях с низким или очень высоким уровнем риска дополнительная информация в меньшей мере повлияет на решения врача [3]. В практически здоровой популяции 40–64 лет сегмент промежуточного риска в структуре ССР занимает значительную долю, особенно у мужчин. Наряду с пересчетом риска в более высокую категорию важным свойством модификаторов ССР признается способность изменять риск в обратном направлении [3].

Интеграция признака АСБ14 в откалиброванную систему SCORE в данной работе осуществлялась методом относительного риска, показавшим некоторое преимущество по сравнению с методом Байеса. Такой подход позволил максимально сохранить калибровку системы, позволяя при этом индивидуализировать риск в зависимости от состояния каротидных артерий. Согласно полученным результатам интеграция АСБ14 сопровождалась модификацией риска у половины мужской популяции по 4 категориям ССР и у четверти – по 5% порогу SCORE, соответственно. В обоих случаях преобладающим было обратное направление реклассификации. Сообщается о модификации риска у 23% популяции (4 категории риска комбинированных ССС) и NRI = 9,9% при добавлении АСБ/ТКИМ к традиционным ФР [21]. В исследовании [22] при анализе реклассификации по 10% порогу риска фатальных ССС получены NRI = 9,8

и 8,9% в отношении наличия и количества АСБ, соответственно (оба статистически незначимы). В клинических исследованиях [23, 25] получены значения NRI 9,5 и 22,5% при добавлении к FRS высоты АСБ и АСБ/ТКИМ, соответственно. По данным исследования MONICA добавление к FRS количества каротидных и феморальных АСБ сопровождалось значительным улучшением предиктивной модели (NRI = 21%) [10]. В исследовании ARCO при добавлении площади АСБ к SCORE2 NRI составила 24% [24]. Следует подчеркнуть, что практически во всех релевантных работах реклассификация изучалась в контексте комбинированных ССС. В целом данные исследований свидетельствуют о более высоких показателях модификации риска, полученных в рамках полных предиктивных моделей (4 категории), и более низких, не всегда статистически значимых – в рамках сокращенных моделей риска. Такие различия закономерны с учетом того, что в сокращенных моделях переход риска фактически наблюдается между двумя смежными промежуточными категориями, а согласно полученным данным при интеграции АСБ14 реклассификация в значительной мере затрагивала и крайние категории риска.

Таким образом, полученные данные демонстрируют схожие с другими исследованиями закономерности в отношении добавленной информативности АСБ14, дискриминационных свойств модели, масштаба реклассификации по пороговому значению риска. Относительно более высокие показатели получены в отношении процента реклассификации и NRI в рамках полной предиктивной модели ССР, что не противоречит результатам других работ с учетом методических различий. Данные исследования подтверждают необходимость учета при определении риска количественных параметров КАС и демонстрируют, что наименьшие по размеру единичные АСБ (< 1,4 мм) не участвуют в формировании показателей ССР в популяции мужчин, у которых применима шкала SCORE.

Исследование имеет ограничение в виде относительно небольшой выборки, что может влиять на значимость статистических выводов по отдельным показателям. Хотя предложенная система пересчета ССР в зависимости от АСБ14 дает представление о пределах модификации риска, демонстрирует добавленную информативность, приемлемую дискриминацию и калибровку, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие свойства данной системы. Все высказанные в статье предположения и утверждения носят вероятностный характер.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что отдельные параметры каротидного атеросклероза, в частности суммарная высота АСБ ≥ 1,4 мм, а также максимальный процент стеноза > 25% обладают добавленной прогностической ценностью при оценке 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий у практически здоровых мужчин 40–64 лет. Интеграция суммарной высоты АСБ ≥ 1,4 мм в шкалу SCORE позволила улучшить стратификацию риска, особенно в клинически значимых диапазонах, где переход между категориями умеренного, высокого и очень высокого риска может влиять на принятие врачебных решений. При этом у женщин значимых ассоциаций между изучаемыми ультразвуковыми параметрами и сердечно-сосудистым риском выявлено не было, что, вероятно, связано с особенностями распределения риска и меньшей распространенностью патологии в данной популяции.

Результаты исследования подчеркивают важность учета субклинического атеросклероза при оценке риска, особенно у пациентов с промежуточными значениями SCORE. Разработанная таблица пересчета риска на основе критерия суммарной высоты АСБ ≥ 1,4 мм предоставляет практический инструмент, способствующий персонификации лечебно-профилактических мероприятий. Полученные данные демонстрируют потенциал ультразвуковых маркеров атеросклероза в улучшении существующих методов оценки риска и могут представлять определенный интерес для разработки персонализированных подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, однако для подтверждения свойств предложенной модели нужны дальнейшие исследования.

Благодарности

Авторы благодарят координаторов исследования ЭССЕ-РФ в Федеральном центре ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России: д.м.н., проф. Балахонову Т.В. (ультразвуковые методы исследования), д.м.н., проф. Жернакову Ю.В. (общая координация одномоментного исследования), а также сотрудников биохимической лаборатории за анализ общего холестерина. Особая благодарность организаторам, команде исполнителей и участникам исследования ЭССЕ-РФ (Томск) за их неоценимый вклад в сбор данных, использованных в этой статье.

Конфликт интересов

В.С. Кавешников заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Трубачева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Шальнова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кавешников Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Трубачева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук заместитель директора по научно-организационной работе, руководитель отдела популяционной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1063-7382

Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2087-6483

Author Information Form

Kaveshnikov Vladimir S., MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Disease Registries, High-Tech Interventions, and Telemedicine, 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** 0000-0002-0211-4525

Trubacheva Irina A., MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, Head of the Population Cardiology Department, 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** 0000-0003-1063-7382

Shalnova Svetlana A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2087-6483

Вклад авторов в статью

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

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

ШСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных исследований, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KVS – 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

TIA – 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vos T., Lim S.S., Abbafati C., Abbas K.M., et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396(10258): 1204–1222. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30925–9.

2. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(5): 119–249. doi: 10.15829/1560–4071–2023–5452.

3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart. J. 2021; 42(34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

4. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7–122. doi: 10.15829/1560–4071–2018–6–7–122.

5. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart. J. 2003; 24(11): 987–1003. doi: 10.1016/s0195–668x(03)00114–3.

6. Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В., Барбараш О.Л., и соавт. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус Российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(7): 105–126. doi: 10.15829/1728–8800–2022–3333.

7. Stork S., van den Beld A.W., von Schacky C., Angermann C.E., et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. Circulation. 2004; 110(3): 344–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000134966.10793.C9.

8. Lamina C., Meisinger C., Heid I.M., Lowel H., et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. Eur. Heart. J. 2006; 27(21): 2580–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl228.

9. Yang C.W., Guo Y.C., Li C.I., Liu C.S., et al. Subclinical Atherosclerosis Markers of Carotid Intima-Media Thickness, Carotid Plaques, Carotid Stenosis, and Mortality in Community-Dwelling Adults. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2020; 17(13): 4745. doi: 10.3390/ijerph17134745.

10. Bérard E., Bongard V., Ruidavets J.B., Amar J. Pulse wave velocity, pulse pressure and number of carotid or femoral

plaques improve prediction of cardiovascular death in a population at low risk. J. Hum. Hypertens. 2013; 27(9): 529–34. doi: 10.1038/jhh.2013.8.

11. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., и соавт. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013; 10(4): 30–37.

12. Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., и соавт. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014; 11(4): 37–42.

13. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А. Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15(1): 84–89. doi: 10.20996/1819–6446–2019–15–1–84–89.

14. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Рогоза А.Н., и соавт. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно–сосудистым риском и возможные пути их решения. Атеросклероз и дислипидемии. 2010; 1 (1): 8–14.

15. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc. Dis. 2012; 34(4): 290–6. doi: 10.1159/000343145.

16. Johri A.M., Nambi V., Naqvi T.Z., Feinstein S.B., et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2020; 33(8): 917–933. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.021.

17. Li W., Wang Y., Chen S., Zhao J., et al. Evaluation of Carotid Artery Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Cardiovascular Disease Risk: An Ongoing Prospective Study From the Kailuan Cohort. Front. Cardiovasc. Med. 2022; 9: 812652. doi: 10.3389/fcvm.2022.812652.

18. Polak J.F., Szklo M., Kronmal R.A., Burke G.L., et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J. Am. Heart. Assoc. 2013; 2(2): e000087. doi: 10.1161/JAHA.113.000087.

19. Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., Александрова Е.Л., и соавт. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(4): 34–39. doi: 10.15829/1728–8800–2018–4–34–39.

20. Sillesen H., Sartori S., Sandholt B., Baber U., et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. 2018; 19(9): 1042–1050. doi: 10.1093/ehjci/jex239.

21. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R., He M., et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55(15): 1600–7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.075.

22. Parkkila K., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. Comparing ultrasonographically assessed carotid and abdominal aorta plaques in cardiovascular disease risk estimation. BMC. Cardiovasc. Disord. 2023; 23(1): 245. doi: 10.1186/s12872–023–03264–1.

23. Guaricci A.I., Lorenzoni V., Guglielmo M., Mushtaq S., et al. Prognostic relevance of subclinical coronary and carotid atherosclerosis in a diabetic and nondiabetic asymptomatic population. Clin. Cardiol. 2018; 41(6): 769–777. doi: 10.1002/clc.22952.

24. Romanens M., Adams A., Wenger M., Warmuth W. Prognostic impact of carotid plaque imaging using total plaque area added to SCORE2 in middle-aged subjects: the ARteris Cardiovascular Outcome (ARCO) cohort study. Swiss. Med. Wkly. 2024; 154: 3735. doi: 10.57187/s.3735.

25. Nicolaides A.N., Panayiotou A.G., Griffin M., Tyllis T., et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. J. Am. Coll. Cardiol. 2022; 79(20): 1969–1982. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.352.

REFERENCES

1. Vos T., Lim S.S., Abbafati C., Abbas K.M., et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396(10258): 1204–1222. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30925–9.

2. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28(5): 119–249. doi: 10.15829/1560–4071–2023–5452. (In Russ.)

3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart. J. 2021; 42(34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

4. Boitsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; 23(6): 7–122. doi: 10.15829/1560–4071–2018–6–7–122. (In Russ.)

5. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart. J. 2003; 24(11): 987–1003. doi: 10.1016/s0195–668x(03)00114–3.

6. Balakhonova T.V., Ershova A.I., Ezhov M.V., Barbarash O.L., et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022; 21(7): 105–126. doi: 10.15829/1728–8800–2022–3333. (In Russ.)

7. Stork S., van den Beld A.W., von Schacky C., Angermann C.E., et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. Circulation. 2004; 110(3): 344–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000134966.10793.C9.

8. Lamina C., Meisinger C., Heid I.M., Lowel H., et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. Eur. Heart. J. 2006; 27(21): 2580–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl228.

9. Yang C.W., Guo Y.C., Li C.I., Liu C.S., et al. Subclinical Atherosclerosis Markers of Carotid Intima-Media Thickness, Carotid Plaques, Carotid Stenosis, and Mortality in Community-Dwelling Adults. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2020; 17(13): 4745. doi: 10.3390/ijerph17134745.

10. Bérard E., Bongard V., Ruidavets J.B., Amar J. Pulse wave velocity, pulse pressure and number of carotid or femoral plaques improve prediction of cardiovascular death in a population at low risk. J. Hum. Hypertens. 2013; 27(9): 529–34. doi: 10.1038/jhh.2013.8.

11. Chazova I.E., Trubacheva I.A., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in siberian federal district. Systemic Hypertensions. 2013; 10(4): 30–37. (In Russ.)

12. Zhernakova Yu.V., Kaveshnikov V.S., Serebriakova V.N., Trubacheva I.A., et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic

Hypertensions. 2014; 11(4): 37–42. (In Russ.)

13. Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Shalnova S.A. Carotid atherosclerosis severity in unorganized adult population. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15(1): 84–89. doi: 10.20996/1819–6446–2019–15–1–84–89. (In Russ.)

14. Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Rogoza A.N., et al. Identification of patients at high cardiovascular risk: problems and possible solutions. (part i). Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2010; 1 (1): 8–14. (In Russ.)

15. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc. Dis. 2012; 34(4): 290–6. doi: 10.1159/000343145.

16. Johri A.M., Nambi V., Naqvi T.Z., Feinstein S.B., et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2020; 33(8): 917–933. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.021.

17. Li W., Wang Y., Chen S., Zhao J., et al. Evaluation of Carotid Artery Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Cardiovascular Disease Risk: An Ongoing Prospective Study From the Kailuan Cohort. Front. Cardiovasc. Med. 2022; 9: 812652. doi: 10.3389/fcvm.2022.812652.

18. Polak J.F., Szklo M., Kronmal R.A., Burke G.L., et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J. Am. Heart. Assoc. 2013; 2(2): e000087. doi: 10.1161/JAHA.113.000087.

19. Ershova A.I., Meshkov A.N., Deev A.D., Aleksandrova E.L., et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018; 17(4): 34–39. doi: 10.15829/1728–8800–2018–4–34–39. (In Russ.)

20. Sillesen H., Sartori S., Sandholt B., Baber U., et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. 2018; 19(9): 1042–1050. doi: 10.1093/ehjci/jex239.

21. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R., He M., et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55(15): 1600–7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.075.

22. Parkkila K., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. Comparing ultrasonographically assessed carotid and abdominal aorta plaques in cardiovascular disease risk estimation. BMC. Cardiovasc. Disord. 2023; 23(1): 245. doi: 10.1186/s12872–023–03264–1.

23. Guaricci A.I., Lorenzoni V., Guglielmo M., Mushtaq S., et al. Prognostic relevance of subclinical coronary and carotid atherosclerosis in a diabetic and nondiabetic asymptomatic population. Clin. Cardiol. 2018; 41(6): 769–777. doi: 10.1002/clc.22952.

24. Romanens M., Adams A., Wenger M., Warmuth W. Prognostic impact of carotid plaque imaging using total plaque area added to SCORE2 in middle-aged subjects: the ARteris Cardiovascular Outcome (ARCO) cohort study. Swiss. Med. Wkly. 2024; 154: 3735. doi: 10.57187/s.3735.

25. Nicolaides A.N., Panayiotou A.G., Griffin M., Tyllis T., et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. J. Am. Coll. Cardiol. 2022; 79(20): 1969–1982. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.352.

Для цитирования: *Кавешников В.С., Трубачева И.А., Шальнова С.А. Каротидный атеросклероз как дополнительный предиктор сердечно-сосудистого риска: анализ с использованием шкалы SCORE в популяции 40–64 лет. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 6-17. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-6-17*

To cite: *Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A., Shalnova S.A. Carotid atherosclerosis as an additional predictor of cardiovascular risk: analysis using the SCORE in the population aged 40–64 years. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 6-17. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-6-17*

УДК 616.12
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-18-27

МАРКЕР МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ – ЦИТОХРОМ С: АССОЦИАЦИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, О.В. Тукиш, Е.Е. Сыромятникова, Б.Б. Доржиева, О.Н. Огуркова

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

• Впервые показана ассоциация концентрации цитохрома С – маркера митохондриального повреждения – с величиной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уровнем толерантности к физической нагрузке и качеством жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ ишемической этиологии. Полученные результаты подчеркивают значение митохондриальной дисфункции в патогенезе ХСН.

Актуальность	Особенностью патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца является развитие дисфункции миокарда на фоне повторяющейся ишемии/реперфузии. Повреждение митохондрий кардиомиоцитов приводит к попаданию митохондриальной ДНК и ферментов митохондрий в интерстиций и кровоток. Одним из таких митохондриальных белков является цитохром С, клиническое значение которого при ХСН остается недостаточно изученным.
Цель	Поиск ассоциаций между концентрацией цитохрома С и клиническими проявлениями ХСН ишемической этиологии, включая качество жизни, а также анализ динамики данного маркера в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования (АКШ).
Материалы и методы	В исследование включены 30 пациентов с ХСН со сниженной (ХСНнФВ) и умеренно сниженной (ХСНунФВ) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которым запланировано проведение АКШ. Всем пациентам проведен сбор жалоб, анамнеза, стандартное лабораторно-инструментальное обследование, оценка качества жизни. Забор крови для определения концентрации цитохрома С осуществлялся до АКШ, на 3 и 10 сутки после операции. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы IBM SPSS 21.0.
Результаты	Концентрация цитохрома С до АКШ составила 24,1 (17,1; 31,1) нг/мл. Пациенты были разделены на две равные группы (n = 15): группу 1 составили пациенты с концентрацией цитохрома С меньшей или равном медианному значению, группу 2 – со значениями концентрации цитохрома С больше медианного. У пациентов в группе 2 регистрировались более низкие значения дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой (ТШХ): 341 (232; 370) м, по сравнению с группой 1 – 400 (310; 440) м (p = 0,048). При анализе качества жизни регистрировались существенно более низкие значения у пациентов группы 2 (p = 0,046). Величина ФВ ЛЖ также статистически значимо различалась: 44,5 (36,5; 48,3)% и 30 (28; 44)%, соответственно 1 и 2 группам (p = 0,029). В группе 1 на третий день после АКШ регистрировалось статистически значимое повышение концентрации цитохрома С (p = 0,05), тогда как в группе 2 выраженной динамики данного показателя выявлено не было.
Заключение	Повышенная концентрация цитохрома С у пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ и многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий

Для корреспонденции: *Елена Андреевна Кужелева, kea@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Elena A. Kuzheleva, kea@cardio-tomsk.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

ассоциирована с более низкими значениями ФВ ЛЖ, уменьшением дистанции ТШХ, и худшими показателями качества жизни. Динамика цитохрома С после проведения АКШ зависела от исходной концентрации данного маркера.

Ключевые слова Цитохром С • Митохондрии • Аортокоронарное шунтирование • Ишемическая болезнь сердца • Сердечная недостаточность • Биомаркеры • Канзасский опросник • KCCQ

Поступила в редакцию: *14.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.05.2025;* ***принята к печати:*** *15.07.2025*

CYTOCHROME C IS A MITOCHONDRIAL DAMAGE MARKER: ASSOCIATIONS WITH CLINICAL PARAMETERS AND QUALITY OF LIFE OF HEART FAILURE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

E.A. Kuzheleva, A.A. Garganeeva, O.V. Tukish, E.E. Syromyatnikova, B.B. Dorzhieva, O.N. Ogurkova

Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

• The association of cytochrome C concentration, a marker of mitochondrial damage, with the left ventricular ejection fraction (LVEF), exercise tolerance and quality of life in heart failure (HF) patients with reduced and mildly reduced LVEF of ischemic etiology has been shown. The obtained results emphasize the importance of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of HF.

Background A feature of the pathogenesis of chronic heart failure (HF) in patients with coronary artery disease (CAD) is the development of myocardial dysfunction against the background of repeated episodes of ischemia/reperfusion. Damage to the mitochondria of cardiomyocytes leads to stimulation of cell death and the release of mitochondrial DNA and mitochondrial enzymes into the interstitium and blood. Cytochrome C is one of the mitochondrial proteins released into the systemic circulation, but the clinical significance of cytochrome C in HF remains poorly understood.

Aim The aim of this study was to search for associations between cytochrome C concentration and clinical characteristics of HF of ischemic etiology, including quality of life, as well as to analyze the dynamics of cytochrome C in the postoperative period after coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods The study included 30 patients aged 67 (58; 71) years with HF with reduced (HFrEF) and mildly reduced (HFmrEF) left ventricular ejection fraction (LVEF), who were scheduled for CABG. All patients underwent collection of complaints, anamnesis, standard laboratory and instrumental dates. Quality of life was assessed using the Kansas Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Blood samples for determination of cytochrome C concentration were taken before CABG and on days 3 and 10 after surgery. Statistical processing of the results was performed using IBM SPSS 21.0.

Results The cytochrome C concentration before CABG in the study cohort was 24.1 (17.1; 31.1) ng/ml. Patients were divided into two equal groups (n = 15) depending on the cytochrome C level: group 1 included patients with cytochrome C concentration less than or equal to the median value, group 2 – with cytochrome C concentration values greater than the median. Patients in group 2 had lower values of distance in the six-minute walk test: 341 (232; 370) m, compared with group 1 – 400 (310; 440) m (p = 0.048). Lower values of quality of life were recorded in patients of group 2 (p = 0.046). The value of LVEF was also statistically significantly different in the analyzed groups: 44.5 (36.5; 48.3)% and 30 (28; 44)%, respectively, in groups 1 and 2 (p = 0.029). In addition, it was shown that in group 1, on the third day after CABG, a statistically significant increase in the concentration

	of cytochrome C was recorded (p = 0.05), while in group 2, no pronounced dynamics of this indicator in the perioperative period were revealed.
Conclusion	Elevated blood cytochrome C concentrations in patients with HFrEF and HFmrEF and coronary artery disease are associated with lower LVEF values, a shorter six-minute walk distance, and worse quality of life. Cytochrome C dynamics after CABG depended on the initial concentration of this marker.
Keywords	Cytochrome C • Mitochondria • Coronary artery bypass grafting • Coronary artery disease • Heart failure • Biomarkers • Kansas City Heart Questionnaire • KCCQ

Received: *14.04.2025;* ***received in revised form:*** *19.05.2025;* ***accepted:*** *15.07.2025*

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИФА – иммуноферментный анализ
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ и ХСНунФВ) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. По данным Европейского регистра (ESC-HF-LT) доля таких пациентов достигает 84% в общей структуре ХСН [1]. В Российской Федерации частота встречаемости данных фенотипов сердечной недостаточности достигает 68% по данным исследования ПРИОРИТЕТ ХСН [2]. Согласно современным представлениям, одним из основных этиологических факторов как для ХСНнФВ, так и ХСНунФВ, является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой приходится около 50% случаев развития сердечной недостаточности [2, 3]. В свою очередь, аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одним из основных методов лечения ИБС с многососудистым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, который может улучшить прогноз пациентов, привести к обратному ремоделированию камер сердца и улучшению его сократительной функции [4].

Особенностью патогенеза ХСН у пациентов с ИБС является развитие сократительной дисфункции миокарда на фоне молекулярных и морфологических изменений, таких как нарушение регуляции кальциевого обмена, потеря миофибрилл, дегенерация митохондрий и активация фиброза, за счет повторяющихся эпизодов ишемии/реперфузии миокарда, являющейся патофизиологическим субстратом ИБС [5]. Развивающаяся дисфункция и повреждение митохондрий приводят к стимуляции клеточной гибели и попаданию митохондриальной ДНК и ферментов митохондрий в интерстиций и кровоток [5]. Одним из таких митохондриальных белков, высвобождаемым в системный кровоток, является цитохром С [6]. Согласно данным литературы, концентрация цитохрома С в крови существенно возрастает при остановке сердца и септическом шоке [7, 8]. Однако, по данным ретроспективного анализа рандомизированного исследования, у пациентов, перенесших АКШ [8], не было выявлено изменения концентрации цитохрома С в течение первых суток после операции, а также не было продемонстрировано связи данного показателя с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после АКШ. Таким образом, на сегодняшний день связь маркера митохондриального повреждения – цитохрома С особенностями клинического течения ХСН у пациентов с ИБС остается недостаточно изученной.

В связи с чем, **целью настоящего исследования** явился поиск ассоциаций между концентрацией цитохрома С и клиническими проявлениями ХСН ишемической этиологии, включая качество жизни, а также анализ динамики данного маркера в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование были включены 30 пациентов в возрасте 67 (58; 71) лет, которым запланировано проведение АКШ (протокол, зарегистрирован на ClinicalTrials.gov: NCT05770349) [9]. Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 241 от 9 марта 2023 г.). Все процедуры исследования проводились после подписания пациентами информированного добровольного согласия.

Критериями включения в исследование явились: наличие сердечной недостаточности (СН) с

фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50%; атеросклеротические бляшки 70% и более в двух или трех крупных коронарных артериях; решение кардиокоманды о проведении АКШ; подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: отказ от реваскуляризации или участия в исследовании; необходимость дополнительных кардиохирургических вмешательств помимо АКШ; онкологические заболевания в активной стадии; наличие имплантированных устройств; тяжелая почечная дисфункция (расчетная скорость клубочковой фильтрации CKD-EPI < 30 мл/мин/1,73 м^2); инфильтративные заболевания сердца; острые инфекции и обострение хронических соматических заболеваний; тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; бронхиальная астма; сахарный диабет любого типа; анемия.

Всем пациентам проведен сбор жалоб, анамнеза, стандартное лабораторно-инструментальное обследование, включающее эхокардиографию (ЭхоКГ), выполненную одним специалистом на приборе Philips HD, тест с шестиминутной ходьбой (пациентам предлагалось пройти вдоль длинного прямого коридора с нанесенной разметкой. Темп ходьбы определялся пациентом самостоятельно с целью прохождения максимального расстояния в течение 6 мин (разрешалось замедлять темп ходьбы, останавливаться и отдыхать во время теста). По истечении 6 мин измерялось пройденное пациентом расстояние). Всем пациентам производилась оценка качества жизни с использованием Канзасского опросника для больных с кардиомиопатией (KCCQ). Забор крови для определения концентрации цитохрома С и NTproBNP осуществлялся в предоперационном периоде, а также на 3 и 10 сутки после операции.

Исследование N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (пг/мл) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью диагностического набора фирмы BiomedicaGmbH (Austria), определение концентрации цитохрома С (нг/мл) в сыворотке крови проводили методом ИФА набором фирмы CusaBio (США) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы IBM SPSS 21.0. Количественные непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q1; Q3). Категориальные данные представлены в абсолютных и относительных величинах – n (%). Непрерывные переменные в независимых выборках анализировали с использованием критерия Манна-Уитни, в зависимых выборках – с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Для оценки корреляций использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена. Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Исследуемая группа была представлена преимущественно мужчинами (86,7%). Концентрация цитохрома С до оперативного вмешательства составила 24,1 (17,1; 31,1) нг/мл. Пациенты были разделены на две равные группы (n = 15) в зависимости от концентрации цитохрома С: группу 1 составили пациенты с концентрацией цитохрома С меньшей или равном медианному значению, группу 2 – со значениями концентрации цитохрома С больше медианного. Основная клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таким образом, клинико-анамнестическая характеристика пациентов по основным параметрам не различалась в исследуемых группах, в том числе не было различий по функциональному классу сердечной недостаточности. Вместе с тем у пациентов с более высокой концентрацией цитохрома С регистрировались более низкие значения дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой: 341 (232; 370) м, по сравнению с дистанцией в группе с концентрацией цитохрома С ниже медианы, которая составила 400 (310; 440) м (p = 0,048). Таким образом, повышенные значения цитохрома С ассоциировались с более низкой толерантностью пациентов к физическим нагрузкам.

Необходимо отметить, что исследуемые группы не различались по показателям, характеризующим ход операции – времени искусственного кровообращения, времени пережатия аорты, количеству установленных шунтов; кроме этого, частота развития послеоперационных осложнений также была сопоставима (табл. 1).

В свою очередь, при анализе показателей качества жизни по данным Канзасского опросника, регистрировались существенно более низкие значения данного показателя у пациентов с высокой концентрацией цитохрома С (табл. 2). Причем, статистически значимые различия касались как физического, так и социального компонентов качества жизни.

Помимо различий по уровню качества жизни в исследуемых группах, обращает на себя внимание очень низкий балл по шкале «Самоэффективность и знание» Канзасского опросника в обеих исследуемых группах (медиана 56,3 в группе 1 и 37,6 в группе 2). Это свидетельствует о низкой информированности пациентов относительно имеющейся у

них сердечной недостаточности, несмотря на выраженные клинические проявления заболевания.

При анализе параметров трансторакальной ЭхоКГ было установлено статистически значимое различие в группах с высокими и низкими уровнями цитохрома С по величине ФВ ЛЖ: так, у пациентов с уровнем цитохрома С выше медианного значения регистрировалось более низкий показатель фракции выброса левого желудочка (p = 0,029). Другие показатели ЭхоКГ соответствовали диагнозу ХСН и не различались в исследуемых группах (табл. 3).

По данным лабораторного обследования статистически значимых различий выявлено не было, в том числе сопоставимыми были значения скорости клубочковой фильтрации и уровень NTproBNP в исследуемых группах (табл. 3).

Отдельный интерес представлял анализ дина-

Таблица 1. Основная клинико-анамнестическая характеристика пациентов, разделенных на группы в зависимости от концентрации цитохрома С до операции АКШ
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients divided into groups depending on the concentration of cytochrome C before CABG surgery

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)	p
Цитохром С, нг/мл / Cytochrome C, ng/mL	17,4 (9,5; 19,3)	31 (26,5; 45,7)	< 0,001
Пол мужской / Male, n (%)	13 (86,7)	13 (86,7)	1,00
Пол женский / Female, n (%)	2 (13,3)	2 (13,3)	
Возраст, годы / Age, Me (Q25; Q75)	66 (58; 68)	68 (60; 72)	0,233
ИМ в анамнезе / History of MI, n (%)	14 (93,3)	12 (80)	0,598
Ожирение / Obesity, n (%)	7 (46,7)	9 (60)	0,465
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, Me (Q25; Q75)	29,5 (27,7; 34,3)	31 (26; 33)	0,914
ОНМК в анамнезе / History of stroke, n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)	1,000
ФП / AF, n (%)	4 (26,7)	7 (46,7)	0,256
Желудочковая экстрасистолия (≥ 2 класса по Lown-Wolf) / Ventricular premature contraction (≥ Lown-Wolf class 2), n (%)	5 (33,3)	5 (33,3)	1,000
ФК ХСН / NYHA class, n (%) I II III IV	 2 (13,3) 6 (42,9) 6 (42,9) 1 (6,7)	 0 8 (53,3) 7 (46,7) 0	0,309
Декомпенсация ХСН за последний год / CHF decompensation within the last year, n (%)	4 (26,7)	6 (40)	0,439
Курение в настоящее время / Current smoker, n (%)	5 (33,3)	7 (46,7)	0,457
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg, Me (Q25; Q75)	130 (127; 141)	130 (120; 140)	0,451
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg, Me (Q25; Q75)	80 (78; 80)	80 (80; 82)	0,780
ЧСС, уд/мин / HR, BPM, Me (Q25; Q75)	76 (67; 80)	72 (66; 80)	0,747
Дистанция теста с шестиминутной ходьбой, м / 6-minute walk test distance, m, Me (Q25; Q75)	400 (310; 440)	341 (232; 370)	0,048
Время ИК, мин / AC time, min, Me (Q25; Q75)	103 (89,5; 119,3)	98 (76,5; 112,3)	0,312
Время пережатия аорты, мин / Aortic clamping time, min, Me (Q25; Q75)	51,5 (41; 60)	51,5 (43; 60)	0,839
Количество установленных шунтов / Number of bypass grafts, n (%) 2 3 4	 3 (20) 8 (53,3) 4 (26,7)	 3 (20) 9 (60) 3 (20)	0,623
Частота развития послеоперационных осложнений / Postoperative complications: Инфекционные осложнения / Infectious complications, n (%) Острое почечное повреждение /Acute kidney injury, n (%) Постперикардиотомный синдром / Postpericardiotomy syndrome, n (%) ИМ / MI, n (%) Инсульт / Stroke, n (%)	 4 (26,7) 0 5 (33,3) 2 (13,3) 0	 6 (40) 1 (6,7) 4 (26,7) 0 1 (6,7)	 0,439 0,310 0,691 0,144 0,310

Примечание: *Данные указаны в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q1; Q3); ДАД – диастолическое артериальное давление; ИК – искусственного кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хронической сердечной недостаточности; ЧСС – частота сердечных сокращений.*
Note: *All data presented as median and interquartile range – Me (Q1; Q3); AC – artificial circulation; AF – atrial fibrillation; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; MI – myocardial infarction; SBP – systolic blood pressure.*

Таблица 2. Показатели качества жизни пациентов по данным Канзасского опросника для больных с кардиомиопатией, в зависимости от концентрации цитохрома С
Table 2. Quality of life of patients according to the Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy, depending on the concentration of cytochrome C

Шкала опросника / Questionnaire Scales	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)	p
Физические ограничения, (баллы) / Physical Function Scale, (points)	85,4 (62,5; 87,5)	70,8 (58,3; 91,7)	0,021
Частота симптомов, (баллы) / Symptom Frequency, (points)	91,7 (70; 95,8)	81,3 (58,3;91,7)	0,383
Тяжесть симптомов, (баллы) / Symptom Severity, (points)	80 (63,3; 98,3)	66,7 (60,7; 73,3)	0,019
Изменение симптомов во времени, (баллы) / Symptom Change Over Time, (points)	62,5 (50; 75)	50 (25; 75)	0,266
Самоэффективность и знание, (баллы) / Self-Efficacy & Knowledge, (points)	56,3 (12,5; 75)	37,6 (25; 75)	0,769
Влияние на социальную сферу, (баллы) / Social Interference, (points)	90,6 (53; 93,8)	50 (25; 75)	0,035
Качество жизни, (баллы) / Quality of Life, (points)	79 (33,3; 83,3)	41,7 (33,3; 50)	0,046

Таблица 3. Данные лабораторно-инструментального обследования пациентов с низкими и высокими значениями концентрации цитохрома С
Table 3. Laboratory and instrumental data of patients with low and high values of cytochrome C

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)	p
ФВ ЛЖ / LVEF, %	44,5 (36,5; 48,3)	30 (28; 44)	0,029
иОЛП, мл/м^2 / LAVi, mL/m^2	45,5 (38,2; 55,5)	45,5 (30,5; 71)	0,692
КДИ / LVEDVi	77,5 (64,5; 95,5)	93 (81; 104)	0,132
КСИ / LVESVi	42 (36,5; 57,3)	67 (45;72)	0,126
ИММ ЛЖ / LVMI	115,5 (102,3; 133,3)	134 (112; 165)	0,247
E/A	0,76 (0,68; 1,47)	1,13 (0,65; 1,68)	0,442
E/e'	10,9 (8,1; 16,7)	14,8 (8,6; 15,7)	0,597
СДЛА, мм рт. ст. / PASP, mm Hg	35 (29,5; 43,3)	36,5 (28,3; 48,8)	0,892
УО, мл / SV, mL	66 (61,8; 76)	62 (51; 69)	0,197
Индексированный МОК, л/мин/м^2 / Indexed minute blood volume, L/min/m^2	2 (1,78; 2,30)	2,1 (1,7; 2,4)	0,930
рСКФ, мл/мин/м^2 / eGFR, ml/min/1.73 m^2	73,5 (75;131)	70 (62; 80)	0,861
ХС ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	2,1 (1,5;3)	2,7 (1,6; 3,3)	0,662
Лейкоциты, × 10^9/л, WBC count, × 10^9/L	8,5 (6,5; 9,4)	7,1 (6,1; 9)	0,132
Нейтрофилы/лимфоциты / NLR	0,11 (0,08; 0,21)	0,17 (0,10; 0,22)	0,382
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hr	8 (4; 14)	9 (5; 13)	0,615
Общий фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	3 (2,6;3,3)	3,3 (2,8; 3,8)	0,131
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	149 (140; 157,5)	142 (133; 169)	0,678
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	6,7 (5,7;8,4)	5,9 (5; 7,3)	0,081
Общий белок, ммоль/л / Total protein, mmol/L	71 (67,5; 73,8)	71 (65,8; 77)	0,872
NTproBNP, пг/мл / NTproBNP, pg/mL	171,8 (75; 499)	171 (67; 305)	0,330

Примечание: *Данные указаны в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q1; Q3); E/e'– отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока в диастолу; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; иОЛП – индексированное значение объема левого предсердия; КДИ – индекс конечного диастолического объёма; КСИ – индекс конечного систолического объёма; МОК – минутный объем крови; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; УО – ударный объем, МОК – минутный объем крови; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона.*
Note: *The data are presented as median and interquartile range – Me (Q1; Q3); E/A – ratio of early to late diastolic mitral inflow velocities; E/e' – ratio of early diastolic mitral inflow velocity to mitral annular tissue Doppler velocity; eGFR – estimated glomerular filtration rate (calculated using CKD-EPI); ESR – erythrocyte sedimentation rate; LAVi – indexed left atrial volume; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LVEDVi – indexed left ventricular end-diastolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVESVi – indexed left ventricular end-systolic volume; LVMI – left ventricular mass index; NLR – neutrophil:lymphocyte ratio; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PASP – pulmonary artery systolic pressure; SV – stroke volume; WBC – white blood cell.*

мики концентрации цитохрома С после проведения операции АКШ, поскольку данные литературы по этому вопросу на сегодняшний день ограничены.

Согласно полученным результатам, в группе 1 (с более низким исходным значением концентрации цитохрома С) на 3 день после АКШ регистрировалось статистически значимое повышение его концентрации (p = 0,008). Тогда как в группе с исходно более высокими значениями концентрации цитохрома С выраженной динамики данного показателя в периоперационном периоде выявлено не было (табл. 4, *рисунок*).

Обсуждение

Дисфункция митохондрий является важным патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности, запуская каскад запрограммированной гибели кардиомиоцитов [5]. Кроме этого, в кардиомиоцитах более 90% энергии, используемой для цикла сокращения-расслабления, поступает из синтеза АТФ в митохондриях, что обуславливает снижение сократительной способности миокарда при нарушении структуры и функции данных органелл [10, 11]. Цитохром С, являясь одним из компонентов дыхательной цепи митохондрий, попадает в системный кровоток при повреждении данных органелл, являясь косвенным маркером их повреждения [8]. Полученные нами результаты подтверждают эти данные. Так, в группе пациентов с более высокими концентрациями цитохрома С (и, предположительно, с более выраженной степенью митохондриальной дисфункции) имело место более низкое значение ФВ ЛЖ, даже несмотря на то, что все пациенты в исследуемой когорте относились к фенотипам ХСН со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

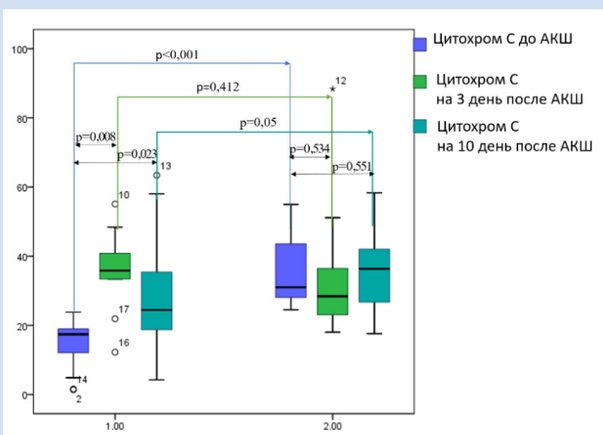
Кроме того, мы впервые показали ассоциацию повышенной концентрации цитохрома С в крови со сниженным уровнем толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН ишемической этиологии, оцененной по дистанции теста с шестиминутной ходьбой. Отдельного внимания заслуживает выявленная статистически значимая связь повышенной концентрации цитохрома С со снижением качества жизни пациентов с ХСН по данным Канзасского опросника. Это представляется крайне важным, поскольку повышение качества жизни является одной из основных целей терапии сердечной недостаточности [12] и, очевидно, перспективной терапевтической мишенью в этом аспекте является митохондриальная функция. Как известно, некоторые из применяемых на сегодняшний день препаратов для терапии ХСН и ИБС, влияют на функцию митохондрий, такие как ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа [13] и триметазидин [14]. Примечательно, что эти препараты также оказывают положительное влияние на качество жизни пациентов, что было доказано в крупных клинических исследованиях и метаанализах [15, 16]. Исходя из полученных в настоящем исследовании данных, перспективным направлением дальнейших исследований может быть изучение возможности применения цитохрома С для косвенной оценки влияния новых классов препаратов на функцию митохондрий.

Благодаря дизайну представленного исследования, который предусматривал забор крови для определения концентрации биомаркеров в предоперационном периоде, на 3 и 10 день после АКШ, мы впервые показали, что динамика содержания цитохрома С в плазме крови после операции АКШ зависит от исходной концентрации данного маркера. Так, в группе пациентов с исходно более высокими значениями цитохрома С не наблюдалось изменения его концентрации в периоперационном периоде. Ранее Andersen LW et al. уже демонстрировали подобные данные: они также не обнаружили изменения концентрации цитохрома С у паци-

Таблица 4. Изменение концентрации цитохрома С в крови на 3 и 10 день после АКШ по сравнению с дооперационными значениями
Table 4. Changes in the concentration of cytochrome C in the blood on days 3 and 10 after CABG compared with preoperative values

	Цитохром С исходно / Baseline cytochrome C	3 день / Day 3	10 день / Day 10
Группа 1 / Group 1	15,5 (7; 18,9)	35,8 (27,6; 44,6)*	24 (18,3; 36,6)*
Группа 2 / Group 2	30,3 (26,5; 42)#	27 (22; 34)	35,6 (26,7; 42)#

Примечание: ** p < 0,05 по сравнению с дооперационными значениями; # – p < 0,05 при межгрупповом сравнении (группа 1 vs группа 2).*
Note: ** p < 0.05 compared to preoperative values; # – p < 0.05 for intergroup differences (Group 1 versus Group 2).*



Динамика концентрации цитохрома С в крови в предоперационном периоде, на 3 и 10 день после АКШ
Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование.*
Dynamics of cytochrome C concentration in the blood in the preoperative period, on the 3rd and 10th day after CABG
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting.*

ентов после АКШ [8]. Тогда как, при более низкой концентрации цитохрома С в нашем исследовании было показано ее статистически значимое увеличение к третьему дню после АКШ и сохранение стабильно высоких значений до десятого дня после операции. Вероятно, это может быть связано с исходно более выраженными нарушениями структуры и функции митохондрий у пациентов с высокими значениями цитохрома С, в связи с чем, механическое повреждение тканей у таких больных не сопровождается выраженным высвобождением цитохрома С из митохондрий и не приводит к статистически значимому повышению его концентрации в плазме крови. Однако, этот аспект требует дальнейшего изучения. Вместе с тем, необходимо еще раз отметить, что концентрация цитохрома С в крови на 10 день после АКШ была статистически значимо выше у пациентов с исходно более высокими показателями данного маркера ($p = 0,05$).

Заключение

Повышенная концентрация цитохрома С в крови у пациентов с СНнФВ и СНунВФ и многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий ассоциирована с более низкими значениями фракции выброса левого желудочка, уменьшением дистанции, пройденной в тесте с шестиминутной ходьбой, и худшими показателями качества жизни. Динамика цитохрома С после проведения АКШ зависела от исходной концентрации данного маркера.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является небольшой размер выборки, обусловленный высокой селективностью группы пациентов, а также одноцентровый дизайн исследования. Однако полученные результаты обладают высокой научной значимостью и могут быть использованы в дальнейшем при планировании более крупных исследований.

Конфликт интересов

Е.А. Кужелева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Гарганеева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.В. Тукиш заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Е. Сыромятникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.Б. Доржиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Огуркова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-00009, https://rscf.ru/project/23-75-00009/

Информация об авторах

Кужелева Елена Андреевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8070-2234

Гарганеева Алла Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая отделением патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Тукиш Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-7661-5808

Сыромятникова Екатерина Егоровна, ординатор отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-4372-4782

Доржиева Бэлигма Баторовна, ординатор отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного

Author Information Form

Kuzheleva Elena A., Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8070-2234

Garganeeva Alla A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Tukish Olga V., Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7661-5808

Syromyatnikova Ekaterina E., Resident, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-4372-4782

Dorzhieva Beligma B., Resident, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National

бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Огуркова Оксана Николаевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8397-0296

Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation

Ogurkova Oksana N., PhD, researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8397-0296

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013. Erratum in: Cardiovasc Res. 2023 Jun 13;119(6):1453. doi: 10.1093/cvr/cvad026.

2. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593.

3. Canepa M, Anastasia G, Ameri P, Vergallo R, O'Connor CM, Sinagra G, Porto I. Characterization of ischemic etiology in heart failure with reduced ejection fraction randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2025 Feb 11:S0953-6205(25)00042-1. doi: 10.1016/j.ejim.2025.02.004. Epub ahead of print. PMID: 39939263.

4. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2019 Aug 22;381(8):739-748. doi: 10.1056/NEJMoa1807365\

5. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. Med. 2024 Jan 12;5(1):10-31. doi: 10.1016/j.medj.2023.12.007. PMID: 38218174.

6. Khoynezhad A, Jalali Z, Tortolani AJ. Apoptosis: pathophysiology and therapeutic implications for the cardiac surgeon. Ann Thorac Surg. 2004 Sep;78(3):1109-18. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.06.034. PMID: 15337071.

7. Cocchi MN, Salciccioli J, Yankama T, Chase M, Patel PV, Liu X, et al. Predicting Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Lactate, Need for Vasopressors, and Cytochrome c. J Intensive Care Med. 2020 Dec;35(12):1483-1489. doi: 10.1177/0885066619873315. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31466497.

8. Andersen LW, Liu X, Montissol S, Holmberg MJ, Fabian-Jessing BK, Donnino MW; Center for Resuscitation Science Research Group. Cytochrome c in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A post hoc analysis of a randomized trial. J Crit Care. 2017 Dec;42:248-254. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.006.

9. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Витт К.Н., Андреев С.Л., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Афанасьев С.А., Гуля М.О., Сыромятникова Е.Е., Владимирова Е.А., Степанов И.В. Возможности диагностики митохондриальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(3):51–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57

10. Alves-Figueiredo H, Silva-Platas C, Lozano O, Vázquez-Garza E, Guerrero-Beltrán CE, Zarain-Herzberg A, García-Rivas G. « A systematic review of post-translational modifications in the mitochondrial permeability transition pore complex associated with cardiac diseases. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021 Jan 1;1867(1):165992. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165992

11. Paraskevaidis I, Kourek C, Farmakis D, Tsougos E., «Mitochondrial Dysfunction in Cardiac Disease: The Fort Fell. Biomolecules. 2024 Nov 29;14(12):1534. doi: 10.3390/biom14121534. PMID: 39766241; PMCID: PMC11673776.

12. Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Агеев Ф. Т., Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.

13. Goedeke L, Ma Y, Gaspar RC, Nasiri A, Lee J, Zhang D, Galsgaard KD, Hu X, Zhang J, Guerrera N, Li X, LaMoia T, Hubbard BT, Haedersdal S, Wu X, Stack J, Dufour S, Butrico GM, Kahn M, Perry RJ, Cline GW, Young LH, Shulman GI. SGLT2 inhibition alters substrate utilization and mitochondrial redox in healthy and failing rat hearts. J Clin Invest. 2024 Dec 16;134(24):e176708. doi: 10.1172/JCI176708.

14. Shu H, Hang W, Peng Y, Nie J, Wu L, Zhang W, Wang DW, Zhou N. Trimetazidine Attenuates Heart Failure by Improving Myocardial Metabolism via AMPK. Front Pharmacol. 2021 Sep 15;12:707399. doi: 10.3389/fphar.2021.707399. PMID: 34603021; PMCID: PMC8479198.

15. Shah YR, Turgeon RD. Impact of SGLT2 Inhibitors on Quality of Life in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Systematic Review and Meta-analysis. CJC Open. 2023 Dec 10;6(4):639-648. doi: 10.1016/j.cjco.2023.12.002.

16. Nassiri S, Van de Bovenkamp AA, Remmelzwaal S, Sorea O, de Man F, Handoko ML. Effects of trimetazidine on heart failure with reduced ejection fraction and associated clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2024 May 8;11(1):e002579. doi: 10.1136/openhrt-2023-002579. PMID: 38719498; PMCID: PMC11086535.

REFERENCES

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013. Erratum in: Cardiovasc Res. 2023 Jun 13;119(6):1453. doi: 10.1093/cvr/cvad026.

2. Shlyakhto E. V., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., et ak. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593

3. Canepa M, Anastasia G, Ameri P, Vergallo R, O'Connor CM, Sinagra G, Porto I. Characterization of ischemic etiology in heart failure with reduced ejection fraction randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2025 Feb 11:S0953-6205(25)00042-1. doi: 10.1016/j.ejim.2025.02.004. Epub ahead of print. PMID: 39939263.

4. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2019 Aug 22;381(8):739-748. doi: 10.1056/NEJMoa1807365\

5. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. Med. 2024 Jan 12;5(1):10-31. doi: 10.1016/j.medj.2023.12.007. PMID: 38218174.

6. Khoynezhad A, Jalali Z, Tortolani AJ. Apoptosis: pathophysiology and therapeutic implications for the cardiac surgeon. Ann Thorac Surg. 2004 Sep;78(3):1109-18. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.06.034. PMID: 15337071.

7. Cocchi MN, Salciccioli J, Yankama T, Chase M, Patel PV, Liu X, et al. Predicting Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Lactate, Need for Vasopressors, and Cytochrome c. J Intensive Care Med. 2020 Dec;35(12):1483-1489. doi: 10.1177/0885066619873315. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31466497.

8. Andersen LW, Liu X, Montissol S, Holmberg MJ, Fabian-Jessing BK, Donnino MW; Center for Resuscitation Science Research Group. Cytochrome c in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A post hoc analysis of a randomized trial. J Crit Care. 2017 Dec;42:248-254. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.006.

9. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Vitt K.N., Andreev S.L., Muslimova E.F., Korepanov V.A., Afanasiev S.A., Gulya M.O., Syromyatnikova E.E., Vladimirova E.A., Stepanov I.V. Possibilities of diagnosis of mitochondrial dysfunction in chronic heart failure. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(3):51–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552- 2024-39-3-51-57

10. Alves-Figueiredo H, Silva-Platas C, Lozano O, Vázquez-Garza E, Guerrero-Beltrán CE, Zarain-Herzberg A, García-Rivas G. « A systematic review of post-translational modifications in the mitochondrial permeability transition pore complex associated with cardiac diseases. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021 Jan 1;1867(1):165992. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165992

11. Paraskevaidis I, Kourek C, Farmakis D, Tsougos E., «Mitochondrial Dysfunction in Cardiac Disease: The Fort Fell. Biomolecules. 2024 Nov 29;14(12):1534. doi: 10.3390/biom14121534. PMID: 39766241; PMCID: PMC11673776.

12. Galyavich A. S., Tereshchenko S. N., Uskach T. M., Ageev F. T., Aronov D. M., Arutyunov G. P., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.

13. Goedeke L, Ma Y, Gaspar RC, Nasiri A, Lee J, Zhang D, Galsgaard KD, Hu X, Zhang J, Guerrera N, Li X, LaMoia T, Hubbard BT, Haedersdal S, Wu X, Stack J, Dufour S, Butrico GM, Kahn M, Perry RJ, Cline GW, Young LH, Shulman GI. SGLT2 inhibition alters substrate utilization and mitochondrial redox in healthy and failing rat hearts. J Clin Invest. 2024 Dec 16;134(24):e176708. doi: 10.1172/JCI176708.

14. Shu H, Hang W, Peng Y, Nie J, Wu L, Zhang W, Wang DW, Zhou N. Trimetazidine Attenuates Heart Failure by Improving Myocardial Metabolism via AMPK. Front Pharmacol. 2021 Sep 15;12:707399. doi: 10.3389/fphar.2021.707399. PMID: 34603021; PMCID: PMC8479198.

15. Shah YR, Turgeon RD. Impact of SGLT2 Inhibitors on Quality of Life in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Systematic Review and Meta-analysis. CJC Open. 2023 Dec 10;6(4):639-648. doi: 10.1016/j.cjco.2023.12.002.

16. Nassiri S, Van de Bovenkamp AA, Remmelzwaal S, Sorea O, de Man F, Handoko ML. Effects of trimetazidine on heart failure with reduced ejection fraction and associated clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2024 May 8;11(1):e002579. doi: 10.1136/openhrt-2023-002579. PMID: 38719498; PMCID: PMC11086535.

Для цитирования: *Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Сыромятникова Е.Е., Доржиева Б.Б., Огуркова О.Н. Маркер митохондриального повреждения – цитохром С: ассоциации с клиническими параметрами и качеством жизни пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 18-27. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-18-27*

To cite: *Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Tukish O.V., Syromyatnikova E.E., Dorzhieva B.B., Ogurkova O.N. Cytochrome C is a mitochondrial damage marker: associations with clinical parameters and quality of life of heart failure patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 18-27. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-18-27*

УДК 616.12–008.318–008.46–036.12–002.2–005.4
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-28-36

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Г.А. Игнатенко[1], Е.В. Щукина[1], И.В. Сарбаш[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-кт Ильича, 16, Донецк, Российская Федерация, 283003; [2] Государственное бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина», пр-кт Ильича, 14, Донецк, Российская Федерация, 283003

Основные положения

• Исследование углубляет понимание взаимосвязи между ВСР и ФВ у пациентов с ИБС и ХСН, что может способствовать более точной диагностике и классификации тяжести заболевания.

• Определение средних значений мощности VLF позволяет использовать этот показатель для ранней диагностики нейрогуморальных нарушений.

• Исследование подчеркивает различия в вегетативном балансе у пациентов с разными уровнями ФВ, что может помочь в разработке более эффективных подходов к лечению ХСН.

Цель	Определить взаимосвязь между показателями вариабельности сердечного ритма и фракцией выброса левого желудочка у пациентов страдающих ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью.
Материалы и методы	Обследовано 94 амбулаторных пациента (47 мужчин и 47 женщин) с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), возраст от 42 до 83 лет. В зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка, пациенты были разделены на группы: 1 группа (ХСНсФВ) – сохраненная ФВ (≥ 50%), группа 2 (ХСНунФВ) – умеренно сниженная ФВ (41–49%); группа 3 (ХСНнФВ) – сниженная ФВ (≤ 40%). ФВ левого желудочка определялась по результатам эхокардиографии (по методу Симпсона), показатели вариабельности сердечного ритма вычислялись по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Проводился анализ зависимости количественных показателей мощности вариабельности сердечного ритма и ФВ левого желудочка (%).
Результаты	В группах больных с более низкой ФВ левого желудочка отмечено достоверно низкое значение мощности временных (SDNN, SDANN) и спектральных (VLF) показателей вариабельности сердечного ритма ($p < 0,05$). В группе 1 (ХСНсФВ) мощность nHF (22 ± 9) была больше, чем в группе 2 (ХСНунФВ) (17 ± 5). Однако, в группе 3 (ХСНнФВ) (40 ± 27) мощность nHF продемонстрировала показатели значительно выше, чем в группах 1 и 2. В тоже время в группе 3 выявлено весьма низкое значение мощностей HF, VLF и LF относительно групп 1 и 2. При количественном анализе ФВ левого желудочка (%) относительно мощности спектральных показателей вариабельности сердечного ритма выявлена заметная прямая корреляционная связь с VLF ($r = 0,617$; $p < 0,001$). При количественной статистической оценки мощности временных показателей вариабельности сердечного ритма и ФВ левого желудочка (%) выявлена прямая корреляция avNN ($r = 0,207$; $p = 0,046$), SDNN ($r = 0,304$; $p = 0,003$), SDNNidx ($r = 0,213$; $p = 0,039$), SDANN ($r = 0,296$; $p = 0,004$).
Заключение	У пациентов с ишемической болезнью сердца снижение общей мощности вариабельности сердечного ритма ассоциировано с тяжестью хронической сердечной недостаточности по ФВ левого желудочка. Вегетативный баланс в разных группах хронической сердечной недостаточности по ФВ левого желудочка различен. Так, 1 группа (ХСНсФВ) пациентов характеризовалась показателями мощности вариабельности сердечного ритма, которые указывали на незначительное отклонение баланса вегетативной нервной системы.

Для корреспонденции: *Иван Васильевич Сарбаш, sarbash1993@yandex.ru; адрес: пр-кт Ильича, 14, Донецк, Российская Федерация, 283003*

Corresponding author: *Ivan V. Sarbash, sarbash1993@yandex.ru; address: 14, Ilyicha Ave., Donetsk, Russian Federation, 283003*

В группе 2 (ХСНунФВ) показатели вариабельности сердечного ритма характеризовали симпатикотонию. В группе 3 (ХСНнФВ) выявлено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ($p < 0,05$). Определены средние значения мощности VLF (мс2), которые могут использоваться для ранней диагностики и классификации тяжести нейрогуморальных нарушений при хронической сердечной недостаточности: ХСНсФВ – 1622 ± 417; ХСНунФВ – 1059 ± 307; ХСНнФВ – 589 ± 152 ($p < 0,001$).

Ключевые слова Вариабельность сердечного ритма • Фракция выброса левого желудочка • Тяжесть нейрогуморальных нарушений • Хроническая сердечная недостаточность • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: *06.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *07.05.2025;* ***принята к печати:*** *10.06.2025*

ORIGINAL STUDIES

RELATIONSHIP BETWEEN HEART RATE VARIABILITY AND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE

G.A. Ignatenko[1], E.V. Shchukina[1], I.V. Sarbash[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk State Medical University named after M. Gorky" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 16, Ilyicha Ave., Donetsk, Russian Federation, 283003; [2] State Budgetary Institution of the Donetsk People's Republic "M.I. Kalinin Republican Clinical Hospital", 14, Ilyicha Ave., Donetsk, Russian Federation, 283003

Highlights

• The study deepens the understanding of the relationship between HRV and LV in patients with coronary heart disease and CHF, which may contribute to a more accurate diagnosis and classification of the severity of the disease.

• Determining the average VLF power values allows using this indicator for early diagnosis of neurohumoral disorders.

• The study highlights differences in vegetative balance in patients with different levels of HF, which may help in the development of more effective approaches to the treatment of CHF.

Aim To determine the relationship between heart rate variability indices and left ventricular ejection fraction in patients suffering from coronary heart disease with chronic heart failure.

Methods The study included 94 outpatients (47 men and 47 women) with coronary heart disease and chronic heart failure, aged 42 to 83 years. According to the classification of chronic heart failure, depending on the left ventricular ejection fraction, the patients were divided into groups: Group 1 (CHFpEF) – preserved EF (≥ 50%), Group 2 (CHFmrEF) – moderately reduced EF (41–49%); Group 3 (CHFrEF) – reduced EF (≤ 40%). The ejection fraction was determined based on the results of echocardiography (using the Simpson method), and the heart rate variability indices were calculated based on the data of Holter ECG monitoring. The dependence of quantitative indices of the heart rate variability power and the left ventricular ejection fraction (%) was also analyzed.

Results In groups of patients with a lower left ventricular ejection fraction, a significantly lower value of the power of temporal (SDNN, SDANN) and spectral (VLF) indices of heart rate variability was noted ($p < 0,05$). In group 1 (CHFpEF), the nHF power (22 ± 9) was higher than in group 2 (CHFmrEF) (17 ± 5). However, in group 3 (CHFrEF) (40 ± 27), the nHF power demonstrated significantly higher values than in groups 1 and 2. At the same time, in group 3, a very low value of HF, VLF and LF powers was revealed relative to groups 1 and 2. A quantitative analysis of the left ventricular ejection fraction (%) relative to the power of the spectral indices of heart rate variability revealed a noticeable direct correlation with VLF ($r = 0,617$; $p < 0,001$). Quantitative statistical assessment of the power

	of time indices of heart rate variability and left ventricular ejection fraction (%) revealed a direct correlation for avNN (r = 0,207; p = 0,046), SDNN (r = 0,304; p = 0,003), SDNNidx (r = 0,213; p = 0,039), SDANN (r = 0,296; p = 0,004).
Conclusion	In patients with coronary heart disease, a decrease in the overall power of heart rate variability is associated with the severity of chronic heart failure by left ventricular ejection fraction. The autonomic balance in different groups of chronic heart failure by left ventricular ejection fraction is different. Thus, group 1 (CHFpEF) of patients was characterized by heart rate variability power indicators, which indicated a slight deviation in the balance of the autonomic nervous system. In group 2 (CHFmrEF), heart rate variability indicators characterized sympathicotonia. In group 3 (CHFrEF), the predominance of the parasympathetic division of the autonomic nervous system was revealed (p < 0,05). The average values of VLF power (ms2) were determined, which can be used for early diagnosis and classification of the severity of neurohumoral disorders in CHF: CHFpEF – 1622 ± 417; CHFmrEF – 1059 ± 307; CHFrEF – 589 ± 152 (p < 0,001).
Keywords	Heart rate variability • Left ventricular ejection fraction • Severity of neurohumoral disorders • Chronic heart failure • Coronary heart disease

Received: *06.04.2025;* ***received in revised form:*** *07.05.2025;* ***accepted:*** *10.06.2025*

Список сокращений

ВСР – вариабельность сердечного ритма
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛЖ – левый желудочек
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Нарушение вегетативного баланса играет важную роль в прогрессировании и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) как один из механизмов данного синдрома [1]. В настоящее время оценка показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) широко распространенный метод изучения вегетативного баланса. Ряд авторов отмечает корреляцию между показателями ВСР и динамикой усугубления ХСН у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 3]. Так, выявлена и описана закономерность снижения общей мощности ВСР у больных, страдающих ИБС, коррелирующая со степенью систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и симптоматикой ХСН [2]. Известно, что с целью оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС возможно использование показателей ВСР [4]. Определение систолической функции ЛЖ является одним из наиболее информативных методов исследования, который позволяет оценить тяжесть ХСН. В практике клиницистов эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее используемая неинвазивная методика определения фракции выброса (ФВ). При этом измерения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО соответственно) обычно выполняют по методу Симпсона. ФВ ЛЖ является одним из основополагающих предикторов развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Продолжение научного поиска по установлению связи между показателями ВСР и наличием систолической дисфункции ЛЖ, оцененной по ФВ у пациентов с ИБС, а также разработка критериев прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у данной когорты больных представляется обоснованным.

Цель исследования – определить взаимосвязь между показателями ВСР и ФВ ЛЖ у пациентов страдающих ИБС с ХСН.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического диспансера ГБУ ДНР «РКБ имени М.И. Калинина» (ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, 14) в период 2022–2023 гг. В исследование были включены результаты обследований 94 пациентов с ИБС и ХСН в возрасте от 42 до 83 лет (средний возраст составил 58,6 ± 9,3 лет), 47 – мужчин и 47 – женщин. Артериальная гипертония имела место у 80 (85,1%) пациентов, сахарный диабет II типа был у 18 (19,1%) пациентов, ожирение – у 43 (45,7%), синдром обструктивного апноэ сна – у 39 (41,5%). Длительность наблюдения за больными составила в среднем 1,5 ± 0,5 года.

Критерии включения: пациенты с ИБС и ХСН, верифицированной согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, Евразийской ас-

социации кардиологов (ESC) и Американской кардиологической ассоциации (AHA); характерными жалобами; данными анамнеза; данными объективного исследования (аускультация, перкуссия и пальпация).

Критерии исключения: постоянная форма фибрилляции предсердий; декомпенсированный порок сердца; синдром слабости синусового узла.

Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами институционального и национального исследовательских комитетов, Хельсинкской декларацией 1964 г. и последующими поправками к ней. Перед сбором клинических материалов от всех участников было получено информированное согласие.

Всем пациентам выполняли холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате многосуточного мониторирования ЭКГ «Кардиотехника–07–3/12». Запись производилась в 12-ти отведениях с использованием одноразовых электродов. В ходе мониторирования пациенты вели дневник с отметкой жалоб (сердцебиение, перебои в работе сердца, приступы удушья), описанием деятельности в течение суток, а также указанием результатов проведенной пробы с физической нагрузкой. Производилось измерение и внесение в дневник следующих данных: рост, вес, пол и возраст. Также указывалась принимаемая терапия в день исследования.

С помощью программного обеспечения «ИНКАРТ» (ООО «Инкарт», г. Санкт-Петербург, РФ) определяли мощность показателей ВСР с учетом автоматически заданных граничных интервалов спектрального анализа ВСР: очень низкие частоты (VLF, мс^2); низкие частоты (LF, мс^2); высокие частоты (HF, мс^2); нормализованная мощность в диапазоне высоких частот (nHF, %). Также рассчитывали временные показателей ВСР: вариационный размах как разность между максимальным и минимальным значениями интервалов RR (VAR, мс); средняя длительность нормированного интервала RR (avNN, мс); среднеквадратичное отклонение нормированных интервалов RR (SDNN, мс); доля смежных нормированных RR-интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс (pNN50, %); среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий (rMSSD, мс); среднее из 5-минутных стандартных отклонений по всему массиву записи (SDNNidx, мс); среднеквадратичное отклонение, вычисленное на базе нормированных интервалов RR, усредненных за каждые 5 минут записи (SDANN, мс).

Учитывая возможную погрешность автоматического анализа ВСР, все результаты были перепроверены вручную. В работу были включены данные холтеровского мониторирования с количеством дефектов записи ЭКГ не более 5%.

Всем больным выполняли ЭхоКГ исследование на аппарате «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай) с датчиком 2,0 мГц. По данным ЭхоКГ пациенты были разделены на группы в зависимости от ФВ ЛЖ: группу 1 (ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) – ≥ 50%) составили 77 (81,9%) пациентов, группу 2 (ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) – 41–49%) – 11 (11,7%) и группу 3 (ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) – ≤ 40%) – 6 (6,4%) больных. Сопоставление групп по возрасту, клинико-анамнестическим данным и принимаемых медикаментов представлено в табл. 1.

С целью подтверждения наличия ХСН у пациентов с ИБС определяли: индекс массы ЛЖ, индекс относительной толщины стенок ЛЖ, индекс объема левого предсердия, допплеровское соотношение E/e', систолическое давление в легочной артерии и скорость регургитации на трикуспидальном клапане.

Проводилась количественная статистическая оценка зависимости показателей мощности ВСР от ФВ ЛЖ (%).

Дополнительное обследование пациентов включало определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида, коронарографию с помощью ангиографа «Artis» (Siemens, Германия), а также оценку тяжести ХСН с помощью теста шестиминутной ходьбы.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ: «StatTech 4.6.3», «MedCalc 8.2», «Statistica 12» и приложения для статистики Microsoft Excel 2010 «Статистические методы». В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Использовали метод множественных сравнений Пирсона, F-критерий Фишера и Критерий Краскела–Уоллиса. Уровень значимости всех статистических тестов был принят за 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Средний возраст в группе пациентов с ХСНсФВ составил 59,6 ± 9,7 лет; в группе с ХСНунФВ – 53,7 ± 5,2 года; в группе с ХСНнФВ – 54,1 ± 3,7 лет ($p = 0,015$).

Обследуемые получали стандартное медикаментозное лечение, назначаемое при ИБС и ХСН: бета-адреноблокаторы – 73 (94,8%), 11 (100,0%) и 6 (100,0%) больных, $p < 0,05$; ингибиторы АПФ – 51 (66,2%), 10 (90,9%) и 6 (100,0%), $p < 0,05$; статины – 77 (100,0%), 11 (100,0%) и 6 (100,0%), $p < 0,05$; антиагреганты – 77 (100,0%), 11 (100,0%) и 6 (100,0%), $p < 0,05$; диуретики – 21 (27,2%), 10 (90,9%) и 6 (100,0%), $p < 0,05$.

Распространенность снижения показателей ВСР в группах у больных ИБС и ХСН с разными показателями систолической функции ЛЖ представлена в табл. 2.

При оценке порядковых признаков, классифицируемых по тяжести ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ) было выявлено, что в группах больных с (ХСНунФВ и, особенно с ХСНнФВ) более низкой ФВ ЛЖ (отмечены достоверно более низкие значения мощности временных (SDNN, SDANN) и спектральных (VLF) показателей ВСР ($p < 0,05$). При попарном сопоставлении групп была выявлена достоверная связь между мощностью показателя SDNN у пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ ($p = 0,018$). Величина мощности SDANN наиболее достоверно корригировала между группами ХСНсФВ и ХСНнФВ ($p = 0,021$) и VLF – между когортами обследуемых лиц с ХСНунФВ и ХСНсФВ (< 0,001), а также парой групп ХСНсФВ и ХСНнФВ (< 0,001).

Мощность показателя nHF продемонстрировала неоднозначную картину зависимости от величины ФВ ЛЖ. В группе 1 (ХСНсФВ) мощность nHF (22 ± 9) была больше, чем в группе 2 (ХСНунФВ) (17 ± 5). Однако, в группе 3 (ХСНнФВ) (40 ± 27) мощность nHF продемонстрировала показатели значительно выше, чем в группах 1 и 2. В тоже время в группе 3 отмечается весьма низкое значение мощностей HF, VLF и LF относительно групп 1 и 2; что может свидетельствовать о снижении обоих звеньев (симпатического и парасимпатического) вегетативной нервной системы в данной группе пациентов.

Анализ результатов показал, что мощность временных показателей ВСР (SDNN, SDANN), а также спектральных (VLF, nHF), имела статистически значимую корреляционную связь с тяжестью систолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,05$).

Нами проведена оценка взаимосвязи показателей ФВ ЛЖ (%) с мощностью спектральных (VLF, LF, HF и nHF) и временных (VAR, avNN, SDNN, pNN50, rMSSD, SDNNidx, SDANN) показателей ВСР. Методом парной линейной регрессии установлена заметная прямая корреляционная связь между спектральным показателем ВСР VLF и ФВ ($r = 0,617$; $p < 0,001$) и обратная слабая связь nHF с ФВ ЛЖ ($r = –0,287$; $p < 0,05$). Также нами выявлена умеренная прямая корреляция ФВ ЛЖ с временным показателем ВСР SDNN ($r = 0,304$; $p < 0,05$), и слабая прямая корреляция с avNN, SDNN, SDNNidx, SDANN (все $p < 0,05$). В тоже время, показатели VAR, pNN50, rMSSD, LF, HF статистически значимой корреляционной связи с ФВ ЛЖ не продемонстрировали (все $p > 0,05$).

Следует подчеркнуть, что наиболее высоким процентом, объясняющим модель наблюдаемой дисперсии, обладал показатель VLF ($R2 = 38,0\%$; $p < 0,001$) (табл. 3).

Обсуждение

При количественном анализе взаимосвязи ФВ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатели / Parameters	1 группа (ХСНсФВ / Group 1 (CHFpEF)	2 группа (ХСНунФВ / Group 2 (CHFmrEF)	3 группа (ХСНнФВ / Group 3 (CHFrEF)	p-уровень / p-level
Количество пациентов / Number of patients	77	11	6	–
Средний возраст, лет / Average age, year (M ± SD)	59,6 ± 9,7	53,7 ± 5,2	54,1 ± 3,7	0,015
ИБС, количество / CAD, number (%)	77 (100,0%)	11 (100,0%)	6 (100,0%)	–
Сердечная недостаточность / Heart failure:				
ФК I, количество / functional class 1, number (%)	15 (19,5%)	0 (0%)	0 (0%)	< 0,001 p (ФК / FC I–III) = 0,002 p (ФК / FC II–III) < 0,001 p (ФК / FC II–IV) < 0,001
ФК II, количество / class 2, number (%)	58 (75,3%)	4 (36,4)	0 (0%)	
ФК III, количество / class 3, number (%)	3 (3,9%)	7 (63,6)	3 (50,0%)	
ФК IV, количество / class 4, number (%)	1 (1,3%)	0 (0%)	3 (50,0%)	
Принимаемые лекарства / Drug therapy:				
бета-адреноблокаторы, количество / beta-blockers, number (%)	73 (94,8%)	11 (100,0%)	6 (100,0%)	< 0,05
ингибиторы АПФ, количество / ACE inhibitors, number (%)	51 (66,2%)	10 (90,9%)	6 (100,0%)	< 0,05
статины, количество / statins, number (%)	77 (100,0%)	11 (100,0%)	6 (100,0%)	< 0,05
антиагреганты, количество / antiplatelet, number (%)	77 (100,0%)	11 (100,0%)	6 (100,0%)	< 0,05
диуретики, количество / diuretics, number (%)	21 (27,2%)	10 (90,9%)	6 (100,0%)	< 0,05

Примечание: *АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.*
Note: *ACE – angiotensin-converting enzyme; CAD – coronary artery disease; CHFmrEF – chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction; CHFpEF – chronic heart failure with preserved ejection fraction; CHFrEF – chronic heart failure with reduced ejection fraction; FC – functional class.*

ЛЖ и мощности спектральных показателей ВСР нами установлена заметная прямая корреляционная связь с VLF. Хотя в настоящее время изученность данного показателя невелика, существуют данные о зависимости от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8]. Также важность величины VLF описывается при прогнозе фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда [3]. Известно, что мощность очень низких частот ВСР характеризует активность симпатического звена и при значительном снижении данного показателя свидетельствует об энергодефиците [9]. Одним из важнейших механизмов прогрессирования ХСН являются изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ряд авторов отмечает, что повышенная выработки провоспалительных маркеров (фактор некроза опухолей α, С-реактивный белок и интерлейкин-6) [10] и нарушение регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне гиперсекреции ренина, норадреналина и альдостерона, приводит к общему снижению мощности показателей ВСР. По нашему мнению, большой потенциал имеет более глубокое изучение взаимосвязи мощности VLF с такими гормонами, как ангиотензин-2, аниготензин-превращающий фермент, ренин и альдостерон, что позволит повысить уровень познания в области взаимосвязи нейрогуморальной и сердечно-сосудистой системы.

Нарушения вегетативного баланса оказывают существенное непосредственное влияние на процессы становления и прогрессирования ХСН с систолической дисфункцией, вплоть до ХСНнФВ [6]. Данный механизм проявляет себя в виде преобладания симпатической активности, за счет более выраженного угнетения парасимпатической [7]. В нашем исследовании подтверждается данная закономерность, в группах больных с более выраженной систолической дисфункцией ЛЖ отмечено снижение общей мощности временных и спектральных показателей ВСР. При оценке мощности nHF было выявлено, что данный показатель в группе пациентов с ХСНунФВ (17 ± 5) был ниже, чем в группе с ХСНсФВ (22 ± 9),

Таблица 2. Сравнение показателей ВСР за сутки у пациентов с различной ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ
Table 2. Comparison of daily HRV indices in patients with different LVEF according to echocardiography data

Показатели / Parameters	1 группа (ХСНсФВ) / Group 1 (CHFpEF)	2 группа (ХСНунФВ) / Group 2 (CHFmrEF)	3 группа (ХСНнФВ) / Group 3 (CHFrEF)	F-критерий Фишера / Fischer's F-criterion
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	p-уровень / p-level
VAR, мс / ms	1288 ± 856	1137 ± 648	859 ± 448	0,429
avNN, мс / ms	827 ± 111	784 ± 65	751 ± 146	0,158
SDNN, мс / ms	138 ± 40	127 ± 35	91 ± 43	0,021* p (ХСНсФВ – ХСНнФВ / CHFpEF – CHFrEF) = 0,018*
pNN50, %	5 ± 6	3 ± 3	5 ± 10	0,806
rMSSD, мс / ms	27 ± 19	23 ± 8	24 ± 17	0,757
SDNNidx, мс / ms	46 ± 15	42 ± 11	34 ± 13	0,187
SDANN, мс / ms	126 ± 39	117 ± 35	82 ± 43	0,026* p (ХСНсФВ – ХСНнФВ / CHFpEF – CHFrEF) = 0,021*
VLF, мс^2 / ms^2	1622 ± 417	1059 ± 307	589 ± 152	< 0,001* p (ХСНунФВ – ХСНсФВ / CHFmrEF – CHFpEF) < 0,001* p (ФВсФВ – ФВнФВ / CHFpEF – CHFrEF) < 0,001*
LF, мс^2 / ms^2	783 ± 677	735 ± 686	268 ± 262	0,191
HF, мс^2 / ms^2	235 ± 315	143 ± 77	123 ± 107	0,457
nHF, %	22 ± 9	17 ± 5	40 ± 27	0,05*

Примечание: *n – количество пациентов; M ± SD – среднее значение со стандартным отклонением; p-уровень – уровень значимости; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; avNN – средняя длительность нормированного интервала RR; HF – высокие частоты; LF – низкие частоты; nHF – нормализованная мощность в диапазоне высоких частот; pNN50 – доля смежных нормированных RR-интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс; rMSSD – среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий; SDANN – среднеквадратичное отклонение, вычисленное на базе нормированных интервалов RR, усредненных за каждые 5 минут записи; SDNN – среднеквадратичное отклонение нормированных интервалов RR; SDNNidx – среднее из 5-минутных стандартных отклонений по всему массиву записи; VAR – вариационный размах как разность между максимальным и минимальным значениями интервалов RR; VLF – очень низкие частоты.*
Note: *n – number of patients; M ± SD – mean value with standard deviation; p-level – significance level; * – differences in indicators are statistically significant (p < 0,05); avNN is the average duration of the normalized NN interval; CHFmrEF – chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction; CHFpEF – chronic heart failure with preserved ejection fraction; CHFrEF – chronic heart failure with reduced ejection fraction; HF – high frequencies; LF – low frequencies; nHF – normalized power in the high frequency range; pNN50 – proportion of adjacent normalized NN intervals with interval differences exceeding 50 ms; rMSSD – standard deviation of interval differences; SDANN – standard deviation calculated on the basis of normalized NN intervals averaged over every 5 minutes of recording; SDNN – standard deviation of the normalized NN intervals; SDNNidx – average of 5minute standard deviations over the entire recording array; VAR – variation range as the difference between the maximum and minimum values of the NN intervals; VLF – very low frequencies.*

однако наблюдаемая тенденция мощности nHF поменялась в группе ХСНнФВ (40 ± 27). Как видим, данный показатель продемонстрировал разнонаправленное движение при разных уровнях ХСН (p = 0,005). Также отмечалось более низкое значение мощностей VLF (p < 0,001), LF (p = 0,191) по сравнению с HF (p = 0,457) в группе пациентов с ХСНнФВ. Это указывало на более выраженное снижение симпатической активности относительно парасимпатической, вплоть до преобладания вагуса. Таким образом, нами был сделан вывод о высокой частоте случаев декомпенсации звеньев вегетативной регуляции у пациентов в группе с ХСНнФВ, что, несомненно, указывает на высокие сердечно-сосудистые риски.

Таблица 3. Прогностическая модель зависимости показателей ВСР от ФВ ЛЖ (метод парной линейной регрессии)
Table 3. Prognostic model of the dependence of HRV indicators on LVEF (paired linear regression method)

Показатели / Parameters	R^2 (%)	r	Теснота связи / Closeness of communication	p-уровень / p-level
VAR, мс / ms	0,5	0,071	Отсутствует / Not present	0,495
avNN, мс / ms	4,3	0,207	Слабая / Low	0,046*
SDNN, мс / ms	9,2	0,304	Умеренная / Medium	0,003*
pNN50, %	0,0	–0,009	Отсутствует / Not present	0,934
rMSSD, мс / ms	0,1	0,029	Отсутствует / Not present	0,783
SDNNidx, мс / ms	4,5	0,213	Слабая / Low	0,039*
SDANN, мс / ms	8,8	0,296	Слабая / Low	0,004*
VLF, мс² / ms²	**38,0**	**0,617**	**Заметная / Notable**	**< 0,001***
LF, мс² / ms²	3,3	0,183	Слабая / Low	0,078
HF, мс² / ms²	1,3	0,115	Слабая / Low	0,268
nHF, %	8,2	–0,287	Слабая / Low	0,005*

Примечание: *R^2 – коэффициент детерминации; r – линейный коэффициент корреляции; p-уровень – уровень значимости; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); avNN – средняя длительность нормированного интервала RR; HF – высокие частоты; LF – низкие частоты; nHF – нормализованная мощность в диапазоне высоких частот; pNN50 – доля смежных нормированных RR-интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс; rMSSD – среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий; SDANN – среднеквадратичное отклонение, вычисленное на базе нормированных интервалов RR, усредненных за каждые 5 минут записи; SDNN – среднеквадратичное отклонение нормированных интервалов RR; SDNNidx – среднее из 5-минутных стандартных отклонений по всему массиву записи; VAR – вариационный размах как разность между максимальным и минимальным значениями интервалов RR; VLF – очень низкие частоты.*
Note: *R^2 – coefficient of determination; r – linear correlation coefficient; p-level – significance level; * – differences in indicators are statistically significant (p < 0,05); avNN is the average duration of the normalized NN interval; HF – high frequencies; LF – low frequencies; nHF – normalized power in the high frequency range; pNN50 – proportion of adjacent normalized NN intervals with interval differences exceeding 50 ms; rMSSD – standard deviation of interval differences; SDANN – standard deviation calculated on the basis of normalized NN intervals averaged over every 5 minutes of recording; SDNN – standard deviation of the normalized NN intervals; SDNNidx – average of 5minute standard deviations over the entire recording array; VAR – variation range as the difference between the maximum and minimum values of the NN intervals; VLF – very low frequencies.*

Нами была выявлена достоверно значимая связь между группами пациентов распределенных в зависимости от тяжести ХСН по ФВ ЛЖ и временными показателями ВСР SDNN (p = 0,021) и SDANN (p = 0,026).

При количественной статистической оценке мощности временных показателей ВСР и величины ФВ ЛЖ (%) без деления на группы была выявлена корреляция для avNN (r = 0,207; p = 0,046), SDNN (r = 0,304; p = 0,003), SDNNidx (r = 0,213; p = 0,039), SDANN (r = 0,296; p = 0,004). Следовательно, наибольшей теснотой связи по шкале Чеддока среди временных показателей ВСР обладал SDNN (прямая умеренная корреляция). Нами сделан вывод о снижении мощности показателя SDNN (мс) вместе с величиной ФВ ЛЖ (%). При сопоставлении полученных нами результатов с данными других авторов были найдены результаты обследования популяционного Роттердамского исследования. В данной работе ученым удалось установить значимую корреляцию между мощностью RMSSD и SDNN с параметрами трансмитрального кровотока и размерами левого предсердия [6]. В исследовании Гракова Е.В. с соавт., (2023) указывается прямая взаимосвязь SDANN и SDNNidx с уровнем диастолического миокардиального стресса, величиной сердечно-сосудистого сопротивления и величиной давления наполнения ЛЖ [11]. Отклонения данных ультразвуковых параметров также наблюдались и в наших группах пациентов, что может являться причиной данной взаимосвязи.

Следует также отметить, что причиной нарушения вегетативного баланса являются и другие заболевания, которые часто сопутствуют пациентам с ИБС. Сахарный диабет и ожирение вносят немалый вклад в патофизиологию данных отклонений вегетативной нервной системы [9, 12, 13]. Однако, в виду отсутствия контроля оценки гликозилированного гемоглобина в нашем исследовании и небольшого размера выборки пациентов, значимость данных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений рассмотрена не была.

В настоящее время основной механизм вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИБС в достаточной степени не изучен. Однако большинство авторов склоняются к гипотезе, что нарушение микроциркуляции является триггером метаболических нарушений, которые, в свою очередь, приводят к дисфункции нейрогуморальной системы и прогрессированию ХСН [13, 14].

Дальнейшее изучение величин ВСР имеет большой потенциал у пациентов с ИБС при правильной трактовке и сопоставлении полученных результатов с учетом сопутствующих заболеваний, а также гендерных, антропометрических и возрастных различий.

Ограничение исследования

Учитывая относительно небольшой размер выборки пациентов, проведение надежного анализа для выявления достоверной связи некоторых из показателей ВСР связанных с ФВ ЛЖ оказалось сомнительным. Также следует учитывать влияние коморбидности пациентов на показатели ВСР, что может искажать результаты исследования. Большую роль в оценке ВСР оказывают принимаемые пациентами медикаменты, в частности бета-адреноблокаторы.

Заключение

У пациентов с ИБС снижение общей мощности ВСР ассоциировано с более тяжелым течением ХСН. Вегетативный баланс в разных группах ХСН по ФВ ЛЖ различен. Так, 1 группа (ХСНсФВ) пациентов характеризовалась показателями мощности ВСР, которые указывали на незначительное отклонение баланса вегетативной нервной системы в сторону преобладания активности симпатического звена. В группе 2 (ХСНунФВ) показатели вариабельности сердечного ритма характеризовали симпатикотонию. В группе 3 (ХСНнФВ) выявлено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ($p < 0,05$).

Мощность показателя VLF относительно количественного показателя ФВ ЛЖ (%) обладала наиболее высоким процентом объясняющим модель наблюдаемой дисперсии ($R2 = 38,0\%$; $p < 0,001$) и наиболее сильной (заметной по шкале Чеддока) прямой корреляционной связью ($r = 0,617$; $p < 0,001$) относительно других показателей ВСР. Это может быть свидетельством о взаимосвязи данного показателя с дисфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и об энергодефиците, которые обусловлены ХСН. Определены средние значения мощности VLF (мс2), которые могут использоваться для ранней диагностики и классификации тяжести нейрогуморальных осложнений при ХСН: ХСНсФВ – 1622 ± 417; ХСНунФВ – 1059 ± 307; ХСНнФВ – 589 ± 152 ($p < 0,001$).

Конфликт интересов

Г.А. Игнатенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Щукина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Сарбаш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с лабораторией адаптационной медицины, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3611-1186

Щукина Елена Викторовна, доктор медицинских наук, доцент заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9022-6155

Сарбаш Иван Васильевич, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики кардиологического диспансера государственного бюджетного учреждения Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина», Донецк, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-4600-1143

Author Information Form

Ignatenko Grigory A., PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutic Internal Disease with Laboratory Adaptation Medicine, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Donetsk State Medical University named after M. Gorky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Donetsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3611-1186

Shchukina Elena V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 1 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Donetsk State Medical University named after M. Gorky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Donetsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9022-6155

Sarbash Ivan V., cardiologist, functional diagnostics doctor of the Cardiological Dispensary State Budgetary Institution of the Donetsk People's Republic “M.I. Kalinin Republican Clinical Hospital”, Donetsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-4600-1143

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

IGA – 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

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

SIV – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baig M., Moafi-Madani M., Qureshi R. et al. Heart rate variability and the risk of heart failure and its subtypes in postmenopausal women: The Women's Health Initiative study. PLoS One. 2022; 25; 17(10): e0276585. DOI: 10.1371/journal.pone.0276585.

2. Borovac J.A., Glavas D., Grabovac Z.S. et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. ESC Heart Fail. 2020; 7(5): 2818–2828. DOI: 10.1002/ehf2.12882.

3. Fang S.C., Wu Y.L., Tsai P.S. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Biol. Res. Nurs. 2020; 22(1):45–56. DOI: 10.1177/1099800419877442.

4. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. Клиническая информатика и телемедицина. 2004. Т.1, №1; 54-64.

5. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(11): 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.EDNWKIDLJ.

6. Arshi B., Geurts S., Tilly M.J. et al. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic, diastolic function and incident heart failure in the general population. BMC Med. 2022; 20(1): 91. DOI: 10.1186/s12916-022-02273-9.

7. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. Front. Public Health. 2017; 28:5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.

8. Флейшман А.Н., Кораблина Т.В., Петровский С.А. и др. Сложная структура и нелинейное поведение Very Low Frequency вариабельности ритма сердца: Модели анализа и практические приложения. Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2014; т. 22, № 1; 55-70. DOI: 10.18500/0869-6632-2014-22-1-55-70.

9. Шлык Н. И. Вариабельность сердечного ритма и методы ее определения у спортсменов в тренировочном процессе: метод. Пособие. Ижевск: Удмуртский университет, 2022; 80.

10. Adamczak D.M., Oduah M.T., Kiebalo T. et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-a Concise Review. Curr. Cardiol. Rep. 2020; 22(9): 82. DOI: 10.1007/s11886-020-01349-3.

11. Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе: клиническая полезность оценки вариабельности сердечного ритма. Бюллетень сибирской медицины. 2023; 22(2): 28–38. doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-28-38.

12. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. Кардиология. 2022; 62 (7): 44–53. doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n2058.

13. Shah S.J., Lam C.S.P., Svedlund S. et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. Eur. Heart J. 2018; 39(37): 3439−3450. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531.

14. Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В. и др. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Казанский медицинский журнал. 2022;103(6): 918−927. DOI: 10.17816/KMJ109034.

REFERENCES

1. Baig M., Moafi-Madani M., Qureshi R. et al. Heart rate variability and the risk of heart failure and its subtypes in postmenopausal women: The Women's Health Initiative study. PLoS One. 2022; 25; 17(10): e0276585. DOI: 10.1371/journal.pone.0276585.

2. Borovac J.A., Glavas D., Grabovac Z.S. et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. ESC Heart Fail. 2020; 7(5): 2818–2828. DOI: 10.1002/ehf2.12882.

3. Fang S.C., Wu Y.L., Tsai P.S. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Biol. Res. Nurs. 2020; 22(1):45–56. DOI: 10.1177/1099800419877442.

4. Baevskii R.M. Heart rate variability analysis: history and philosophy, theory and practice. Clinical informatics and telemedicine. 2004. Vol.1, No.1; 54-64 [in Russian].

5. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M. et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. Russian journal of cardiology. 2024; 29(11): 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.EDNWKIDLJ [in Russian].

6. Arshi B., Geurts S., Tilly M.J. et al. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic, diastolic function and incident heart failure in the general population. BMC Med. 2022; 20(1): 91. DOI: 10.1186/s12916-022-02273-9.

7. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. Front. Public Health. 2017; 28:5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.

8. Fleishman A.N., Korablina T.V., Petrovskii S.A. et al. Complex Structure and Nonlinear Behavior of Very Low Frequency Heart Rate Variability: Models of Analysis and Practical Applications. Proceedings of Higher Education Institutions. Applied Nonlinear Dynamics. 2014; Vol. 22, No. 1; 55-70. DOI: 10.18500/0869-6632-2014-22-1-55-70. [in Russian].

9. Shlyk N. I. Heart rate variability and methods for its determination in athletes during the training process: Method. Manual. Izhevsk: Udmurt University, 2022; 80 [in Russian].

10. Adamczak D.M., Oduah M.T., Kiebalo T. et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-a Concise Review. Curr. Cardiol. Rep. 2020; 22(9): 82. DOI: 10.1007/s11886-020-01349-3.

11. Grakova E.V., Kop'eva K.V., Gusakova A.M. et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in non-occlusive coronary atherosclerosis: clinical utility of heart rate variability assessment. Bulletin of Siberian Medicine. 2023; 22(2): 28–38. doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-28-38 [in Russian].

12. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. Cardiology. 2022; 62 (7): 44–53. doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n2058 [in Russian].

13. Shah S.J., Lam C.S.P., Svedlund S. et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. Eur. Heart J. 2018; 39(37): 3439−3450. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531.

14. Kop'eva K.V., Mal'tseva A.N., Mochula A.V. et al. The role of microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. Kazan Medical Journal. 2022; 103(6): 918−927. DOI: 10.17816/KMJ109034 [in Russian].

Для цитирования: *Игнатенко Г.А., Щукина Е.В., Сарбаш И.В. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма и фракции выброса левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 28-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-28-36*

To cite: *Ignatenko G.A., Shchukina E.V., Sarbash I.V. Relationship between heart rate variability and left ventricular ejection fraction in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 28-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-28-36*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-37-46

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Ю.А. Трусов, Ю.В. Щукин, А.А. Зинкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Выраженность атеросклеротического поражения коронарных сосудов, ассоциируется с ухудшением деформационных свойств миокарда, нарушениями микроциркуляции, а также с повышением воспалительных и профибротических биомаркеров.

Цель	Изучение связи между выраженностью коронарного атеросклероза с дисфункцией эндотелия и миокардиальным фиброзом у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ).
Материалы и методы	Включено 96 пациентов, госпитализированных в остром периоде ИМ, которым была выполнена коронароангиография (КАГ). Всем участникам проведены: эхокардиографическое исследование с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и глобальной продольной деформации (GLS), лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ), оценка уровня биомаркеров (СРБ, sST2, NTproBNP, VEGF).
Результаты	По результатам КАГ многососудистое поражение коронарных артерий выявлено у 58 (60,4%) пациентов, поражение ствола левой коронарной артерии (стЛКА) – у 20 (20,8%). Медиана баллов по шкале Syntax составила 26,8 (14,5; 38). Тяжесть коронарного атеросклероза ассоциировалась со снижением ФВ ЛЖ (R = –0,31, p = 0,002), GLS (R = –0,73, p < 0,001), амплитудно-частотных показателей микроциркуляции, объема регулирующих механизмов, коэффициента вариации (Kv) микрокровотока (R = –0,3, p = 0,003) и увеличением степени диастолической дисфункции ЛЖ (R = 0,31, p = 0,002) и показателя резерва капиллярного кровотока (R = 0,29, p = 0,005). Установлена прямая взаимосвязь тяжести коронарного атеросклероза с концентрациями СРБ (R = 0,32, p = 0,002), NT-proBNP (R = 0,71, p < 0,001) и sST2 (R = 0,77, p < 0,001) и обратная – с величиной СКФ (R = –0,21; p = 0,046). Выявлены обратные взаимосвязи между количеством пораженных коронарных артерий и величиной ФВ ЛЖ (R = –0,23; p = 0,027), Kv (R = –0,36, p < 0,001), амплитудой колебаний микрокровотока в нейрогенном диапазоне (R = –0,24, p = 0,019). При поражении стЛКА отмечались более низкие показатели ФВ ЛЖ (48,5% (41,0; 53,5) против 53,0% (47,0; 57,0) без поражения стЛКА; p = 0,03), амплитуд колебаний в нейрогенном (0,52 (0,49; 0,56) пф. ед. против 0,56 (0,53; 0,6) пф. ед., соответственно; p = 0,009) и миогенном диапазонах (0,4 (0,37; 0,47) пф. ед. против 0,49 (0,41; 0,55) пф. ед., соответственно; p = 0,01) и более высокие показатели резерва капиллярного кровотока (131,2% (126,2; 133,2) против 126,8% (124,2; 130,2), соответственно; p = 0,01).
Заключение	Результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи выраженности поражения коронарных артерий с изменениями гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, фибротическим ремоделированием миокарда и уровнями таких биомаркеров, как СРБ, NT-proBNP и sST2.

Ключевые слова Атеросклероз коронарных артерий • Эндотелиальная дисфункция • Ремоделирование • Воспаление • Инфаркт миокарда

Поступила в редакцию: *24.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.07.2025;* ***принята к печати:*** *29.07.2025*

Для корреспонденции: *Юрий Александрович Трусов, yu.a.trusov@samsmu.ru; адрес: ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099*

Corresponding author: *Yu. A. Trusov, yu.a.trusov@samsmu.ru, address: 89 Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099*

THE RELATIONSHIP OF INDICATORS OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND MYOCARDIAL FIBROSIS WITH THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WHO HAVE HAD A MYOCARDIAL INFARCTION

Yu.A. Trusov, Yu.V. Shchukin, A.A. Zinkina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 89 Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

• The severity of coronary atherosclerosis associated with a deterioration in the deformational properties of the myocardium, disturbances in microcirculation, as well as an increase in inflammatory and profibrotic biomarkers.

Aim	To study the relationship between the severity of coronary atherosclerosis, endothelial dysfunction and myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure who have had a myocardial infarction.
Methods	96 patients with chronic heart failure hospitalized in the acute period of myocardial infarction were included. All participants underwent: echocardiographic examination with assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain, laser doppler flowmetry, assessment of biomarker levels (CRP, sST2, NTproBNP, VEGF), coronary angiography.
Results	According to coronary angiography results, multivessel coronary artery disease was identified in 58 (60.4%) patients, and left main coronary artery (LMCA) involvement was found in 20 (20.8%). The severity of coronary atherosclerosis was associated with a decrease in LVEF ($R = –0.31$, $p = 0.002$), global longitudinal strain ($R = –0.73$, $p < 0.001$), amplitude-frequency parameters of microcirculation, volume of regulatory mechanisms, and coefficient of variation of microcirculation ($R = –0.3$, $p = 0.003$), as well as an increase in the degree of left ventricular diastolic dysfunction ($R = 0.31$, $p = 0.002$), capillary blood flow reserve ($R = 0.29$, $p = 0.005$), concentrations of CRP ($R = 0.32$, $p = 0.002$), NT-proBNP ($R = 0.71$, $p < 0.001$), and sST2 ($R = 0.77$, $p < 0.001$). Inverse relationships were identified between the number of affected coronary arteries and LVEF ($R = –0.23$; $p = 0.027$), coefficient of variation of microcirculation ($R = –0.36$, $p < 0.001$), and amplitude of microcirculation oscillations in the neurogenic range ($R = –0.24$, $p = 0.019$). Patients with LMCA stenosis had lower LVEF, amplitudes of oscillations in the neurogenic and myogenic ranges, as well as higher capillary blood flow reserve values.
Conclusion	The results of the study indicate a relationship between the severity of coronary atherosclerosis and changes in hemodynamics at the microcirculatory level, fibrotic remodeling of the myocardium, and concentrations of biomarkers such as CRP, NT-proBNP, and sST2.

Keywords	Coronary artery atherosclerosis • Endothelial dysfunction • Remodeling • Inflammation • Chronic heart failure

Received: *24.06.2025;* ***received in revised form:*** *22.07.2025;* ***accepted:*** *29.07.2025*

Список сокращений

АГ	–	артериальная гипертензия	ОХС	–	общий холестерин
ДД ЛЖ	–	диастолическая дисфункция левого желудочка	ПМ	–	показатель микроциркуляции
			РКК	–	резерв капиллярного кровотока
ИДП	–	индекс дыхательной пробы	СД	–	сахарный диабет
ИМ	–	инфаркт миокарда	СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
ИММ ЛЖ	–	индекс массы миокарда левого желудочка	СН	–	сердечная недостаточность
ИНЛС	–	индекс нарушения локальной сократимости	СРБ	–	С-реактивный белок
КАГ	–	коронароангиография	ТГ	–	триглицериды
ЛДФ	–	лазерная допплеровская флоуметрия	ФВ ЛЖ	–	фракция выброса левого желудочка
ЛПВП	–	липопротеины высокой плотности	ЧКВ	–	чрескожное коронарное вмешательство
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности	ЭД	–	эндотелиальная дисфункция

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на сегодняшний день является одной из наиболее частых причин инвалидизации и смерти во всем мире [1–2].

Патологической основой ИБС является атеросклероз, к основным факторам развития которого относят нарушения липидного обмена и иммунного ответа, повреждение эндотелиальных клеток сосудов и воспаление [3].

Все традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний – дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) – связаны с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), а окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ренин-ангиотензиновая ось и инсулинорезистентность играют важную роль в патогенезе нарушения функции эндотелия [4].

Патофизиология сердечной недостаточности (СН) включает в себя несколько механизмов, таких как активация нейрогормональных систем, оксидативный стресс, изменения кальциевого обмена, нарушения метаболизма и митохондриальной энергетики, дисфункция митохондрий и развитие прокоагулянтного и системного провоспалительного состояния, которые также участвуют в развитии ЭД [5–6].

Вклад системного и локального воспаления в патогенез ИБС и формирование сердечной недостаточности (СН) остается актуальной темой для изучения, равно как и биомаркеры, отражающие пути, которые опосредуют изменения клинического статуса и изменяют прогноз [7]. Одними из наиболее изученных, а также активно обсуждаемых являются:

• С-реактивный белок (СРБ) – относится к провоспалительным цитокинам острой фазы, появился как потенциальный предиктор риска неблагоприятных исходов у пациентов с СН [8];

• натрийуретические пептиды, включая N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) – считаются нейрогуморальными биомаркерами, хотя было показано, что воспаление является независимым триггером их высвобождения [9];

• растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, (sST2) – в последние годы признан маркером воспаления и фиброза, высвобождаемым в ответ на сосудистый застой, а также воспалительные и провоспалительные стимулы [10];

• семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) – управляют функциями стимулирования ангиогенеза и лимфопоэза, регулирования воспаления и липидного обмена, сопротивления оксидативному стрессу, что представляет потенциальную терапевтическую ценность для ИБС [11].

Несмотря на то, что методы оценки коронарной эпикардиальной и микрососудистой функции хорошо известны, их применение ограничено в клинической практике ввиду инвазивности и время- и ресурсозатратности. Периферическая поток-опосредованная вазодилатация представляет собой неинвазивную альтернативу, но технически сложна и требует более детального изучения и стандартизации [12]. В свете этого одним из перспективных методов оценки дисфункции эндотелия представляется метод лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ). Комплексный анализ ЛДФ-грамм дает возможность не только обнаруживать системные и/или органные нарушения в микроциркуляторном русле, но и отслеживать закономерности их патогенетических изменений, а также проводить качественную оценку выявленных нарушений гемомикроциркуляции [13–14].

В связи с этим **целью настоящей работы** явилось изучение связи между выраженностью коронарного атеросклероза с дисфункцией эндотелия и миокардиальным фиброзом у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ)

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включено 96 пациентов, госпитализированных в отделения кардиологии № 1 и № 2 Клиник Самарского государственного медицинского университета с ИМ, давностью не более 24 часов, и имеющих в анамнезе верифицированный диагноз ХСН.

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; диагноз ИМ с давностью развития клинической картины не более 24 часов; проведение коронароангиографии (КАГ) в госпитальный период.

Критерии не включения: декомпенсированный СД (стойкая гипергликемия более 10 ммоль/л натощак, уровень гликированного гемоглобина более 8%, метаболический ацидоз, кетонурия); рефрактерная АГ; аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе; гемодинамически значимые пороки сердца; кардиомиопатии различного генеза; отягощенный онкологический анамнез; наличие выраженной почечной (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI, менее 30 мл/мин/1,73м^2) и/или печеночной недостаточности, определяемой как повышение уровня печеночных трансаминаз более 5 верхних границ норм или верифицированный цирроз печени.

В рамках рутинной клинической практики проводился сбор анамнеза и физикальное обследование, оценка лабораторных (клинический и биохимический анализ крови, включая определение уровней кардиоспецифических ферментов и тропонина, липидограммы, высокочувствительный СРБ) и инструментальных данных (электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография с оцен-

кой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS)), а также результатов КАГ.

Всем пациентам при стабилизации клинического состояния однократно на третьи сутки госпитализации выполнено исследование уровней NT-proBNP («NT-proBNP» фирмы «Биомедика»), sST2 («Presage ST2 Assay» фирмы «Critical Diagnostics») и VEGF («Human VEGF-A ELISA Kit, Bender MedSystems GmbH»).

Также на третьи сутки госпитализации всем участникам исследования проведена ЛДФ для оценки показателей микроциркуляции (анализатор лазерной микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» производства ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва, 2010 г., номер регистрационного удостоверения ФСР 2010/07442 от 22.04.2010). Метод основан на анализе рассеяния движущимися эритроцитами света лазера, что позволяет оценивать объемные скорости кровотока и состояние микроциркуляции в различных тканях. В стандартном протоколе исследований определялись следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ); коэффициент вариации микрокровотока (Kv, %); нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляцией (Аэ, Ан и Ам (пф. ед.), соответственно); индекс дыхательной пробы (ИДП, %); резерв капиллярного кровотока при окклюзионной пробе (РКК, %); индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в кровотоке (Sm, усл. ед.); индекс удельного потребления кислорода в тканях (I, усл. ед.); показатель Херста (R/S); относительная энтропия (H0); корреляционная размерность фазового портрета (D2).

Согласно критериям включения КАГ была выполнена в 96 (100%) случаях (Ангиограф General Electric Innova 3100IQ). При оценке анатомии коронарных артерий при проведении КАГ выполнялся расчет количества баллов по шкале Syntax. Гемодинамически значимыми считались поражения коронарных артерий 70% и более, для ствола левой коронарной артерии (стЛКА) и передней нисходящей артерии – 50% и более.

Лечение пациентов проводилось согласно действовавшим клиническим рекомендациям [15–16]. Летальных исходов, а также развития осложнений (ранней постинфарктной стенокардии, рецидива ИМ, жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости) в госпитальном периоде зарегистрировано не было. Оценка всех показателей проводилась в период индексной госпитализации.

Статистический анализ проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Уровень значимости (p) 0,05 был принят критическим для дальнейшего анализа. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова для одной выборки. Ввиду отсутствия нормальности распределения в исследуемых группах для дальнейшего статистического анализа применялись непараметрические методы. Описательные статистики были представлены в виде абсолютной (n) и относительной (%) частот для качественных переменных, медианы (Me) с интерквартильным размахом (Q1; Q3) – для количественных переменных. Межгрупповые различия между двумя независимыми выборками оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Изучение ассоциаций между количественными переменными выполнялся с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R), сила связи оценивалась как слабая при $R < 0,3$, умеренная – при $0,3 \leq R < 0,7$, сильная – при $R \geq 0,7$.

Результаты

Возраст участников исследования составил 64,5 (57; 72,3) лет; преобладали лица мужского пола (67,7%). В анамнезе наиболее часто регистрировалась АГ (93,8%) и ХСН II ФК по NYHA (91,7%). 25 (26%) пациентов ранее перенесли ИМ, 7 (7,3%) – острое нарушение мозгового кровообращения. СД имели 18 (18,8%) участников исследования. В 59 (61,6%) случаях верифицирован Q-необразующий ИМ, в 45 (46,9%) случаях – ИМ передней локализации. Острая сердечная недостаточность по классификации Killip II–III развилась у 14 (14,6%) пациентов. В 58 (60,4%) случаях по результатам эхокардиографии определялась сохранная (Me (Q1; Q3) – 55,5% (53; 58)) ФВ ЛЖ, в 25 (26%) случаях – промежуточная (Me (Q1; Q3) – 46% (45; 48)) ФВ ЛЖ и в 13 (13,5%) случаях – низкая (Me (Q1; Q3) – 36% (33; 37)) ФВ ЛЖ.

Основные параметры эхокардиографического исследования и ЛДФ-грамм, а также лабораторные показатели участников представлены в табл. 1.

По результатам КАГ у 3 (5,2%) пациентов не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; у 11 (11,4%) определялось односсудистое поражение коронарного русла; у 24 (25%) – двухсосудистое поражение; у 58 (60,4%) – многососудистое поражение. Гемодинамически значимое поражение стЛКА имели 20 (20,8%) обследуемых. Медиана баллов по шкале Syntax составила 26,8 (14,5; 38).

В период госпитализации в 61 (63,5%) случае выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). На постгоспитальном этапе проведение АКШ рекомендовано 24 (25%) пациентам, ЧКВ – 34 (35,4%) участникам исследования. Консервативная тактика определена в 38 (39,6%) случаях, при этом в 19 (31,2%) – по результатам первичного ЧКВ.

При изучении ассоциации показателей эхокардиографиии с тяжестью атеросклеротического по-

Таблица 1. Инструментальные и лабораторные показатели в исследуемой когорте
Table 1. Instrumental and laboratory parameters in the study cohort

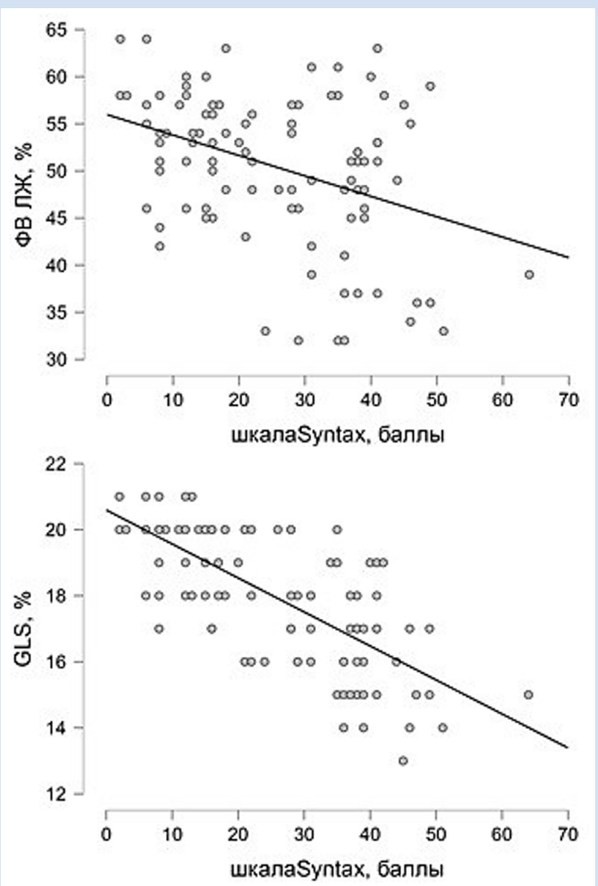
Показатель / Indicator	Me	Q1	Q3
ФВ ЛЖ / LVEF, %	51,5	46,0	57,0
GLS, %	18,2	16,5	19,9
ИММ, г/м^2 / MMI, g/m^2	102,0	86,0	117,0
ИНЛС / IILC	1,2	1,0	1,6
ПМ, пф. ед. / MCI, perf. un.	14,9	14,2	16,1
Kv, %	6,8	4,9	8,3
Аэ, пф. ед. / Ae, perf. un.	0,55	0,46	0,63
Ан, пф. ед. / An, perf. un.	0,56	0,52	0,60
Ам, пф. ед. / Am, perf. un.	0,47	0,39	0,54
ИДП / IRT, %	35,2	33,7	37,0
РКК / CBFR, %	127,7	124,3	131,3
Sm, усл. ед. / conv. un.	4,2	4,0	4,6
I, усл. ед. / conv. un.	32,6	30,4	35,5
R/S	0,44	0,37	0,50
H0	0,34	0,30	0,37
D2	1,41	1,31	1,50
Тропонин I, пг/мл / troponin I, pg/mL	705,6	130,1	2 338,5
Глюкоза, ммоль/л / glucose, mmol/L	6,13	5,4	8,1
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	5,1	4,6	5,6
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,2	1,0	1,4
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	3,2	2,6	3,4
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	1,4	1,2	1,6
СКФ, мл/мин/1,73м^2 / GFR, ml/mmin/1,73m^2	74,0	67,0	80,0
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	18,2	10,1	26,4
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL	578,7	173,8	1 309,1
sST2, нг/мл / ng/mL	35,5	27,0	46,6
VEGF, пг/мл / pg/mL	327,5	164,9	435,4

Примечание: *Ам – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с миогенной регуляцией микрососудов; Ан – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с нейрогенной регуляцией микрососудов; Аэ – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с эндотелиальной регуляцией микрососудов; ИДП – индекс дыхательной пробы; ИММ – индекс массы миокарда; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ПМ – показатель микроциркуляции; РКК – резерв капиллярного кровотока; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; D2 – корреляционная размерность фазового портрета; GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка; H0 – относительная энтропия; I – индекс удельного потребления кислорода в ткани; Kv – коэффициент вариации микрокровотока; NTproBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; R/S – показатель Херста; Sm – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; sST2 – растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.*

Note: *Ae – amplitude of microblood flow oscillations in the endothelial range; Am – amplitude of microblood flow oscillations in the myogenic range; An – amplitude of microblood flow oscillations in the neurogenic range; CBFR – capillary blood flow reserve; CRP – C-reactive protein; D2 – correlation dimension of the phase portrait; GFR – glomerular filtration rate; GLS – global longitudinal strain; H0 – relative entropy; HDL – high-density lipoproteins; I – index of specific oxygen consumption in tissues; IILC – index of impaired local contractility; IRT – index of the respiratory test; LDL – low-density lipoproteins; LVEF – left ventricular ejection fraction; MCI – microcirculation index; MMI – myocardial mass index; NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; R/S – Hurst index; Sm – index of relative perfusion oxygen saturation in the bloodstream; sST2 – soluble suppression of tumorigenesis-2; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; VEGF – vascular endothelial growth factor.*

ражения коронарных артерий, оцененной по шкале Syntax, установлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи последней с ФВ ЛЖ (R = – 0,31, p = 0,002) и показателем GLS (R = –0,73, p < 0,001) (*рисунок*), а также положительные – с величиной ИНЛС (R = 0,31, p = 0,002) и типом (степенью) диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) (R = 0,31, p = 0,002).

Исследование взаимосвязи показателей ЛДФ-грамм с тяжестью поражения коронарного русла показало, что оценка по шкале Syntax имела статистически значимую отрицательную корреляционную связь с такими параметрами, как Kv (R = – 0,3, p = 0,003), Аэ (R = – 0,29, p = 0,004), Ан (R = – 0,27, p = 0,008), Ам (R = – 0,27, p = 0,009), R/S (R = – 0,2, p = 0,045) и D2 (R = – 0,2, p = 0,045). Положительная связь имела место с показателем РКК (R = 0,29,



Взаимосвязь тяжести коронарного атеросклероза с величиной ФВ ЛЖ и GLS

Примечание: *диаграммы рассеяния визуализируют взаимосвязь между двумя числовыми переменными, отображая каждую пару значений в виде точки на графике. Если для нескольких случаев значения одной или обеих переменных совпадают, то на диаграмме рассеяния будет отображена только одна точка, соответствующая этим случаям. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка.*

Relationship of severity of coronary atherosclerosis with LVEF and GLS

Note: *scatter plots are used to visualize the relationship between two numerical variables by showing each pair of values as a point on the graph. If the values for one or both variables are the same for multiple cases, only one point representing these cases will appear on the scatter plot. GLS – global longitudinal strain; LVEF – left ventricular ejection fraction.*

p = 0,005). При этом не было выявлено статистически значимых ассоциаций между оценкой по шкале Syntax и значениями ПМ, ИДП, Sm, I и H0 (p > 0,05 во всех случаях).

Также установлена прямая взаимосвязь тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла с концентрациями СРБ (R = 0,32, p = 0,002), NT-proBNP (R = 0,71, p < 0,001) и sST2 (R = 0,77, p < 0,001) и обратная – с величиной СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI (R = – 0,21; p = 0,046). Статистически значимой ассоциации оценки по шкале Syntax с уровнем гликемии, показателями липидограммы и концентрацией VEGF установлено не было.

В ходе проведенного анализа выявлены обратные статистически значимые взаимосвязи между количеством пораженных коронарных артерий и величиной ФВ ЛЖ (R = – 0,23; p = 0,027), Kv (R = – 0,36, p < 0,001) и Ан (R = – 0,24, p = 0,019). Однако не было выявлено каких-либо ассоциаций между количеством пораженных коронарных артерий и такими показателями, как GLS, ИММ, ИНЛС, ПМ, Аэ, Ам, Sm, I, ИДП, РКК, H0 и D2, хотя была отмечена тенденция к наличию отрицательной связи с R/S (R = – 0,19, p = 0,07).

Также в исследовании не было установлено статистически значимой ассоциации количества пораженных коронарных артерий с концентрациями исследуемых биомаркеров – СРБ, NT-porBNP, sST2 и VEGF, а также уровнем гликемии, СКФ и показателями липидограммы за исключением ТГ (R = – 0,20; p = 0,048).

При проведении сравнительного анализа показателей функции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с наличием и отсутствием гемодинамически значимого стеноза стЛКА (табл. 2) нами установлено, что пациенты со стволовым поражением имели статистически значимо меньшие показатели ФВ ЛЖ (48,5% (41,0; 53,5) против 53,0% (47,0; 57,0) без поражения стЛКА; p = 0,03), Ан (0,52 (0,49; 0,56) пф. ед. против 0,56 (0,53; 0,6) пф. ед., соответственно; p = 0,009) и Ам (0,4 (0,37; 0,47) пф. ед. против 0,49 (0,41; 0,55) пф. ед., соответственно; p = 0,01) и статистически значимо более высокий РКК (131,2% (126,2; 133,2) против 126,8% (124,2; 130,2), соответственно; p = 0,01). Уровни исследуемых биомаркеров у пациентов с наличием и отсутствием поражения стЛКА не различались.

Таблица 2. Показатели функции эндотелия и миокардиального фиброза в зависимости от наличия поражения стЛКА
Table 2. Indicators of endothelial function and myocardial fibrosis depending on the presence of damage to the trunk of the LCA

Показатель / Indicator	Нет поражения стЛКА / Without LMCA stenosis (n = 76)	Имеется поражение стЛКА / LMCA stenosis (n = 20)	p
ФВ ЛЖ / LVEF, %	53,0 (47,0; 57,0)	48,5 (41,0; 53,5)	0,03
GLS, %	18,2 (16,55; 20)	18 (16; 19,8)	0,639
ИММ, г/м² / MMI, g/m²	100,0 (85,0; 113,5)	104,5 (96,5; 122,5)	0,269
ИНЛС / IILC	1,2 (1,0; 1,5)	1,4 (1,1; 2,1)	0,089
ПМ, пф. ед. / MCI, perf. un.	14,9 (14,2; 16,1)	15 (13,9; 16,1)	0,701
Kv, %	6,8 (4,9; 8)	6,5 (5; 8,6)	0,681
Аэ, пф. ед. / Ae, perf. un.	0,55 (0,47; 0,63)	0,53 (0,46; 0,6)	0,675
Ан, пф. ед. / An, perf. un.	0,56 (0,53; 0,6)	0,52 (0,49; 0,56)	0,009
Ам, пф. ед. / Am, perf. un.	0,49 (0,41; 0,55)	0,4 (0,37; 0,47)	0,01
ИДП / IRT, %	35,2 (33,6; 37,1)	35,2 (34,1; 35,8)	0,829
РКК / CBFR, %	126,8 (124,2; 130,2)	131,2 (126,2; 133,2)	0,01
Sm, усл. ед. / conv. un.	4,3 (4; 4,6)	4,1 (3,9; 4,5)	0,334
I, усл. ед. / conv. un.	32,4 (30,5; 35,6)	33 (30,3; 34,7)	0,711
R/S	0,45 (0,38; 0,5)	0,41 (0,32; 0,48)	0,141
H0	0,34 (0,30; 0,37)	0,34 (0,31; 0,37)	0,697
D2	1,42 (1,34; 1,5)	1,37 (1,25; 1,48)	0,269
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	18,2 (9,9; 26,4)	18,4 (13,8; 25,8)	0,591
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL	578,7 (169,5; 1339,7)	578 (183; 802,9)	0,95
sST2, нг/мл / ng/mL	35,5 (26,1; 45)	35 (27,2; 54,5)	0,688
VEGF, пг/мл / pg/mL	330,3 (153,8; 433,4)	298,8 (237,7; 436,5)	0,715

Примечание: *описательные статистики представлены для количественных переменных в виде медианы (Q1; Q3). Для сравнения двух групп применялся U-тест Манна–Уитни. Ам – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с миогенной регуляцией микрососудов; Ан – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с нейрогенной регуляцией микрососудов; Аэ – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с эндотелиальной регуляцией микрососудов; ИДП – индекс дыхательной пробы; ИММ – индекс массы миокарда; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ПМ – показатель микроциркуляции; РКК – резерв капиллярного кровотока; СРБ – С-реактивный белок; стЛКА – ствол левой коронарной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; D2 – корреляционная размерность фазового портрета; GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка; H0 – относительная энтропия; I – индекс удельного потребления кислорода в ткани; Kv – коэффициент вариации микрокровотока; NTproBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; R/S – показатель Херста; Sm – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; sST2 – растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.*
Note: *descriptive statistics are presented for quantitative variables as the Median (Q1; Q3). The Mann–Whitney U-test was used to compare the two groups. Ae – amplitude of microblood flow oscillations in the endothelial range; Am – amplitude of microblood flow oscillations in the myogenic range; An – amplitude of microblood flow oscillations in the neurogenic range; CBFR – capillary blood flow reserve; CRP – C-reactive protein; D2 – correlation dimension of the phase portrait; GLS – global longitudinal strain; H0 – relative entropy; I – index of specific oxygen consumption in tissues; IILC – index of impaired local contractility; IRT – index of the respiratory test; LMCA – left main coronary artery; LVEF – left ventricular ejection fraction; MCI – microcirculation index; MMI – myocardial mass index; NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; R/S – Hurst index; Sm – index of relative perfusion oxygen saturation in the bloodstream; sST2 – soluble suppression of tumorigenesis-2; VEGF – vascular endothelial growth factor.*

Обсуждение

Несмотря на то, что ФВ ЛЖ является весьма ценным показателем для терапевтического сопровождения пациентов с ИМ и СН, в ряде случаев ее информативность ограничена и не отражает тяжесть клинического состояния, в частности при прогрессировании атеросклеротического процесса.

Функция эндотелия является интегрированным показателем всех атерогенных и атеропротектив-

ных факторов, присутствующих у человека, включая нетрадиционные и ранее неизвестные факторы, и имеет дополнительную прогностическую ценность в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с традиционными факторами риска [17].

Настоящее исследование продемонстрировало наличие обратной ассоциации между тяжестью коронарного атеросклероза, выраженной в баллах по шкале Syntax и ФВ ЛЖ ($R = -0,31$, $p = 0,002$), а также GLS ($R = -0,73$, $p < 0,001$). Интересен тот факт, что GLS демонстрирует более сильную связь с выраженностью атеросклеротического процесса. Эти данные согласуются с результатами, полученными Фозиловым Х.Г. с соавторами в исследовании, оценивавшим деформационные свойства миокарда ЛЖ у пациентов с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза. Авторами установлено, что у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (более 32 баллов по шкале Syntax) определялись статистически значимо более низкие показатели GLS и ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами промежуточного и низкого риска, при этом коэффициент корреляции для GLS составил 0,63 [18].

Кроме того, настоящее исследование продемонстрировало прямую ассоциацию тяжести коронарного атеросклероза со степенью (тяжестью) ДД ЛЖ ($R = 0,31$; $p = 0,002$). Аналогичные результаты были получены Хомяковой Д.А. с соавторами. В ходе проведенного ими исследования было установлено, что тяжесть ДД ЛЖ зависела от выраженности поражения коронарного русла, при этом после проведения реваскуляризации инфаркт-связанной артерии у пациентов с многососудистым поражением в годовом периоде наблюдения более тяжелая степень ДД ЛЖ сохранялась дольше по сравнению с пациентами с односсудистым поражением [19].

ЭД присутствует на всех стадиях ИБС, способствуя прогрессированию атеросклероза и развитию острых коронарных событий [20]. Установлено, что периферическая микрососудистая ЭД коррелирует с эндотелиальной функцией в коронарных микрососудах, что подтверждает глобальность ЭД как патологического состояния [21]. Так, Selthofer-Relatić K. с соавторами представили клинический случай пациента с микровакулярной ИБС. В последующем заболевание трансформировалось в хронический коронарный синдром, при этом по результатам ЛДФ были выявлены нарушения микроциркуляторной функции в сосудах кожи. В связи с чем авторы акцентировали внимание на необходимости более глубокого понимания патофизиологии, а также потребности в биомаркерах и более простых в использовании диагностических инструментах для выявления заболеваний микрососудов, включая коронарные артерии [22].

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что при нарастании выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с ИМ наблюдается уменьшение изменчивости кровотока в микроциркуляторном русле, снижение амплитудно-частотных показателей колебаний перфузии и ограничении объемов их регуляторных механизмов. Повышение РКК при выраженном атеросклерозе коронарных артерий, возможно, носит компенсаторный характер вследствие хронической ишемии, в т.ч. на микроциркуляторном уровне, однако этот факт требует более детального изучения.

Известно, что sST2, являясь членом семейства рецепторов интерлейкина-1, участвует в воспалительных и фибротических процессах, которые способствуют прогрессированию атеросклероза и СН [23]. Так, в ходе нашей работы была продемонстрирована прямая связь между выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале Syntax и уровнями sST2 ($R = 0,77$, $p < 0,001$) и NTproBNP ($R = 0,71$, $p < 0,001$). В свою очередь, Miura-Takahashi et al. показали, что повышенные значения sST2 ассоциируются с развитием коронарного атеросклероза (стеноз коронарной артерии 50% или более) у пациентов с АГ [24]. Также установлено, что ЭД не только отражает неблагоприятное течение заболевания, но и имеет предиктивную ценность после перенесенного острого коронарного синдрома [25]. В ряде исследований была обнаружена сильная связь между оцененной ЭД и повышенным риском рестеноза стента после первичного ЧКВ [26], а также с повышенным риском развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение 14 месяцев у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, особенно при наличии СД [27].

Выводы

1. У пациентов с ИМ выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцененная по шкале Syntax, ассоциируется с ухудшением деформационных свойств и диастолической функции миокарда ЛЖ, а также с повышением уровней СРБ, NTproBNP и sST2.

2. Степень коронарного атеросклероза, а также количество вовлеченных коронарных артерий и поражение стЛКА ассоциируются с уменьшением изменчивости кровотока в микроциркуляторном русле, снижением амплитудно-частотных показателей колебаний перфузии и ограничении объемов регуляторных механизмов гемомикроциркуляции.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи выраженности поражения коронарных артерий с изменениями гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, фибротическим ремоделированием миокарда и

уровнями таких биомаркеров, как СРБ, NT-proBNP и sST2. Однако проведение дальнейших исследований позволит определить, сможет ли интеграция оценки эндотелиальной функции с различными биомаркерами и эпигенетическими данными пациента улучшить стратификацию пациентов для дифференциальной диагностики, прогрессирования заболевания и ответа на проводимую терапию.

Конфликт интересов

Ю.А. Трусов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Щукин заявляет об от-сутствии конфликта интересов. А.А. Зинкина заявляет об отсутствии конфликта интере-сов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Трусов Юрий Александрович, врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6407-3880

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0387-8356

Зинкина Анна Алексеевна, врач-кардиолог отделения кардиологии Клиник федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0416-0266

Author Information Form

Trusov Yuri A., Cardiologist, Assistant Professor at the Department of Propaedeutic Therapy with a course in Cardiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6407-3880

Shchukin Yuri V., MD, Honored Worker of Higher Education of the Russian Federation, Professor of Propaedeutic Therapy with a course in Cardiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0387-8356

Zinkina Anna A., Cardiologist at the Department of Cardiology of the Clinics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0416-0266

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вайсман Д.Ш., Енина Е.Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структу-ры. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):3975. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3975
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Dis-ease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus. Published online July 23, 2020. doi:10.7759/cureus.9349
3. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430
4. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. Au-toimmunity Reviews. 2010;9(12):830-834. doi:10.1016/j.autrev.2010.07.016
5. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. Cell Tissue Res. 2022;387(3):391-398. doi:10.1007/s00441-021- 03471-2
6. Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, et al. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. IJMS. 2023;24(5):4321. doi:10.3390/ijms24054321
7. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(11):1324-1340. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014
8. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure in Elderly Subjects Without Prior Myocardial Infarction: The Framingham Heart Study. Circulation. 2003;107(11):1486-1491. doi:10.1161/01.CIR.0000057810.48709.F6
9. Fish-Trotter H, Ferguson JF, Patel N, et al.

Inflammation and Circulating Natriuretic Pep-tide Levels. Circ: Heart Failure. 2020;13(7):e006570. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006570

10. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(17):2193-2203. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1039

11. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(2):455-467.

12. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Athero-sclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiol-ogy and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovascular Research. 2021;117(1):29-42. doi:10.1093/cvr/cvaa085

13. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):5-22. https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

14. Hellmann M, Roustit M, Cracowski JL. Skin microvascular endothelial function as a bi-omarker in cardiovascular diseases? Pharmacological Reports. 2015;67(4):803-810. doi:10.1016/j.pharep.2015.05.008

15. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А. и др. Острый коронарный син-дром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449

16. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъ-емом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103

17. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assess-ment, prognosis, and treatment. Coron Artery Dis. 2014;25(8):713-724. doi:10.1097/MCA.0000000000000178

18. Фозилов Х.Г., Шек А.Б., Бекметова Ф.М., Алиева Р.Б., Мухамедова М.Г., Муллаба-ева Г.У. и др. Особенности деформационных свойств левого желудочка у больных с пора-жением коронарных артерий. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал име-ни академика Б.В. Петровского. 2021; 9(3):118-124. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-3-118-124

19. Хомякова Д.А., Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н. Особенности диастолической функ-ции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда без зубца Q после чрескожного вмешательства. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017;9(2):44-50

20. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endo-thelial dysfunction over the course of coronary artery disease. European Heart Journal. 2013;34(41):3175-3181. doi:10.1093/eurheartj/eht351

21. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hy-peremia. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(11):2137-2141. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.062

22. Selthofer-Relatić K, Stupin M, Drenjančević I, Bošnjak I. From Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) to Chronic Coronary Syndrome: Clinical Diagnostic Use of Laser Doppler Flowmetry in Coronary Microvascular Dysfunction. Am J Case Rep. 2020;21. doi:10.12659/AJCR.924984

23. Zhang J, Chen Z, Ma M, He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical bi-omarkers and treatment guidance. Front Cardiovasc Med. 2022;9:924461. doi:10.3389/fcvm.2022.924461

24. Miura-Takahashi E, Tsudome R, Suematsu Y, et al. An elevated level of soluble suppres-sion of tumorigenicity 2, but not galectin-3, is associated with the presence of coronary artery disease in hypertensive patients. Hypertens Res. 2025;48(2):650-661. doi:10.1038/s41440- 024- 01934-x

25. Hbaieb MA, Charfeddine S, Driss T, et al. Endothelial Dysfunction in Acute Myocardial Infarction: A Complex Association With Sleep Health, Traditional Cardiovascular Risk Factors and Prognostic Markers. Clinical Cardiology. 2025;48(1):e70080. doi:10.1002/clc.70080

26. Patti G, Pasceri V, Melfi R, et al. Impaired Flow-Mediated Dilation and Risk of Resteno-sis in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. Circulation. 2005;111(1):70-75. doi:10.1161/01.CIR.0000151308.06673.D2

27. Guazzi M, Reina G, Gripari P, Tumminello G, Vicenzi M, Arena R. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. International Journal of Cardiology. 2009;132(1):45-50. doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.036

REFERENCES

1. Vaisman D.Sh., Enina E.N. Coronary artery disease mortality rates in the Russian Federa-tion and a number of regions: dynamics and structure specifics. Cardiovascular Therapy and Pre-vention. 2024;23(7):3975 (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3975

2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Dis-ease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus. Published online July 23, 2020. doi:10.7759/cureus.9349

3. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430

4. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. Au-toimmunity Reviews. 2010;9(12):830-834. doi:10.1016/j.autrev.2010.07.016

5. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. Cell Tissue Res. 2022;387(3):391-398. doi:10.1007/s00441-021- 03471-2

6. Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, et al. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. IJMS. 2023;24(5):4321. doi:10.3390/ijms24054321

7. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(11):1324-1340. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014

8. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure in Elderly Subjects Without Prior Myocardial Infarction: The Framingham Heart Study. Circulation. 2003;107(11):1486-1491. doi:10.1161/01.CIR.0000057810.48709.F6

9. Fish-Trotter H, Ferguson JF, Patel N, et al. Inflammation and Circulating Natriuretic Pep-tide Levels. Circ: Heart Failure. 2020;13(7):e006570. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006570

10. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(17):2193-2203. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1039

11. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(2):455-467.

12. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, et al.

Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Athero-sclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiol-ogy and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovascular Research. 2021;117(1):29-42. doi:10.1093/cvr/cvaa085

13. Sagaidachnyi A.A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):5-22 (In Russ.). https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

14. Hellmann M, Roustit M, Cracowski JL. Skin microvascular endothelial function as a bi-omarker in cardiovascular diseases? Pharmacological Reports. 2015;67(4):803-810. doi:10.1016/j.pharep.2015.05.008

15. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., et al. 2020 Clinical practice guide-lines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449

16. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103

17. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assess-ment, prognosis, and treatment. Coron Artery Dis. 2014;25(8):713-724. doi:10.1097/MCA.0000000000000178

18. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Fozilov KhG, Shek AB, et al. Features of left ventricular deformation properties in patients with coronary arteries. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal. 2021;9(3):118-124 (In Russ.). doi:10.33029/2308-1198-2021-9-3-118-124

19. Khomyakova D.A., Sayganov S.A., Grishkin Y.N. Features of left ventricle diastolic func-tion in patients with non q-wave myocardial infarction after percutaneous intervention // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2017; 9(2):44-50 (In Russ.)

20. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endo-thelial dysfunction over the course of coronary artery disease. European Heart Journal. 2013;34(41):3175-3181. doi:10.1093/eurheartj/eht351

21. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hy-peremia. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(11):2137-2141. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.062

22. Selthofer-Relatić K, Stupin M, Drenjančević I, Bošnjak I. From Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) to Chronic Coronary Syndrome: Clinical Diagnostic Use of Laser Doppler Flowmetry in Coronary Microvascular Dysfunction. Am J Case Rep. 2020;21. doi:10.12659/AJCR.924984

23. Zhang J, Chen Z, Ma M, He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical bi-omarkers and treatment guidance. Front Cardiovasc Med. 2022;9:924461. doi:10.3389/fcvm.2022.924461

24. Miura-Takahashi E, Tsudome R, Suematsu Y, et al. An elevated level of soluble suppres-sion of tumorigenicity 2, but not galectin-3, is associated with the presence of coronary artery disease in hypertensive patients. Hypertens Res. 2025;48(2):650-661. doi:10.1038/s41440- 024- 01934-x

25. Hbaieb MA, Charfeddine S, Driss T, et al. Endothelial Dysfunction in Acute Myocardial Infarction: A Complex Association With Sleep Health, Traditional Cardiovascular Risk Factors and Prognostic Markers. Clinical Cardiology. 2025;48(1):e70080. doi:10.1002/clc.70080

26. Patti G, Pasceri V, Melfi R, et al. Impaired Flow-Mediated Dilation and Risk of Resteno-sis in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. Circulation. 2005;111(1):70-75. doi:10.1161/01.CIR.0000151308.06673.D2

27. Guazzi M, Reina G, Gripari P, Tumminello G, Vicenzi M, Arena R. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. International Journal of Cardiology. 2009;132(1):45-50. doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.036

Для цитирования: *Трусов Ю.А., Щукин Ю.В., Зинкина А.А. Связь показателей функции эндотелия и миокардиального фиброза с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с острым инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 37-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-37-46*

To cite: *Trusov Yu.A., Shchukin Yu.V., Zinkina A.A. The relationship of indicators of endothelial function and myocardial fibrosis with the severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic heart failure who have had a myocardial infarction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 37-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-37-46*

УДК 612.59:612.15
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-47-57

ВЛИЯНИЕ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ НА СКОРОСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОРТИКО-ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У КРЫС

Н.Н. Мельникова, О.П. Горшкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, наб. Макарова, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

Основные положения

• Скорость кортико-церебрального кровотока при общей прогрессирующей гипотермии организма, измеряемая с помощью ультразвуковой допплерографии у анестезированных крыс, изменяется нелинейно.

• Начало охлаждения организма (снижение ректальной температуры до 35 °C) характеризуется повышением пиковой систолической скорости кровотока, средней скорости за сердечный цикл и конечной диастолической скорости, при этом индекс STI показывает тенденцию к увеличению, что в совокупности увеличивает риск нарушений мозговой гемодинамики.

• Легкая стадия гипотермии (ректальная температура 32–35 °C) при стабильной пиковой систолической и средней за сердечный цикл скоростях кровотока и уменьшением индекса резистентности RI и индекса пульсации PI представляется наиболее предпочтительной с точки зрения использовании в клинической практике.

• Самое значительное снижение показателей скорости кортико-церебрального кровотока происходит при тяжелой и глубокой степенях гипотермии.

Цель	Определение и анализ величин линейных скоростей и индексов кровотока коры и подкорковых структур полушарий головного мозга крыс при иммерсионной гипотермии методом ультразвуковой допплерографии.
Материалы и методы	Наркотизированным (уретан, в/б, 1 000 мг/кг) крысам линии Wistar массой 300–320 г (n = 11) проводилась трепанация черепа и удаление твердой мозговой оболочки. Во время охлаждения животных в воде с добавлением льда (температура смеси порядка 10 °C) измеряли скоростные показатели церебрального кровотока методом ультразвуковой допплерографии и непрерывно регистрировали параметры среднего артериального давления, частоты дыхания и частоты сердечных сокращений. Крыс охлаждали до ректальной температуры 17 °C за ~80 мин со средней скоростью охлаждения 0,25 °C/мин.
Результаты	Было обнаружено разнонаправленное изменение скоростных показателей мозгового кровотока. В начале охлаждения происходит усиление перфузии лобной и затылочной областей полушарий головного мозга за счет повышения пиковой систолической (на 15%, p = 0,005) и средней за сердечный цикл (на 41,5%, p = 0,001) скоростей кровотока. При легкой и умеренной гипотермии повышенная перфузия сохраняется за счет поддержания высокой пиковой систолической скорости в теменной области мозга. На стадии тяжелой и глубокой гипотермии организма происходит значительное понижение церебрального кровоснабжения, на что указывает уменьшение значений пиковых и средней за сердечный цикл скоростей кровотока, происходящее во всех исследуемых областях.
Заключение	На различных этапах прогрессирующей иммерсионной гипотермии у крыс отмечаются изменения скоростных параметров кортико-церебрального кровотока, которые носят нелинейный характер: на начальном этапе охлаждения скорость кровотока увеличивается, а при дальнейшем охлаждении наблюдается ее уменьшение.

Ключевые слова	Скорость мозгового кровотока • Гипотермия • Ультразвуковая допплерография • Крысы

Поступила в редакцию: *16.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *12.06.2025;* ***принята к печати:*** *04.07.2025*

Для корреспонденции: *Надежда Николаевна Мельникова, melnn@mail.ru, адрес: наб. Макарова, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034*

Corresponding author: *Yu. A. Trusov, yu.a.trusov@samsmu.ru, address: 89 Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099*

EFFECT OF IMMERSION HYPOTHERMIA ON VELOCITY INDICATORS OF CORTICO-CEREBRAL BLOOD FLOW IN RATS

N.N. Melnikova, O.P. Gorshkova

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 6, Makarov Qy., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Highlights

• The velocity of cortico-cerebral blood flow during general progressive hypothermia of the body, measured by ultrasound Dopplerography in anesthetized rats, changes nonlinearly.

• The beginning of body cooling (reduction of rectal temperature to 35 °C) is characterized by an increase in peak systolic velocity, mean velocity per cardiac cycle and end diastolic velocity, while the STI index shows a tendency to increase, which together increases the risk of cerebral hemodynamic disorders.

• A mild stage of hypothermia (rectal temperature 32–35 °C) with stable peak systolic and mean per cardiac cycle velocities and a decrease in the resistance index RI and pulsatility index PI seems to be the most preferable in terms of use in clinical practice.

• The most significant decrease in the velocity of cortico-cerebral blood flow occurs during severe and deep hypothermia.

Aim	Determination and analysis of linear velocities and indices of blood flow in the cortex and subcortical structures of the cerebral hemispheres during immersion hypothermia of rats using Doppler ultrasound.
Methods	Anesthetized (urethane, intraperitoneal, 1 000 mg/kg) Wistar rats weighing 300–320 g (n = 11) underwent craniotomy and removal of the dura mater. While the animals were cooling in water with the addition of ice (the temperature of the mixture was about 10 °C), using Doppler ultrasound the velocity indicators of cerebral blood flow were measured, and the parameters of mean arterial pressure, respiratory rate and heart rate were continuously recorded. Rats were cooled to a rectal temperature of 17 °C in ~80 min with an average cooling rate of 0.25 °C/min.
Results	Multidirectional changes in cerebral blood flow velocity parameters were detected. At the beginning of cooling, the perfusion of the frontal and occipital areas of the cerebral hemispheres increases due to an increase in peak systolic velocity (by 15%, p = 0,005) and mean velocity per cardiac cycle (by 41,5%, p = 0,001). In mild to moderate hypothermia, increased perfusion is maintained by maintaining a high peak systolic velocity in the parietal area. At the stages of severe and deep hypothermia of the body, there is a significant decrease in cerebral blood supply, as indicated by a decrease in the values of peak systolic and mean velocity per cardiac cycle, occurring in all studied areas.
Conclusion	At various stages of progressive immersion hypothermia in rats, changes in the velocity indicators of cortico-cerebral blood flow are observed, which are nonlinear: at the initial stage of cooling, the blood flow velocity increases, and with further cooling its decrease is observed.

Keywords	Cerebral blood flow velocity • Hypothermia • Doppler ultrasound • Rats

Received: *16.05.2025;* ***received in revised form:*** *12.06.2025;* ***accepted:*** *04.07.2025*

Список сокращений

САД – среднее артериальное давление
Тр – ректальная температура
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений

Введение

Воздействие общей гипотермии на организм, как непреднамеренное, вызванное снижением температуры окружающей среды, так и индуцированное, используемое в качестве нейропротекции в неврологии и кардиохирургии, вызывает ряд адаптационно-компенсаторных реакций. Первоначальные изменения включают тахикардию, увеличение сердечного выброса, тахипноэ, холодовую дрожь, возможна гипертензия. При понижении температуры тела наблюдается прогрессирующая брадикардия, снижение сердечного выброса и артериально-

го давления, предсердные и желудочковые дизритмии, замедление дыхания вплоть до его остановки. Симптоматика и клинические проявления этих реакций зависят от степени охлаждения организма. В настоящее время [1] гипотермия классифицируется в зависимости от ректальной температуры (Тр) на легкую (32–35 °С), умеренную (28–32 °С), тяжелую (20–28 °С) и глубокую (< 20 °С).

Многие экспериментальные исследования подтверждают, что гипотермия обеспечивает защиту от ишемической и неишемической гипоксии мозга, черепно-мозговой травмы, повреждений после реанимации при остановке сердца и других неврологических нарушениях [2–4]. Нейропротекторные механизмы гипотермии при различных заболеваниях явно многофакторны и до конца не изучены, обычно их объясняют снижением скорости метаболизма, снижением критического порога доставки кислорода, изменением скоростных параметров кровотока, уменьшением свободных радикалов и воспалительных медиаторов, а также ингибированием эксайтотоксичности и апоптоза [5]. Несмотря на большое число работ по изучению терапевтической гипотермии как перспективного метода нейропротекции [6], влияние гипотермии на церебральный кровоток изучено недостаточно.

В литературе приводятся немногочисленные и довольно противоречивые данные, касающиеся влияния гипотермии на скорость церебрального кровотока. Более того, и выбор метода гипотермического воздействия, и глубина гипотермии, и вид экспериментальных животных в разных исследованиях разнятся. С одной стороны, в некоторых исследованиях отмечается усиление мозгового кровотока при легкой гипотермии и возвращение его к исходным показателям при умеренной гипотермии. [7, 8], с другой стороны, существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении мозгового кровотока при легкой гипотермии [9, 10]. Использование индуцированной гипотермии в клинике после гипоксически-ишемических повреждений способствует восстановлению церебрального кровотока [5] и приводит к восстановлению электрической активности мозга и улучшению неврологических показателей.

Методика ультразвуковой допплерографии для измерения мозгового кровотока нашла широкое применение в настоящее время [11] при использовании терапевтической гипотермии у детей во время сердечно-легочной реанимации. Этот метод исследует скорость и пульсацию мозгового кровотока, позволяя проанализировать состояние церебральной гемодинамики в режиме реального времени [12]. Изменения средних скоростей кровотока в магистральных мозговых артериях, визуализируемые с помощью ультразвуковой допплерографии, в значительной степени отражают изменения мозгового кровотока при различных патологиях и после восстановления кровообращения.

В доступной литературе мы не смогли обнаружить исследований скорости мозгового кровотока с помощью ультразвуковой допплерографии при постепенном общем охлаждении организма. Необходимость дальнейших исследований состояния церебрального кровообращения на разных стадиях охлаждения обусловлена важностью понимания значения и ограничений в использовании гипотермии в клинике при хирургических вмешательствах с гипотермической нейропротекцией, в том числе, для выявления температурной границы критического снижения церебрального кровотока.

Цель исследования – изучение состояния церебрального кровотока у охлаждаемых крыс методом ультразвуковой допплерографии. В задачи исследования входило измерение и анализ величин линейных скоростей и индексов кровотока коры и подкорковых структур полушарий головного мозга крыс при различных степенях гипотермии.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 300–320 г (n = 11) из биоколлекции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (Протокол № 12/19 от 19.12.2022 г).

В ходе хирургического воздействия у наркотизированных крыс (уретан, в/б, 1 000 мг/кг) в теменной области черепа делали трепанационное отверстие (5 мм вперед / 9 мм назад от брегмы и +/– 4 мм от сагиттального шва) твердая мозговая оболочка в пределах которого удалялась, тем самым открывая поле для дальнейшего исследования. Для прямого измерения артериального давления проводили катетеризацию левой бедренной артерии. Во время операций у крыс ректальная температура (Тр) 37–38 °С поддерживалась с помощью электрической грелки.

Непрерывная регистрация параметров среднего артериального давления (САД), частоты дыхания (ЧД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) производилась с помощью АЦП E-154 (L-Card, Россия) и дальнейшей компьютерной обработки. Скорость мозгового кровотока измерялась ультразвуковым компьютеризированным допплерографом ММ-Д-К (Minimax Doppler v.1.7, УЗДП-009-02, Россия) с рабочей частотой датчика 25 МГц.

Животных охлаждали в воде с добавлением льда (температура смеси порядка 10 °С). Во время охлаждения крыс фиксировали в специальном станке (зубные, ушные держатели, мягкая фиксация конечностей) под небольшим наклоном в неглубокой ванне таким образом, чтобы туловище было частично погружено в воду, а голова находилась над водой.

Исследование скорости мозгового кровотока с помощью ультразвукового допплерографа осуществлялось на протяжении экспериментального иммерсионного охлаждения животных до гипотермической остановки дыхания либо до момента отсутствия возможности регистрировать кровоток на мониторе допплерографа при низкой Тр.

Оценка состояния кровотока проводилась по данным спектрального анализа допплеровского сигнала. С помощью программного обеспечения допплерографа автоматически рассчитывались величины линейных скоростей кровотока, измеряемые в см/с: пиковой (Vps) и средней систолической (Vs), конечной диастолической (Vd) и средней за сердечный цикл (Vm). Также оценивались в условных единицах индексы кровотока: индекс пульсации (PI), индекс резистентности (RI) и индекс Арбелли (STI) по следующим формулам:

$$PI = (Vps - Vd) / Vm$$

$$RI = (Vps - Vd) / Vps$$

$$STI = 0.9(1 - Vd / Vs) \times 100\%$$

Для определения линейных скоростей кровотока поверхность обоих полушарий внутри трепанационного отверстия визуально делили на 3 равные зоны и условно определяли их, как лобная, теменная и затылочная. Датчик допплерографа последовательно размещали в каждую из этих зон на поверхности одного из полушарий мозга. Межполушарной асимметрии скоростей и индексов кровотока обнаружено не было.

При статистической обработке данных использовался пакет программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и InStat 3.02 (GraphPad Software, Inc, США). Проверка экспериментальных данных на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены как медиана [25 процентиль; 75 процентиль]. При нормальном распределении выборки при сравнении групп использовали критерий Стьюдента (t-критерий), показатели с непараметрическими критериями распределения рассчитывали по U-критерию Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе эксперимента проводили постепенное снижение Тр. В норме Тр составила 37,0 ± 0,2 °С, а окончание регистрации кровотока происходило на уровне Тр 17,1 ± 0,4 °С. При дальнейшем снижении Тр у 4 животных происходила гипотермическая остановка дыхания, а 7 крыс продолжали дыхательные движения на уровне 3–10 дых/мин, однако кровоток практически не регистрировался, в связи с чем было принято решение об окончании экспериментального воздействия. Средняя скорость охлаждения животных составляла 0,25 °С/мин, среднее время охлаждения животных составляло порядка 80 мин. При охлаждении животных отмечается (рис. 1) практически линейное снижение ЧСС, небольшое первоначальное увеличение ЧД и его дальнейшее постепенное уменьшение. Однако САД поддерживался на уровне, близком к исходному, до Тр 22 °С и только при глубокой гипотермии был отмечен его спад.

Полученные результаты измерения скоростей кровотока были разделены на группы в зависимости от диапазона Тр в соответствии с общепринятыми [1] степеням гипотермии (*таблица*). Число измерений для каждой степени гипотермии было

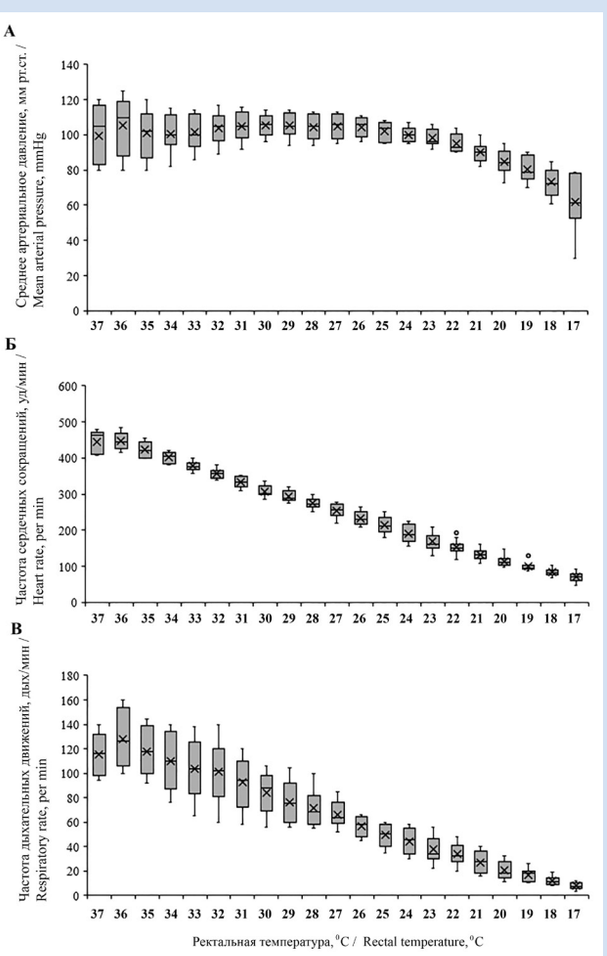


Рисунок 1. Зависимость САД, ЧСС, ЧД от температуры тел
Примечание: *Верхняя и нижняя границы каждого прямоугольника – первый и третий квартили (25-й и 75-й процентили) соответственно, поперечная линия внутри – медиана (50-й процентиль), крестик внутри – среднее арифметическое, концы отрезков – 10-й и 90-й процентили, точки – выбросы.*

Figure 1. Dependence of MAP, HR, RR on body temperature
Note: *The upper and lower borders of each rectangle – 1st and 3rd quartiles (25th and 75th percentiles), respectively; transverse line inside – median (50th percentile), cross inside – arithmetic mean, ends of segments – 10th and 90th percentiles, dots – outliers.*

неодинаковым, так как каждый диапазон охлаждения крысы характеризовался различным временным промежутком, длительность которого и определяла возможное число измерений скоростей кровотока. Так, наибольшее число измерений было сделано на этапе тяжелой гипотерии, который в среднем продолжался около 35 мин.

Считается [12], что допплерография сосудов головного мозга дает уникальную информацию о сосудистой архитектонике и особенностях церебрального кровообращения. В нашем эксперименте использовалась не транскраниальная допплерография, а более инвазивный метод, поскольку часть теменных костей черепа у крыс была удалена. Глубина проникновения сигнала составляла 3–4 мм.

Было обнаружено, что в самом начале охлаждения животного происходит усиление мозгового кровотока. По сравнению с нормой (исходные показатели) в начале охлаждения было отмечено повышение пиковой систолической скорости кровотока (Vps) (на 15%, p = 0,005) и средней за сердечный цикл (на 41,5%, p = 0,001) и конечной диастолической скорости (Vd) на 65,7% (p < 0,001). При дальнейшем снижении Tp величины Vps, Vm и Vd достоверно уменьшались по сравнению с периодом начала охлаждения. Обращает на себя внимание разнонаправленные реакции Vps и Vs. В начале охлаждения, при легкой и умеренной гипотермии Vps повысилась, а при тяжелой и глубокой гипотермии – снизилась, тогда как Vs проявляла тенденцию к повышению при Tp ниже 30 °C.

Изменения скоростных параметров были выявлены в лобном, теменном и затылочном участках полушарий головного мозга (рис. 2). В начале охлаждения Vps возрастает в лобном (на 10% от исходных значений, p = 0,038) и затылочном участках коры (на 27,3% от исходных значений, p = 0,014), достоверно отличаясь от менее значимого увеличения в теменной области. Та же зависимость наблюдается и для Vm причем это увеличение более значимое – на 45–50% (p = 0,03). На этапе легкой гипотермии основные изменения были отмечены в теменной области коры: Vps увеличилось на 13% от исходных значений (от 40,61 [36,31; 44,24] см/с до 45,75 [39,53; 51,21] см/с, p = 0,027), а Vm – на 71% от исходных значений (от 13,99 [12,19; 15,31] см/с до 23,98 [16,76; 26,73] см/с (p = 0,002). На этапе глубокой гипотермии скоростные показатели кровотока значимо снижались во всех исследуемых областях.

На основании полученных в ходе эксперимента скоростей кровотока были рассчитаны индексы кровотока (рис. 3). На этапе легкой гипотермии индекс PI снижался до 1,98 [1,53; 2,24] по сравнению с исходным 2,47 [1,88; 2,74], (p = 0,02). Затем наблюдался последовательный рост индекса PI на этапах умеренной, тяжелой и глубокой гипотермии. Индекс RI на разных стадиях гипотермиии отличался незначительно, статистически достоверные

Показатели линейной скорости (см/с) мозгового кровотока у крыс при охлаждении
Indicators of cerebral linear blood flow velocity (cm/s) in rats during cooling

Этапы эксперимента / Stages of experiment	**Норма / Norm**	**Начало охлаждения / Beginning of cooling**	**Легкая гипотермия / Mild hypothermia**	**Умеренная гипотермия / Moderate hypothermia**	**Тяжелая гипотермия / Severe hypothermia**	**Глубокая гипотермия / Deep hypothermia**
Tp / Tr	37 °C	до 35 °C / up to 35 °C	34,9 – 32 °C	31,9 – 28 °C	27,9 – 20 °C	ниже 20 °C / below 20 °C
Число измерений / Number of measurements	27	38	80	104	213	87
Vps	41,95 [33,32;49,31] p* = 0,005	48,32 [42,47;53,02] p# = 0,005	45,01 [38,54;49,88] p# = 0,005 p* = 0,07	45,07 [38,31;49,47] p# = 0,17 p* = 0,011	41,63 [32,14;48,61] p# = 0.76 p*< 0,001	36,80 [27,10;44,87] p# = 0,025 p*< 0,001
Vs	0,48 [0,42;0,59] p* = 0,26	0,47 [0,38;0,53] p# = 0,26	0,50 [0,40;0,59] p# = 0,91 p* = 0,18	0,48 [0,39;0,61] p# = 0,66 p* = 0,21	0,50 [0,40;0,70] p# = 0,24 p* = 0,030	0,43 [0,32;0,68] p# = 0,41 p* = 0,049
Vm	14,65 [12,19;19,50] p* = 0,001	20,73 [16,66;25,07] p# = 0,001	20,24 [16,60;24,68] p# < 0,001 p*= 0,90	17,59 [13,54;22,19] p# = 0,08 p* = 0,051	15,38 [11,66;20,71] p# = 0,59 p* < 0,001	13,55 [9,53;18,21] p# = 0,21 p* < 0,001
Vd	2,61 [1,92;3,14] p* < 0,001	4,33 [3,23;6,23] p# < 0,001	3,86 [2,67;7,28] p# = 0,001 p* = 0,64	3,69 [2,51;5,71] p# = 0,003 p* = 0,35	2,93 [1,95;5,08] p# = 0,022 p* = 0,030	2,44 [1,20;4,68] p# = 0,19 p* < 0,001

Примечание: *Данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й процентили]; p# – уровень значимости различий по сравнению с нормой; p* – уровень значимости различий по сравнению с началом охлаждения, U-критерий Манна–Уитни; значимые изменения p-критерия выделены жирным шрифтом.*
Note: *Data are presented as a median [25th; 75th percentile]; p# – differences to the norm; p* – differences to the beginning of cooling, Mann–Whitney U-test; significant p-values are bolded.*

отличия были отмечены лишь при легкой гипотермии, как от исходных значений, так и от глубокого охлаждения организма. Была выявлена тенденция некоторого повышения индекса STI на этапе начала охлаждения животного, а затем с понижением Тр значения индекса STI постепенно снижаются.

Обсуждение

Патофизиология гипотермического состояния организма чрезвычайно многогранна: снижение температуры тела ведет к изменениям функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем, влияет на печень и свертываемость крови, снижает метаболические потребности организма [1, 13]. Церебральный кровоток также напрямую связан с температурным фактором [2, 5]. Наше исследование показало (таблица), что в ходе общего прогрессирующего гипотермического воздействия на организм анестезированных крыс происходят изменения скоростных параметров кровотока в коре и подкорковых структурах головного мозга. Было обнаружено увеличение скорости кровотока на начальном этапе охлаждения и ее уменьшение при дальнейшем охлаждении животных.

Ряд экспериментов на животных свидетельствует, что селективное охлаждение мозга крыс [7] значимо увеличивает церебральный кровоток как на этапе легкой гипотермии (Тмозга 33,4 °С), так и на этапе умеренной гипотермии (Тмозга 30,9 °С). Увеличение объемного церебрального кровотока крыс

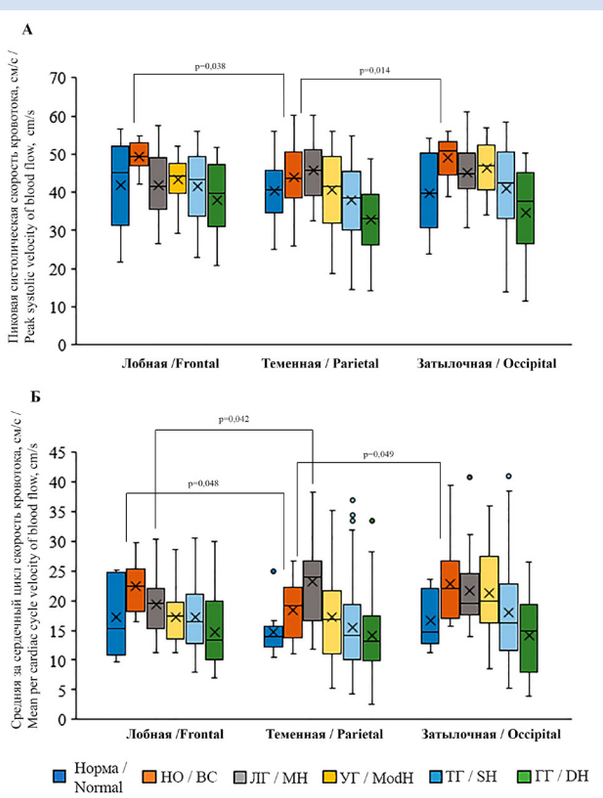


Рисунок 2. Показатели линейных скоростей кровотока (*А* – пиковая систолическая; *В* – средняя за сердечный цикл) в различных областях полушарий головного мозга

Примечание: *показан статистически достоверный уровень значимости p с использованием U-критерия Манна–Уитни. Остальные обозначения как на рис. 1. ГГ – глубокая гипотермия; ЛГ – легкая гипотермия; НО – начало охлаждения; ТГ – тяжелая гипотермия; УГ – умеренная гипотермия.*

Figure 2. Indicators of linear blood flow velocities (*A* – peak systolic velocity; *B* – mean per cardiac cycle velocity) in different areas of the cerebral hemispheres

Note: *significant p-values shown are results of Mann-Whitney U–test. Others designations as in Fig. 1. BC – beginning of cooling; DH – deep hypothermia; MH – mild hypothermia; ModH – moderate hypothermia; SH – severe hypothermia.*

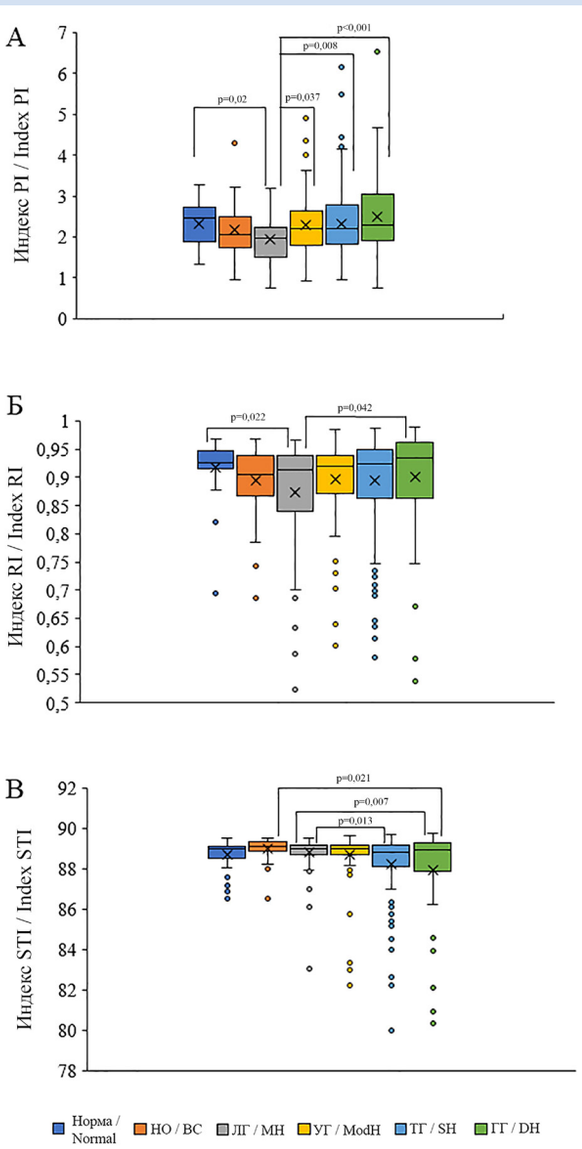


Рисунок 3. Показатели (в усл. ед.), пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI) и индекса Арбели (STI), на различных этапах охлаждения крыс

Примечание: *показан статистически достоверный уровень значимости p с использованием U-критерия Манна–Уитни. Остальные обозначения как на рис.1. ГГ – глубокая гипотермия; ЛГ – легкая гипотермия; НО – начало охлаждения; ТГ – тяжелая гипотермия; УГ – умеренная гипотермия.*

Figure 3. Indicators (c.u.) of pulsatility index (PI), resistivity index (RI) and Arbeli index (STI) at various stages of cooling in rats

Note: *significant p-values shown are results of Mann-Whitney U–test. Others designations as in Fig. 1. BC – beginning of cooling; DH – deep hypothermia; MH – mild hypothermia; ModH – moderate hypothermia; SH – severe hypothermia.*

при перикраниальном охлаждении головы [8] было показано при легкой гипотермии, а при умеренной гипотермии происходило возвращение его к исходным показателям. Наши эксперименты на крысах также продемонстрировали, что общее постепенное охлаждение организма ведет к повышению скоростных параметров церебрального кровотока в интервале температур от начальной до Тр 28 °С, что особенно выражено в начале охлаждения до Тр 35 °С. Вероятно, такое увеличение кровотока обусловлено необходимостью поддержки адекватной церебральной перфузии и, соответственно, оксигенации ткани мозга в начале гипотермического воздействия. Необходимо отметить, что увеличение скоростных параметров в наших экспериментах не было так значительно, как в опытах [7] при селективном охлаждении мозга.

Другая закономерность в изменении мозгового кровотока была описана в экспериментах на свиньях [8]. В этой работе было показано, что при иммерсионном охлаждении животных до температуры пищевода 34 °С происходило увеличение объемной скорости церебрального кровотока, которая измерялась по интенсивности флуоресцентных микросфер в биоптате мозга, а при дальнейшем поэтапном охлаждении до 30 °С, 25 °С, 20 °С – его снижение. Эта тенденция наблюдалась в трех исследуемых областях мозга: переднем мозге, мозжечке и гиппокампе, причем наибольшее снижение объемной скорости наблюдалось в гиппокампе и переднем мозге. В более ранней работе [9] эксперименты с охлаждением неанастезированных крыс до Тр 33 °С показали снижение значений объемного кровотока в теменной, височной и затылочной коре головного мозга. Соответственно, ограниченное количество исследований, отражающих последствия гипотермического воздействия на церебральную гемодинамику, дали противоречивые результаты. Результаты нашего исследования позволяют говорить о нелинейном характере изменений церебрального кровотока у анастезированных крыс при общей прогрессирующей гипотермии. В нашем исследовании в начале охлаждения и при легкой гипотермии увеличивались пиковая систолическая, средняя за сердечный цикл и конечная диастолическая скорости мозгового кровотока, что может быть вызвано как корковыми метаболическими изменениями, так и вегетативной реактивной регуляцией.

В данном эксперименте было отмечено стойкое увеличение конечной диастолической скорости в ходе охлаждения, что противоречит данным других исследователей [14], полученным на людях. Так, результаты измерений мозгового кровотока, оцениваемого методом транскраниальной допплерографии у здоровых пациентов, выполненные по основным сосудистым бассейнам [14], выявили тенденцию к снижению скоростных параметров после индуцированной краниоцеребральной гипотермии, преимущественно за счет снижения диастолической скорости мозгового кровотока без роста индексов периферического сопротивления. Отметим, что в описанном эксперименте в течение 1 часа производилась локальная гипотермия (температура в наружнем слуховом проходе – достаточно точный коррелят температуры височных отделов коры – достигала 34,6 ± 0,8 °С) с помощью аппарата терапевтической краниоцеребральной гипотермии, а температура всего тела существенно не снижалась. Кроме того, авторы отмечают, что у здоровых добровольцев происходило снижение АД и ЧСС. Такие условия отличались от условий нашего эксперимента, что и может обуславливать различия в полученных результатах. Следовательно, динамика мозгового кровотока при общей иммерсионной гипотермии значительно отличается от таковой при кранио-церебральной гипотермии, что необходимо учитывать при применении того или иного метода в клинике.

В нашем исследовании мы проанализировали изменения скоростных параметров в трех различных участках полушарий головного мозга: в лобном, теменном и затылочном (рис. 2). Результаты указывают на то, что цереброваскулярные эффекты охлаждения организма на этапе легкой и умеренной гипотермии являются регионарно специфичными. На отличия в реакции регионарного кровоснабжения мозга на охлаждение всего организма указывают и другие авторы [8, 9]. Эти изменения, по-видимому, обусловлены как прямым, так и косвенным воздействием температуры, о чем свидетельствует исследование церебрального кровотока при селективной гипотермии мозга [15], поскольку после повторного согревания сохранялись изменения кровотока в различных тканях головного мозга по сравнению с контрольными значениями: в коре он оставался сниженным, а в стволе увеличивался. В пользу прямого воздействия температуры на кровоток мозга свидетельствует тот факт, что при селективном охлаждении головы до температуры мозга 25 °С [10] возникает лобно-затылочный температурный градиент (разница температур вдоль ростро-каудальной оси переднего мозга составила 1,1 °С), который коррелирует со снижением регионарной мозговой перфузии, что указывает на взаимосвязь температуры и реакции сосудов головного мозга на регионарном уровне.

По-видимому, скорость охлаждения мозга играет немаловажную роль в результатах изменения церебрального кровотока. Эксперименты, проведенные с быстрым снижением температуры мозга [9, 10], демонстрируют снижение мозгового кровотока, как объемного, так и линейного. При более медленном охлаждении наблюдается увеличение церебрального кровотока, по крайней мере, на начальных эта-

пах охлаждения организма [8, 16]. Имеющиеся в настоящее время данные вместе с представленными здесь результатами позволяют предположить, что реакция сосудов головного мозга на снижение температуры в гораздо большей степени может зависеть от метода охлаждения (селективная или общая гипотермия) и от скорости этого охлаждения, при условии, что системная гемодинамика остается стабильной. В нашем эксперименте иммерсионное охлаждение крысы представляет собой довольно длительный процесс и длилось порядка 80 мин до Тр 17 °С, общая линейная скорость кровотока максимально усиливалась в начале охлаждения, а ее снижение наблюдалось только при тяжелой и глубокой гипотермии. Отметим, что поддержание увеличенных скоростных параметров кровотока сопровождалось высоким артериальным давлением, тогда как на этапе тяжелой и глубокой гипотермии снижение скоростных параметров кровотока сопровождалось снижением САД.

Допплеровский сигнал имеет характерную форму волны с максимальной скоростью в систолу и наименьшей в диастолу. Считается, [12], что изменения формы сигнала отражают общий тонус сосудистой сети. По мере расширения артериол головного мозга сосудистое сопротивление падает, позволяя большему количеству крови проходить через сосуды в диастолу. Этот принцип лежит в основе ряда производных индексов, используемых для оценки церебральной гемодинамики. Одним из них является индекс пульсации, отражающий состояние сопротивления кровотоку и показывающий, насколько интенсивным является кровоснабжение за один сердечный цикл. Согласно полученным нами результатам (рис. 3), минимальное значение индекса PI было зафиксировано на этапе легкой гипотермии, а затем, на этапах умеренной, тяжелой и глубокой гипотермии, он последовательно возрастал. Снижение пульсационного индекса может косвенно свидетельствовать о снижении сосудистого сопротивления [17], и наоборот. Следовательно, в нашей работе при охлаждении до Тр 32 °С происходило снижение, а ниже 32 °С – увеличение уровня сопротивления мозговых сосудов, что соответствует результатам экспериментов [16], где прямыми измерениями показано увеличении сопротивления сосудов при иммерсионном охлаждении свиней ниже Тр 30 °С. Теоретически [12], когда систолический кровоток остается стабильным, высокий индекс пульсации указывает на дистальную вазоконстрикцию, а снижение – на проксимальную вазоконстрикцию. Кроме того, высокое внутричерепное давление приводит к снижению диастолического кровотока и увеличению индекса пульсации [18]. В нашем эксперименте на этапе легкой гипотермии обнаружено снижение PI (рис. 3*А*) при увеличении Vd, значит, и внутричерепное давление при легкой гипотермии снижалось, что соответствует численным данным, полученным экспериментально [19].

Индекс RI отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Снижение индекса RI на этапе легкой гипотермиии позволяет предположить, что на этом этапе происходит улучшение перфузии коры и подкорковых структур, а затем по мере прогрессирования гипотермии гемодинамика ухудшается, особенно на этапе глубокой гипотермии. Индекс STI отражает степень стеноза артерий. В начале охлаждения отмечалось незначительное повышение индекса STI и его дальнейшее снижение при усилении гипотермического воздействия. Вероятно, эта закономерность отражает возможное сужение пиальных и более глубоких артерий головного мозга во время начала охлаждения.

Точные механизмы изменения кортико-церебрального кровотока при различной температуре тела до конца не изучены. Одной из первоначальных реакций гомойотермного организма на внешнее охлаждение является возникновение симпатоадреналовой реакции, что проявляется не только повышением артериального давления и ускорением частоты дыхания, снижением сердечного выброса и уменьшением ударного объема, но и глубокой вазоконстрикцией [1, 13, 20]. В исследованиях in vivo отмечается усиление кровотока при охлаждении в некоторых крупных сосудах организма – в сонных артериях и коронарных сосудах. Так, исследования [21] скорости и объемного кровотока крупных сосудов шеи и туловища мышей с помощью МРТ при температурах 38–35 °С показали, что скорость и объемный кровоток в периферических сосудах (бедренная артерия) при снижении температуры уменьшался, но эти параметры в сонных артериях имели противоположную реакцию: со снижением температуры кровоток линейно увеличивался. Экспериментальные данные [22] демонстрируют, что гипотермия, вызванная селективным охлаждением головы до 25,6 ± 0,3 °С, резко и обратимо снижает эндотелийзависимую церебральную вазодилататорную функцию, тогда как функции гладкой мускулатуры артериол остаются неизменными. Использование функциональной лазерной спекл-визуализации мозгового кровотока крыс при Тр 32 °С [23] показало, что в ответ на стимуляцию задней лапы индуцированная активность нейронов сохраняется, а основной вклад в реакцию сосудов на функциональную активацию вносят небольшие артериолы. Вероятно, начало охлаждения, как показывают наши опыты, связано с увеличением скорости кортико-церебрального кровотока за счет вазоконстрикции некрупных мозговых артерий.

Хотя все описанные нами в работе результаты были получены на мелких лабораторных животных – крысах, но сходство анатомического строения и

морфометрических показателей сосудов, организации кровообращения головного мозга крысы и человека позволяют говорить [24] о возможности моделирования реакций кортико-церебрального кровотока на гипотермическое воздействие у крыс с последующей экстраполяцией результатов на человека.

Последние годы в исследованиях гипотермии основное внимание уделяется изучению ее нейропротекторных свойств. В систематическом обзоре [5], посвященном влиянию терапевтической гипотермии на церебральную регуляцию, приведено много исследований о возможных нейропротекторных механизмах при использовании гипотермии при различного рода патологических процессах и о сохранении и стабильности уровня ауторегуляции мозгового кровотока в условиях гипотермии. Позитивные результаты использования гипотермии при ишемии и нейротравмах [5, 25, 26] демонстрируют, что снижение температуры мозга ограничивает развитие многих основных патогенетических механизмов повреждения нейронов, в том числе за счет понижения внутричерепного давления и улучшения микроциркуляции.

Заключение

При прогрессирующей гипотермии отмечаются изменения церебрального кровотока, которые носят нелинейный характер. В начале охлаждения происходит усиление перфузии лобной и затылочной областей полушарий головного мозга за счет повышения пиковых и средней за сердечный цикл скоростей кровотока. При легкой и умеренной гипотермии повышенная перфузия сохраняется за счет поддержания высокой пиковой скорости в теменной области мозга, а снижение индекса PI на этапе легкой гипотермии косвенно свидетельствует о понижении внутричерепного давления. На стадии тяжелой и глубокой гипотермии организма происходит значительное понижение церебрального кровоснабжения, на что указывает уменьшение значений пиковой систолической и средней за сердечный цикл скоростей кровотока, происходящее во всех исследуемых областях.

Таким образом, системное иммерсионное охлаждение организма приводит к изменениям скоростных показателей мозгового кровотока. Первичная реакция организма с повышением САД на фоне наибольшего увеличения пиковой скорости кровотока наряду с увеличением индекса STI может привести к стенозу мозговых артерий и увеличить риск нарушений мозговой гемодинамики. Результаты нашего исследования позволяют заключить, что легкая стадия гипотермии при Тр 32–35 °С при стабильной пиковой систолической и средней за сердечный цикл скоростях кровотока и уменьшением индексов RI и PI является наиболее предпочтительной с точки зрения использования в клинической практике.

Конфликт интересов

Н.Н. Мельникова заявляет об отсутствии конфликтов интересов. О.П. Горшкова заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Информация об авторах

Мельникова Надежда Николаевна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6412-529X

Горшкова Оксана Петровна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8026-6161

Author Information Form

Melnikova Nadezhda N., Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Respiratory Physiology Laboratory, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6412-529X

Gorshkova Oksana P., Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8026-6161

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paal P., Pasquier M., Darocha T., Lechner R., Kosinski S., Wallner B., Zafren K., Brugger H.. Accidental hypothermia: 2021 update. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(1):501. doi: 10.3390/ijerph19010501.

2. Wang Q., Miao P., Modi H.R., Garikapati S., Koehler R.C., Thakor N.V. Therapeutic hypothermia promotes cerebral blood flow recovery and brain homeostasis after resuscitation from cardiac arrest in a rat model. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2019;39(10):1961-1973. doi: 10.1177/0271678X18773702.

3. Бутров А.В., Торосян Б.Д., Чебоксаров Д.В., Махмутова Г.Р. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза. Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова. 2019;2:75-81. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-75-81.

4. Xu W., Geng X., Fayyaz A.I., Ding Y. The modulatory role of hypothermia in post-stroke brain inflammation: mechanisms and clinical implications. Cerebrovascular Diseases. 2024;Jan29. doi: 10.1159/000536384.

5. Liu H., Zhou M. The utility of therapeutic hypothermia on cerebral autoregulation. Journal of Intensive Medicine. 2022;3(1):27-37. doi: 10.1016/j.jointm.2022.08.004.

6. Kobata H. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury: an overviews of reviews and future prospects. Preprints. 2024; 2024041171. doi: 10.20944/preprints202404.1171.v1.

7. Kuluz J.W., Prado R., Chang J., Ginsberg M.D., Schleien C.L., Busto R. Selective brain cooling increases cortical cerebral blood flow in rats. American Journal of Physiology. 1993; 265(3Pt2):H824-827. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.3.H824.

8. Frietsch T., Krafft P., Piepgras A., Lenz C., Kuschinsky W., Waschke K.F. Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats. Anesthesiology. 2000;92(3):754-763. doi: 10.1097/00000542-200003000-00019.

9. Niwa K., Takizawa Sh., Takagi Sh., Shinohara Y. Mild hypothermia disturbs regional cerebrovascular autoregulation in awake rats. Brain Research. 1998;789(1):68-73. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00013-4.

10. Walter B., Bauer R., Kuhnen G., Fritz H., Zwiener U. Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2000;20(8):1215-1224. doi: 10.1097/00004647-200008000-00007.

11. LaRovere K.L., Tasker R.C., Wainwright M., Reuter-Rice K., Appavu B., Miles D., Lidsky K., Vittner P., Gundersen D., O'Brien N.F.; Pediatric Neurocritical Care Research Group (PNCRG). Transcranial Doppler ultrasound during critical illness in children: survey of practices in pediatric neurocritical care centers. Pediatric Critical Care Medicine. 2020;21(1):67-74. doi: 10.1097/PCC.0000000000002118.

12. Norcliffe-Kaufmann L., Galindo-Mendez B., Garcia-Guarniz A.L., Villarreal-Vitorica E., Novak V. Transcranial Doppler in autonomic testing: standards and clinical applications. Clinical Autonomic Research. 2018;28(2):187-202. doi: 10.1007/s10286-017-0454-2.

13. Bjertnaes L., Næsheim T., Reierth E., Suborov E.V., Kirov M.Y., Lebedinskii K.M., Tveita T. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update. Frontiers in Medicine. 2022;9:824395. doi: 10.3389/fmed.2022.824395

14. Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Ардашев В.Н., Шевелёв О.А., Стулин И.Д., Шаринова И.А., Каленова И.Е. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниоцеребральной гипотермии. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019;53(4):59-64. doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64.

15. Hoffman W., Albrecht R., Miletich D. Regional cerebral blood flow changes during hypothermia. Cryobiology. 1983;19:640-645. doi: 10.1016/0011-2240(82)90193-6.

16. Filseth O.M., Hermansen S.E., Kondratiev T., Sieck G.C., Tveita T. Cooling to hypothermic circulatory arrest by immersion vs. cardiopulmonary bypass (CPB): worse outcome after rewarming in immersion cooled pigs. Frontiers in Physiology. 2022;31(13):862729. doi: 10.3389/fphys.2022.862729.

17. Guan J., Zhang S., Zhou Q., Li C., Lu Z. Usefulness of transcranial Doppler ultrasound in evaluating cervical-cranial collateral circulations. Interventional Neurology. 2013;2(1):8-18. doi: 10.1159/000354732.

18. Nicoletto H.A., Burkman M.H. Transcranial Doppler series part III: interpretation. American Journal of Electroneurodiagnostic Technology 2009;49:244–259. doi: 10.1080/1086508X.2009.11079725.

19. Omileke D., Pepperall D., Bothwell S., Mackovski N., Azarpeykan S., Beard D.J., Coupland K., Patabendige A., Spratt N.J. Ultra-short duration hypothermia prevents intracranial pressure elevation following ischaemic stroke in rats. Frontiers in Neurology. 2021;12:684353. doi: 10.3389/fneur.2021.684353.

20. Lutsenko D.G. Rat`s brain microhemocirculation after hypothermic effect. Problems of Cryobiology. 2008;18(1):81-84.

21. Crouch A.C., Batra A., Greve J.M. Hemodynamic response to thermal stress varies with sex and age: a murine MRI study. The International Journal of Hyperthermia. 2022;39(1):69-80. doi: 10.1080/02656736.2021.2018510.

22. Fedinec A.L., Liu J., Zhang R., Harsono M., Pourcyrous M., Parfenova H. The cold receptor TRPM8 activation leads to attenuation of endothelium-dependent cerebral vascular functions during head cooling. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2021;41(11):2897-2906. doi: 10.1177/0271678X211018035.

23. Li M., Miao P., Zhu Y., Tong S. Functional laser speckle imaging of cerebral blood flow under hypothermia. Journal of Biomedical Optics. 2011;16(8):086011. doi: 10.1117/1.3610995.

24. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфологические представления о кровообращении головного мозга крысы. Вестник ВГМУ. 2018; 17(2):30-36. doi: 10.22263/2312-4156.2018.2.30.

25. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Ходорович Н.А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). Общая реаниматология. 2019;15(6):94-114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.

26. Dietrich W.D., Bramlett H.M. Temperature Control and the role of therapeutic hypothermia in traumatic brain injury. In: Traumatic brain injury. Hot topics in acute care surgery and trauma. Springer Cham; 2024; 311–329. doi: 10.1007/978-3-031-50117-3_18.

REFERENCES

1. Paal P, Pasquier M, Darocha T, Lechner R, Kosinski S, Wallner B, Zafren K, Brugger H.. Accidental hypothermia: 2021 update. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(1):501. doi: 10.3390/ijerph19010501.

2. Wang Q, Miao P, Modi HR, et al. Therapeutic hypothermia promotes cerebral blood flow recovery and brain homeostasis after resuscitation from cardiac arrest in a rat model. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2019;39(10):1961-1973. doi: 10.1177/0271678X18773702.

3. Butrov AV, Torosyan BD, Cheboksarov DV, Makhmutova

GR. Therapeutic hypothermia in treatment of different cerebral injuries. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;2:75–81. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-75-81. (In Russian)

4. Xu W, Geng X, Fayyaz AI, et al. The modulatory role of hypothermia in post-stroke brain inflammation: mechanisms and clinical implications. Cerebrovascular Diseases. 2024;Jan29. doi: 10.1159/000536384.

5. Liu H, Zhou M. The utility of therapeutic hypothermia on cerebral autoregulation. Journal of Intensive Medicine. 2022;3(1):27-37. doi: 10.1016/j.jointm.2022.08.004.

6. Kobata H. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury: an overviews of reviews and future prospects. Preprints. 2024; 2024041171. doi: 10.20944/preprints202404.1171.v1.

7. Kuluz JW, Prado R, Chang J, et al. Selective brain cooling increases cortical cerebral blood flow in rats. American Journal of Physiology. 1993; 265(3Pt2):H824-827. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.3.H824.

8. Frietsch T, Krafft P, Piepgras A, et al. Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats. Anesthesiology. 2000;92(3):754-763. doi: 10.1097/00000542-200003000-00019.

9. Niwa K, Takizawa Sh, Takagi Sh, Shinohara Y. Mild hypothermia disturbs regional cerebrovascular autoregulation in awake rats. Brain Research. 1998;789(1):68-73. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00013-4.

10. Walter B, Bauer R, Kuhnen G, et al. Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2000;20(8):1215-1224. doi: 10.1097/00004647-200008000-00007.

11. LaRovere KL, Tasker RC, Wainwright M, et al. Transcranial Doppler ultrasound during critical illness in children: survey of practices in pediatric neurocritical care centers. Pediatric Critical Care Medicine. 2020;21(1):67-74. doi: 10.1097/PCC.0000000000002118.

12. Norcliffe-Kaufmann L, Galindo-Mendez B, Garcia-Guarniz AL, et al. Transcranial Doppler in autonomic testing: standards and clinical applications. Clinical Autonomic Research. 2018;28(2):187-202. doi: 10.1007/s10286-017-0454-2.

13. Bjertnaes L, Næsheim T, Reierth E, et al. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update. Frontiers in Medicine. 2022;9:824395. doi: 10.3389/fmed.2022.824395.

14. Boyarintsev VV, Zhuravlev SV, Ardashev VN, Shevelev OA, Stulin ID, Sharinova IA, Kalenova IE. Characteristics of cerebral blood flow in the norm and pathologies in the course of craniocerebral hypothermia. Aerospace and Environmental Medicine. 2019;53(4):59–64. doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64. (In Russian)

15. Hoffman W, Albrecht R, Miletich D. Regional cerebral blood flow changes during hypothermia. Cryobiology. 1983;19:640-645. doi: 10.1016/0011-2240(82)90193-6.

16. Filseth OM, Hermansen SE, Kondratiev T, et al. Cooling to hypothermic circulatory arrest by immersion vs. cardiopulmonary bypass (CPB): worse outcome after rewarming in immersion cooled pigs. Frontiers in Physiology. 2022;31(13):862729. doi: 10.3389/fphys.2022.862729.

17. Guan J, Zhang S, Zhou Q, et al. Usefulness of transcranial Doppler ultrasound in evaluating cervical-cranial collateral circulations. Interventional Neurology. 2013;2(1):8-18. doi: 10.1159/000354732.

18. Nicoletto HA, Burkman MH. Transcranial Doppler series part III: interpretation. American Journal of Electroneurodiagnostic Technology 2009;49:244–259. doi: 10.1080/1086508X.2009.11079725.

19. Omileke D, Pepperall D, Bothwell S, et al. Ultra-short duration hypothermia prevents intracranial pressure elevation following ischaemic stroke in rats. Frontiers in Neurology. 2021;12:684353. doi: 10.3389/fneur.2021.684353.

20. Lutsenko DG. Rat`s brain microhemocirculation after hypothermic effect. Problems of Cryobiology. 2008;18(1):81-84.

21. Crouch AC, Batra A, Greve JM. Hemodynamic response to thermal stress varies with sex and age: a murine MRI study. The International Journal of Hyperthermia. 2022;39(1):69-80. doi: 10.1080/02656736.2021.2018510.

22. Fedinec AL, Liu J, Zhang R, et al. The cold receptor TRPM8 activation leads to attenuation of endothelium-dependent cerebral vascular functions during head cooling. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2021;41(11):2897-2906. doi: 10.1177/0271678X211018035.

23. Li M, Miao P, Zhu Y, et al. Functional laser speckle imaging of cerebral blood flow under hypothermia. Journal of Biomedical Optics. 2011;16(8):086011. doi: 10.1117/1.3610995.

24. Bon LI, Maksimovich NY Morphological notions of the rat's brain blood circulation. Vestnuk VGMU. 2018; 17(2):30-36. doi: 10.22263/2312-4156.2018.2.30.

25. Shevelev OA, Petrova MV, Saidov ShKh, Khodorovich NA, Pradkhan P. Neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). General Reanimatology. 2019;15(6):94-114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114. (In Russian)

26. Dietrich WD, Bramlett HM. Temperature Control and the role of therapeutic hypothermia in traumatic brain injury. In: Traumatic brain injury. Hot topics in acute care surgery and trauma. Springer Cham; 2024; 311–329. doi: 10.1007/978-3-031-50117-3_18.

Для цитирования: *Мельникова Н.Н., Горшкова О.П. Влияние иммерсионной гипотермии на скоростные показатели кортико-церебрального кровотока у крыс. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 47-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-47-57*

To cite: *Melnikova N.N., Gorshkova O.P. Effect of immersion hypothermia on velocity indicators of cortico-cerebral blood flow in rats. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 47-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-47-57*

УДК 616-77
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-58-67

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ *IN VITRO*: КАК ПРЕОДОЛЕТЬ ДЕФИЦИТ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?

Н.В. Боярская[1, 2], О.И. Скорцану[1], Д.В. Смирнова[2], Н.М. Юдинцева[2], Н.С. Гончарова[1], Е.М. Коробченко[1], Ж.А. Матакаева[1], К.Б. Лапшин[1], О.М. Моисеева[1], А.Б. Малашичева[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Тихорецкий пр., 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194064

Основные положения

• Эндотелиальные клетки легочной артерии – это дефицитный модельный объект. Нашей задачей было отработать методику выделения клеток с катетера Сван–Ганца, описанную в литературе. Однако по этой методике клеток получено не было. Мы разработали альтернативную методику выделения клеток из крови, полученной из просвета легочной артерии при проведении катетеризаций правых отделов сердца, и продемонстрировали пригодность этой методики для рутинного получения культур эндотелиальных клеток от пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Цель	Получение культур эндотелиальных клеток легочной артерии в качестве модельного объекта для изучения легочной аортальной гипертензии и других заболеваний малого круга кровообращения. Эндотелий обеспечивает целостность сосудистой стенки, а нарушения эндотелиальной функции играют важную роль в развитии различных патологических процессов. Получение культур эндотелиальных клеток из фрагментов различных сосудов человека – это достаточно хорошо отработанный и широко используемый метод. Однако он имеет ограничения, которые касаются доступности биологического материала определенных групп пациентов. Так, при изучении патогенеза легочной гипертензии фрагменты легочной артерии практически недоступны исследователю, так как оперативное вмешательство для данной патологии не является рутинным методом лечения.
Материалы и методы	Получение клеток с баллона катетера Сван–Ганца было проведено в соответствии с описаниями в литературе, дополнительно были опробованы альтернативные диссациаторы ткани (коллагеназа 2 типа, трипсин) и разные адгезионные среды (фибронектин, полилизин, матригель, гиалуроновая кислота, желатин). Выделение клеток из крови из просвета легочной артерии и из периферической (кубитальной) вены проводили, разделяя кровь на фракции и отмывая интересующие клетки по протоколам, описанным в литературе.
Результаты	В данной работе опробовали получение эндотелиальных клеток легочной артерии пациентов с легочной артериальной гипертензией методом снятия клеток с баллона катетера Сван–Ганца при катетеризация правых отделов сердца. Метод снятия с катетера показал свою непригодность для использования в рутинной лабораторной практике. В качестве альтернативы мы разработали метод получения эндотелиальных клеток из крови, отобранной из просвета легочной артерии при проведении катетеризации.
Заключение	Выделение эндотелиальных клеток из крови, забранной из просвета легочной артерии во время катетеризации правых отделов сердца, показало пригодность данного способа для рутинного получения культур эндотелиальных клеток от пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова	Эндотелий легочной артерии • Методика выделения эндотелия • Легочная гипертензия • Катетеризация правых отделов сердца

Поступила в редакцию: *03.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *07.06.2025;* ***принята к печати:*** *11.07.2025*

Для корреспонденции: *Надежда Владимировна Боярская, boyarskaya_nv@almazovcentre.ru, адрес: ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341*

Corresponding author: *Nadezhda V. Boyarskaya, boyarskaya_nv@almazovcentre.ru; address: 2, Akkuratova St., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341*

ENDOTHELIAL CELLS OF THE PULMONARY ARTERY IN VITRO: HOW TO OVERCOME THE DEFICIENCY OF A MODEL OBJECT IN THE STUDY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION?

N.V. Boyarskay[1, 2], O.I. Skortsanu[1], D.V. Smirnova[2], N.M. Yudintseva[2], N.S. Goncharova[1], E.M. Korobchenko[1], Zh.A. Matakaeva[1], K.B. Lapshin[1], O.M. Moiseeva[1], A.B. Malashicheva[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; [2] Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, 4, Tikhoretsky Ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 194064

Highlights

• The endothelial cells of the pulmonary artery are a deficient model object. Our task was to work out the method of cell isolation from the Swan–Ganz catheter described in the literature. However, no cells were obtained using this technique. We have developed an alternative technique for isolating cells from blood obtained from the lumen of the pulmonary artery during right heart catheterization, and demonstrated the suitability of this technique for routine production of endothelial cell cultures from patients with pulmonary arterial hypertension.

Aim	Obtaining cultures of pulmonary artery endothelial cells as a model object. The endothelium ensures the integrity of the vascular wall, and disorders of endothelial function play an important role in the development of various pathological processes. Obtaining endothelial cell cultures from fragments of various human vessels is a fairly well-developed and widely used method. However, it has limitations that relate to the availability of biological material for certain groups of patients. Thus, when studying the pathogenesis of pulmonary hypertension, fragments of the pulmonary artery are practically inaccessible to the researcher, since surgical intervention for this pathology is not a routine method of treatment.
Methods	The cells were obtained from the balloon of the Swan–Ganz catheter in accordance with the descriptions in the literature, alternative tissue dissociators and different adhesive media were additionally tested. The isolation of cells from the blood from the lumen of the pulmonary artery and from the peripheral (cubital) vein was carried out by dividing the blood into fractions and washing the cells of interest according to the protocols described in the literature.
Results	In this work, we tested the production of pulmonary artery endothelial cells in patients with pulmonary arterial hypertension by removing cells from the balloon of the Swan-Ganz catheter during right heart catheterization. The catheter removal method has shown its unsuitability for use in routine laboratory practice. As an alternative, we have developed a method for obtaining endothelial cells from blood taken from the lumen of the pulmonary artery during catheterization.
Conclusion	Isolation of endothelial cells from blood taken from the lumen of the pulmonary artery during right heart catheterization showed the suitability of this method for routine production of endothelial cell cultures from patients with pulmonary arterial hypertension.

Keywords	Pulmonary artery endothelium • Endothelial isolation technique • Pulmonary hypertension • Right heart catheterization.

Received: *03.05.2025;* ***received in revised form:*** *07.06.2025;* ***accepted:*** *11.07.2025*

Список сокращений

КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ФСБ – фосфатно-солевой буфер
ЦЭКЛА – циркулирующие эндотелиальные клетки легочной артерии человека
ЭКЛА – эндотелиальные клетки легочной артерии человека

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это сосудистое заболевание легких, при котором, за счет ремоделирования легочных артерий, повышается легочное сосудистое сопротивление. Оно приводит к быстрому развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1, 2]. Высокая смертность и стоимость комбинированной терапии актуализирует поиск новых подходов персонализированного лечения на основе изучения патогенеза заболевания и механизмов его прогрессирования [3]. Ключевыми клеточными элементами, участвующими в патогенезе ЛАГ, считаются эндотелиальные клетки легочной артерии [4–11]. Изучение эндотелиальных клеток легочной артерии пациентов позволит получить дополнительную информацию о характере метаболических нарушений, данные о патогенезе ЛАГ, обозначить новые подходы к стратификации риска и выбору оптимальной специфической терапии, а также наметить новые потенциальные мишени для терапевтического воздействия.

Легочная артерия состоит из трех слоев: эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность артерии, внутренних, гладкомышечных клеток, и адвентиции – покрывающей сосуд [12]. Эндотелиальные клетки имеют специфический фенотип: они округлы, выстилают поверхность по типу «брусчатки», экспрессируют поверхностные маркеры, специфичные для эндотелиальных клеток, такие как CD34, CD146, CD31, Flk-1 и CD105 [13, 14]. Культура *in vitro* эндотелиальных клеток легочной артерии (ЭКЛА) является ценной моделью для исследований ЛАГ и других сосудистых заболеваний легких и сосудов малого круга кровообращения.

Выделение эндотелиальных клеток легочной артерии (ЭКЛА), полученных при операциях на сердце, рутинная и хорошо отработанная методика [13]. Однако она имеет ограничения, которые касаются доступности биологического материала определенных групп пациентов. Так, при изучении патогенеза ЛАГ фрагменты легочной артерии практически недоступны исследователю, так как оперативное вмешательство для данной патологии не является рутинным методом лечения. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) при ЛАГ – более частая процедура. Данные литературы [15, 16] указывали на возможность выделения ЭКЛА с баллона катетера при КПОС, и было принято решение отработать данную методику. Мы опробовали методику, непосредственно описанную в цитируемых работах, и также модифицировали ее несколькими способами, однако это не привело к получению клеточной культуры *in vitro*. В качестве альтернативы мы разработали методику получения циркулирующих эндотелиальных клеток из крови (ЦЭКЛА), полученной из просвета легочной артерии при проведении КПОС, и продемонстрировали пригодность этой методики для рутинного получения культур эндотелиальных клеток от пациентов с ЛАГ.

Материалы и методы

Послеоперационные катетеры Сван–Ганца и образцы крови были получены в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в соответствии с положениями Хельсинкской декларации; исследование одобрено местным комитетом по этике Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Клетки пупочного канатика человека (HUVEC) были получены из образцов, предоставленных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, по протоколу Jaffe et al. [17].

Выделение клеток ЭКЛА с баллона катетера

Выделение проводили согласно опубликованной методике [15, 16] при катетеризации правых отделов сердца. КПОС – это широко распространенная диагностическая процедура [18–22], которая представляет собой проведение катетера с баллоном через периферические артерии или вены в правые отделы сердца, где происходит расширение баллона и его заклинивание в полости легочной артерии (рис. 1). Протокол [15, 16] описывает удаление и очистку эндотелиальных клеток легочной артерии, которые прилипают к наконечникам баллонов катетеров Сван–Ганца, когда они вклиниваются в легочную артерию во время катетеризации правых отделов сердца и остаются прилипшими к сдувшемуся баллону после удаления из тела пациента. Для выделения клеток извлеченный катетер в стерильных условиях передают в лабораторию, баллон на катетере раздувают и соскребают возможные клетки. Осадок промывают, осаждают центрифугированием, лизируют эритроциты, сортируют при помощи

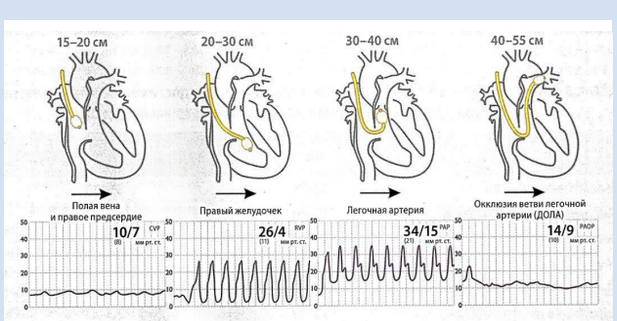


Рисунок 1. Катетеризация правых отделов сердца (желтым обозначен катетер Сван–Ганца с баллоном). (В.В. Кузьков, М.Ю. Киров «Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография», Изд-е второе, перераб. и доп. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 392 с.)

Figure 1. Right heart catheterization (yellow indicates a Swan-Ganz catheter with a balloon). (V.V. Kuzkov, M.Yu. Kirov "Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology: monograph", Second edition, revised and additional. Arkhangelsk: Northern State Medical University, 2015. – 392 p.)

специфических эндотелиальных поверхностных маркеров и анализируют различными методами, либо культивируют в эндотелиальной среде.

Мы повторили этот протокол следующим образом: извлеченный баллон Сван–Ганца помещали в 15 мл пробирку с 5 мл культуральной среды в стерильных условиях операционной и передавали для выделения. Далее опробовали разные ферментные диссациаторы тканей: трипсин (15400–054, Thermo Fisher Scientific, Gibco, США), коллагеназу II типа (LS004177, Worthington Biochemical Corporation part of Thermo Fisher Scientific, США), механическое отделение от баллона. Культивирование проводили на чашках Петри, 6-, 24-, 96-луночных планшетах (Corning Incorporated, США). В качестве адгезивного покрытия для культурального пластика использовали 0,01% фибронектин (F0895, Fibronectin From Human Plasma Solution, Sigma-Aldrich, США), 0,01% полилизин (P4707, Poly-L-lysine solution, Sigma-Aldrich, США), 1% матригель (354234, Matrigel® Basement Membrane Matrix, LDEV-free, Corning, США), 0,2% гиалуроновую кислоту (924474, Hyaluronic Acid Merck, Sigma-Aldrich, США) и 0,2% желатин (G1890-100G, Sigma Aldrich, США). Выделенные клетки содержали в инкубаторе до 1,5–2 месяцев при температуре 37 ºС и 5% CO_2 в эндотелиальной среде (1001, Endothelial Cell Growth Base Media, Cell Application Inc., США) с добавлением 1% пенициллина/стрептомицина (15140-122, Thermo Fisher Scientific, Gibco, США), питательную среду меняли 2 раза в неделю.

Магнитная сортировка

Сортировку проводили с помощью CD31 MicroBead Kit, human (130-091-935, Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя.

Получение клеток ЦЭКЛА из периферической крови

Кровь отбирали при КПОС через катетер из просвета легочной артерии после раздува баллона и заклинивания в легочной артерии и передавали в лабораторию. Свежеотобранную (12–24 часа) кровь разделяли на фракции с помощью реагента «Фиколл раствор» (1.2.8.1, БиолоТ, Россия). Фракцию с клетками отделяли, промывали фосфатно-солевым буфером (P071-1/B-60201, НПП «Панэко», Россия), осаждали и ресуспендировали в эндотелиальной культуральной среде (1001, Endothelial Cell Growth Base Media, Cell Application Inc., USA) и помещали на предварительно подготовленный 6-луночный планшет (Corning Incorporated, USA). Планшет подготавливали либо, покрывая 0,01% фибронектином (F0895 Fibronectin From Human Plasma Solution, Sigma-Aldrich (0,1 mg/ml), США), либо смачивая 0,2% желатином (G1890-100G, Sigma Aldrich, USA), на который вносили среду с клетками. Далее культивировали согласно ранее опубликованному протоколу [23, 24]. Культивирование клеток проводили в инкубаторе при 37 ºС и 5% CO_2, смена среды происходила в щадящем режиме, заменяли только половину среды, 2 раза в неделю. Клетки ЦЭКЛА проявляются на 10–21 сутки после выделения. У части пациентов во время КПОС была отобрана также кровь из периферической (кубитальной) вены, выделение производили по тому же протоколу.

Иммуноцитохимическая окраска

В полученных ЦЭКЛА оценивали содержание эндотелиальных маркеров CD31/PECAM и фактора фон Виллибранда – vWF. Полученные клетки сравнивали с эндотелиальными клетками пупочного канатика человека (HUVEC). Клетки культивировали на покровных стеклах, фиксировали в течение 30 минут в 4% растворе параформальдегида при комнатной температуре. После фиксации клетки пермеабилизировали 0,1% раствором Triton X-100 (T8787, Sigma, USA) в течение 10 минут и промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) с последующим блокированием в 1% растворе бычьего сывороточного альбумина (A9418, Sigma, USA) в течение 1 часа. Инкубацию клеток с первичными антителами против CD31 (PECAM-1) (14-0311-82, eBioscience™, Thermo Fisher Scientific, Invitrogen, USA, 1:250) и vWF (ab9378, Abcam, USA, 1:250) проводили во влажной камере в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем клетки трижды промывали ФСБ в течение 5 минут и инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с Alexa546 (anti-Mouse IgG, A-11003, Thermo Fisher Scientific, Invitrogen, USA, 1:1000) и конъюгированными с Alexa588 (anti-Rabbit IgG, A-11008, Thermo Fisher Scientific, Invitrogen, USA, 1:1000). Покровные стекла с клетками трижды промывали ФСБ и окрашивали с использованием рабочего раствора с DAPI (A mounting medium with DAPI that is optimized for fluorescence microscopy with ibidi µ-Slides and µ-Dishes, 50011, Ibidi GmbH, Германия). Визуализацию и анализ проводили с помощью конфокального микроскопа Olympus FV3000 (Olympus Corporation, Япония) при 40-кратном увеличении и соответствующего программного обеспечения.

Результаты

Получение клеток с баллона катетера

Снятие клеток с баллона было опробовано в трех вариантах. Общим для каждого варианта было раздувание баллона в культуральной среде в самом начале процесса, все первичные процедуры проводились на раздутом баллоне. Было проведены выделения в разных условиях: 1) клетки с баллонов выделяли при помощи трипсина; 2) клетки с баллонов выделяли при помощи коллагеназы; 3) клетки

выделяли с помощью механического воздействия. Во всех случаях при нескольких выделениях в данный процесс был внесен дополнительный этап сортировки магнитными частицами, сшитыми с антителами к CD31 для более точного отбора клеток из среды.

В первом варианте (5 баллонов) раздутый баллон помещался в раствор 5х трипсина на 5 минут при 37 ºС, после чего трипсин нейтрализовали культуральной средой, баллон омывался средой и полученную жидкость центрифугировали 15 минут при 300 g, промывали минимальным количеством ФСБ, повторяли откручивание при тех же условиях, отбирали супернатант и, смешав осадок с культуральной средой, вносили на пластик, покрытый 0,2% желатином. Изначально использовали 6ти-луночные планшеты, но были также опробованы и 24-луночные и 96-луночные планшеты.

Во втором варианте (5 баллонов) диссоциацию клеток проводили коллагеназой 2 типа в концентрации 5 мг на 10 мл среды, инкубировали 15 минут при 37 ºС, после чего отмывали культуральной средой по схеме, описанной выше, и также вносили на культуральный пластик, покрытый 0,2% желатином.

Третий вариант заключался в механическом смывании и счищении клеток с баллона с помощью омывания баллона и скребка для снятия клеток с пластика (9 баллонов).

Далее среду откручивали один раз 15 минут при 300 g, убирали супернатант и растворенный в эндотелиальной среде осадок вносили на культуральный пластик, покрытый 0,2% желатином. Была также предпринята попытка культивировать клетки с использованием различных покрытий: 0,01% полилизин, 1% матригель, 0,01% фибронектин, 0,2% гиалуроновая кислота.

Было проведено 19 выделений, ни одно не увенчалось успехом, клетки получены не были.

Получение ЦЭКЛА из артериальной крови, полученной при КПОС

Поскольку мы не получили культуры по опубликованной методике, было принято решение попробовать получить клетки из крови, непосредственно находящейся в легочной артерии после заклинивания баллона при проведении КПОС.

В течение года было получено 39 образцов артериальной крови, отобранной в процессе КПОС из легочной артерии. Для 28 пациентов кроме артериальной крови дополнительно отбиралась кровь из периферической (кубитальной) вены. Кровь отбирали через катетер Сван–Ганца в момент заклинивания баллоном легочной артерии. Выделение клеток проводили следующим образом (рис. 2): свежеотобранную (12–24 часа) кровь разделяли на фракции с помощью реагента «Фиколл раствор» (БиолоТ, Россия). К 20 мл фиколла наслаивали 20 мл разбавленной 1:1 в ФСБ крови. Смесь помещали в центрифугу и откручивали 40 минут при 400 g, далее отбирали необходимую фракцию в новую стерильную пробирку. Фракцию с клетками доводили фосфатно-солевым буфером до 50 мл и центрифугировали 10 минут при 300 g. Супернатант удаляли, осадок ресуспендировали в 3 мл культуральной среды и помещали на предварительно подготовленный 6-луночный планшет (Corning Incorporated, USA). В 7 случаях планшет подготавливали с помощью 0,01% фибронектина на 1–4 часа, после его отбирали и вносили среду с клетками. В остальных случаях в качестве адгезивного покрытия использовали 0,2% желатин, на который вносили среду с клетками. Культивирование клеток проводили в инкубаторе при 37 ºС и 5% CO_2, смена среды происходила в щадящем режиме, заменяли только половину среды, 2 раза в неделю.

Из 39 полученных образцов в 16 случаях появились клетки. По нашим наблюдениям, покрытие культурального пластика 0,2% желатином приводило к более эффективному появлению колоний по сравнению с покрытием 0,01% фибронектина. Клетки имели более характерный тип роста: клетки округлые, компактно расположены (рис. 2). Клетки появлялись после выделения на 10–21 день. Если клетки не появлялись через 2–3 недели, то более длительное культивирование (до 2 месяцев) не давало результата. Рост клеток до 70–80% конфлюэнтности продолжался до 4–5 недель.

Для подтверждения фенотипа клеток легочного эндотелия часть образцов была окрашена на эндотелиальные маркеры CD31 и vWF, окраска показала наличие эндотелиальных маркеров на клетках (рис. 3).

Из 28 образцов периферической крови только в 2 случаях были выделены клетки, они появились на 10 день культивирования, однако рост колоний остановился через неделю и в течение месяца изменений не было, дальнейшее культивирование мы посчитали нецелесообразным.

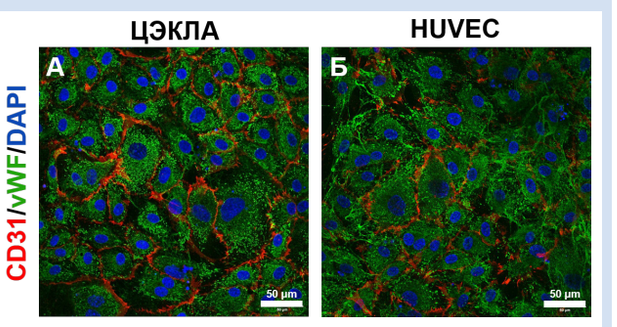


Рисунок 2. Клетки ЦЭКЛА, выделенные из периферической крови на 16–20 сутки: *A, B* – адгезия на желатине, *C* – адгезия на фибронектине

Figure 2. cPAEC cells isolated from peripheral blood on day 16-20: *A, B* – adhesion on gelatin, *C* – adhesion on fibronectin

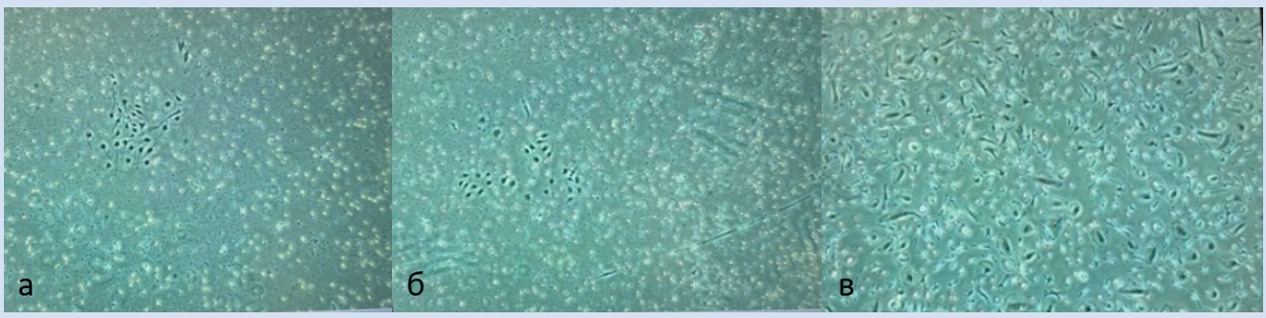


Рисунок 3. Конфокальная микроскопия (репрезентативные изображения) демонстрирует CD31-положительный (красный цвет, рецептор клеточной поверхности) и vWF-положительный (зеленый цвет, тельца Вейбеля–Паладе внутри цитозоля) ЦЭКЛА (*A*) и HUVEC (*B*). Окрашивание ядер проводили с использованием «A mounting medium with DAPI that is optimized for fluorescence microscopy with ibidi µ-Slides and µ-Dishes» (DAPI, синий цвет)
Figure 3. Confocal microscopy (representative images) demonstrates cd31 T-positive (color red, cell surface receptor) and PV-positive (color green, Weibel–Palade corpuscles inside the cytosol) cPAEC (*A*) HUVEC (*B*). The nuclei were described using a "DAPI deposition medium optimized for fluorescence microscopy using ibidi micro slides and micro plates" (DAPI, blue color)

Обсуждение

Изучение клеточных и молекулярных механизмов патогенеза и прогрессирования ЛАГ является важным вкладом в поиски персонализированного лечения этого заболевания [1–3]. Эндотелиальные клетки легочной артерии – это ключевые элементы, участвующие в патогенезе ЛАГ [4–11]. Их доступность для исследователя ограничена, поэтому мы изучили возможность получения клеточного материала с катетеров Сван–Ганца при катетеризации правых отделов сердца. По данным литературы [15, 16] было показано, что это возможно. Мы повторили описанные эксперименты, расширили методику выделения, но не получили положительных результатов, ни разу не удалось снять клетки с катетера Сван–Ганца. Трудно предположить с чем связан этот результат, возможно имеют место какие-то расхождения в методике проведения катетеризации, так как сам катетер стандартен и навряд ли влияет на прилипание клеток в процессе операции. Либо это связано с индивидуальными особенностями пациентов.

Однако в процессе экспериментов возникла идея отбирать кровь из легочной артерии в процессе заклинивания катетером просвета сосуда, что дало положительные результаты. Около 40% выделений из крови привело к культивированию ЦЭКЛА. Мы полагаем, что это может быть связано с возможностью клеток крови скапливаться около точки заклинивания и давать объем достаточный для культивирования. Либо ток крови при заклинивании начинает «выбивать» эндотелиальные клетки со стенок артерии, что также позволяет собрать их для культивирования. Эти предположения связаны с количеством успешных выделений (только около 40%), остальные выделения нерезультативны. Однако и такое увеличение доступа исследователя к клеткам повышает возможность изучения клеточных и молекулярных механизмов ЛАГ.

Заключение

Мы довели до рутинного применения метод получения ЦЭКЛА из артериальной крови, отобранной в легочной артерии при заклинивании при катетеризации правых отделов сердца. Результативность метода ~40%, но учитывая большую частоту проведения КПОС доступность модельных эндотелиальных клеток становится выше.

Получение клеток со стенок баллона Сван–Ганца не было успешным. Выделение клеток из периферической крови не дало ожидаемого результата.

Конфликт интересов

Н.В. Боярская заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.И. Скорцану заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Смирнова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.М. Юдинцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Гончарова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.М. Коробченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ж.А. Матакаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Б. Лапшин заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.М. Моисеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Малашичева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ 23-15-00318 «Изучение вазореактивного резерва сосудов малого круга кровообращения с целью разработки алгоритма рациональной терапии легочной артериальной гипертензии», рук. О.М. Моисеева.

Информация об авторах

Боярская Надежда Владимировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории заболеваний с избыточной кальцификацией федерального

Author Information Form

Boyarskaya Nadezhda V., Junior Researcher at the Research Laboratory of Vascular Biology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre"

государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; младший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6402-770X

Скорцану Ольга Игоревна, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID**-0009-0005-5388-8474.

Смирнова Дарья Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5175-3772

Юдинцева Наталия Михайловна, кандидат биологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7357-1571

Гончарова Наталья Сергеевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6954-7096

Коробченко Елизавета Михайловна, клинический ординатор, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6081-1559

Матакаева Жанета Альбековна, заведующая отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии №1 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-7398-2948

Лапшин Кирилл Борисович, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии №14 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7337-0972.

Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7817-3847

of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6402-770X

Skortsanu Olga I., Laboratory Researcher at the Research Laboratory of Arrhythmology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-5388-8474

Smirnova Darya V., Junior Researcher at the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5175-3772

Yudintseva Natalia M., Cand.Sc. (Biology), leading researcher at the Laboratory of Cellular Biotechnologies, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7357-1571

Goncharova Natalia S., Cand.Sc. (Medicine), Senior Researcher at the Research Laboratory of Non-Coronary Heart Diseases, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6954-7096

Korobchenko Elizaveta M., Junior Researcher at the Research Laboratory of Non-Coronary Heart Diseases, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6081-1559

Matakayeva Zhaneta A., Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit with Intensive Care Units No. 1, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7398-2948

Lapshin Kirill B., Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit with Intensive Care Units No. 14, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7337-0972

Moiseeva Olga M., Grand PhD in Medical sciences, Professor, Chief researcher, Head of the Research Laboratory of Non-Coronary Heart Diseases, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7817-3847

Малашичева Анна Борисовна, доктор биологических наук главный научный сотрудник, заведующая лабораторией регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Malashicheva Anna B., Grand PhD in Biological sciences, Head of the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Humbert, M., Sitbon, O., Guignabert, C., Savale, L., Boucly, A., Gallant-Dewavrin, M., McLaughlin, V., Hoeper, M. M., & Weatherald, J. (2023). Treatment of pulmonary arterial hypertension: Recent progress and a look to the future. The Lancet. Respiratory Medicine, 11(9), 804–819. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00264-3

2. Ruopp, N. F., & Cockrill, B. A. (2022). Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. JAMA, 327(14), 1379–1391. https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402

3. Evans, C. E., Cober, N. D., Dai, Z., Stewart, D. J., & Zhao, Y.-Y. (2021). Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. The European Respiratory Journal, 58(3), 2003957. https://doi.org/10.1183/13993003.03957-2020

4. Awad, K. S., Wang, S., Dougherty, E. J., Keshavarz, A., Demirkale, C. Y., Yu, Z. X., Miller, L., Elinoff, J. M., & Danner, R. L. (2024). BMPR2 Loss Activates AKT by Disrupting DLL4/NOTCH1 and PPARγ Signaling in Pulmonary Arterial Hypertension. International Journal of Molecular Sciences, 25(10), 5403. https://doi.org/10.3390/ijms25105403

5. Schupp, J. C., Adams, T. S., Cosme, C., Raredon, M. S. B., Yuan, Y., Omote, N., Poli, S., Chioccioli, M., Rose, K.-A., Manning, E. P., Sauler, M., DeIuliis, G., Ahangari, F., Neumark, N., Habermann, A. C., Gutierrez, A. J., Bui, L. T., Lafyatis, R., Pierce, R. W., … Kaminski, N. (2021). Integrated Single-Cell Atlas of Endothelial Cells of the Human Lung. Circulation, 144(4), 286–302. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052318

6. Singh, N., Eickhoff, C., Garcia-Agundez, A., Bertone, P., Paudel, S. S., Tambe, D. T., Litzky, L. A., Cox-Flaherty, K., Klinger, J. R., Monaghan, S. F., Mullin, C. J., Pereira, M., Walsh, T., Whittenhall, M., Stevens, T., Harrington, E. O., & Ventetuolo, C. E. (2023). Transcriptional profiles of pulmonary artery endothelial cells in pulmonary hypertension. Scientific Reports, 13(1), 22534. https://doi.org/10.1038/s41598-023-48077-6

7. Zhou, Y., Tabib, T., Huang, M., Yuan, K., Kim, Y., Morse, C., Sembrat, J., Valenzi, E., & Lafyatis, R. (2024). Molecular Changes Implicate Angiogenesis and Arterial Remodeling in Systemic Sclerosis-Associated and Idiopathic Pulmonary Hypertension. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 44(8), e210–e225. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320005

8. Cober, N. D., VandenBroek, M. M., Ormiston, M. L., & Stewart, D. J. (2022). Evolving Concepts in Endothelial Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 79(8), 1580–1590. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18261

9. Guignabert, C., & Dorfmuller, P. (2013). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 34(5), 551–559. https://doi.org/10.1055/s-0033-1356496

10. Piper, B., Bogamuwa, S., Hossain, T., Farkas, D., Rosas, L., Green, A. C., Newcomb, G., Sun, N., Ovando-Ricardez, J. A., Horowitz, J. C., Bhagwani, A. R., Yang, H., Kudryashova, T. V., Rojas, M., Mora, A. L., Yan, P., Mallampalli, R. K., Goncharova, E. A., Eckmann, D. M., & Farkas, L. (2024). RAB7 deficiency impairs pulmonary artery endothelial function and promotes pulmonary hypertension. The Journal of Clinical Investigation, 134(3), e169441. https://doi.org/10.1172/JCI169441

11. Yu, Q., & Chan, S. Y. (2017). Mitochondrial and Metabolic Drivers of Pulmonary Vascular Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. Advances in Experimental Medicine and Biology, 967, 373–383. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63245-2_24

12. Townsley, M. I. (2012). Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. Comprehensive Physiology, 2(1), 675–709. https://doi.org/10.1002/cphy.c100081

13. Duong, H. T., Comhair, S. A., Aldred, M. A., Mavrakis, L., Savasky, B. M., Erzurum, S. C., & Asosingh, K. (2011). Pulmonary artery endothelium resident endothelial colony-forming cells in pulmonary arterial hypertension. Pulmonary Circulation, 1(4), 475–486. https://doi.org/10.4103/2045-8932.93547

14. King, J., Hamil, T., Creighton, J., Wu, S., Bhat, P., McDonald, F., & Stevens, T. (2004). Structural and functional characteristics of lung macro- and microvascular endothelial cell phenotypes. Microvascular Research, 67(2), 139–151. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2003.11.006

15. Passineau, M. J., Gallo, P. H., Williams, G., Perez, R., & Benza, R. L. (2019). Harvest of Endothelial Cells from the Balloon Tips of Swan-Ganz Catheters after Right Heart Catheterization. Journal of Visualized Experiments, 143, 58353. https://doi.org/10.3791/58353

16. Ventetuolo, C. E., Aliotta, J. M., Braza, J., Chichger, H., Dooner, M., McGuirl, D., Mullin, C. J., Newton, J., Pereira, M., Princiotto, A., Quesenberry, P. J., Walsh, T., Whittenhall, M., Klinger, J. R., & Harrington, E. O. (2020). Culture of pulmonary artery endothelial cells from pulmonary artery catheter balloon tips: Considerations for use in pulmonary vascular disease. The European Respiratory Journal, 55(3), 1901313. https://doi.org/10.1183/13993003.01313-2019

17. Jaffe, E. A., Nachman, R. L., Becker, C. G., & Minick, C. R. (1973). Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. The Journal of Clinical Investigation, 52(11), 2745–2756. https://doi.org/10.1172/JCI107470

18. Bashore, T. M., Balter, S., Barac, A., Byrne, J. G., Cavendish, J. J., Chambers, C. E., Hermiller, J. B., Kinlay, S., Landzberg, J. S., Laskey, W. K., McKay, C. R., Miller, J. M., Moliterno, D. J., Moore, J. W. M., Oliver-McNeil, S. M., Popma, J. J., & Tommaso, C. L. (2012). 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Expert Consensus Document on Cardiac Catheterization Laboratory Standards Update. Journal of the American College of Cardiology, 59(24), 2221–2305. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.010

19. Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R., & Badesch, D. B. (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology, 62(25 Suppl), D42-50. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032

20. Maron, B. A. (2023). Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. Journal of the American Heart Association, 12(8), e029024. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029024

21. Sharma, D., Shah, R. J., Sreenivasan, J., Kafle, P., Gupta, R., Levine, A., Lanier, G. M., & Aronow, W. S. (2022). The role of serial right heart catheterization in risk stratification and management of pulmonary arterial hypertension. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 20(7), 543–547. https://doi.org/10.1080/14779072.2022.2092095

22. Vonk Noordegraaf, A., Chin, K. M., Haddad, F., Hassoun, P. M., Hemnes, A. R., Hopkins, S. R., Kawut, S. M., Langleben, D., Lumens, J., & Naeije, R. (2019). Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: An update. The European Respiratory Journal, 53(1), 1801900. https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2018

23. Kutikhin, A. G., Tupikin, A. E., Matveeva, V. G., Shishkova, D. K., Antonova, L. V., Kabilov, M. R., & Velikanova, E. A. (2020). Human Peripheral Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Are Highly Similar to Mature Vascular Endothelial Cells yet Demonstrate a Transitional Transcriptomic Signature. Cells, 9(4), 876. https://doi.org/10.3390/cells9040876

24. Matveeva, V., Khanova, M., Sardin, E., Antonova, L., & Barbarash, O. (2018). Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. International Journal of Molecular Sciences, 19(11), 3453. https://doi.org/10.3390/ijms19113453

Для цитирования: *Боярская Н.В., Скорцану О.И., Смирнова Д.В., Юдинцева Н.М., Гончарова Н.С., Коробченко Е.М., Матакаева Ж.А., Лапшин К.Б., Моисеева О.М., Малашичева А.Б. Эндотелиальные клетки легочной артерии in vitro: как преодолеть дефицит модельного объекта при изучении легочной артериальной гипертензии? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 58-66. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-58-66*

To cite: *Boyarskay N.V., Skortsanu O.I., Smirnova D.V., Yudintseva N.M., Goncharova N.S., Korobchenko E.M., Matakaeva Zh.A., Lapshin K.B., Moiseeva O.M., Malashicheva A.B. Endothelial cells of the pulmonary artery in vitro: how to overcome the deficiency of a model object in the study of pulmonary arterial hypertension? Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 58-66. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-58-66*

Комментарий к статье «Эндотелиальные клетки легочной артерии *in vitro*: как преодолеть дефицит модельного объекта при изучении легочной артериальной гипертензии?»

А.Г. Кутихин

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

Получение циркулирующих эндотелиальных клеток из периферической крови имеет исключительно важное значение для регенеративной медицины в контексте возможного получения возобновляемых препаратов аутологичных эндотелиальных клеток для терапевтического ангиогенеза. Современные исследования в этом направлении ограничены низкой эффективностью существующих технологических процессов выделения таких клеток из периферической венозной крови. В этом контексте важное фундаментальное и прикладное значение имеет работа Н.В. Боярской с коллегами, в которой представлены результаты выделения циркулирующих эндотелиальных клеток из крови, полученной напрямую из легочной артерии в процессе катетеризации правых камер сердца у 39 пациентов с легочной артериальной гипертензией. Сильной стороной исследования является прямое сравнение эффективности выделения циркулирующих эндотелиальных клеток из артериальной и венозной крови одних и тех же пациентов, а также при химической и механической диссоциации клеток напрямую с катетера Сван-Ганца. Именно такой дизайн исследования позволил убедительно показать принципиальную разницу в эффективности выделения циркулирующих эндотелиальных клеток из артериальной крови (16/39 пациентов, ≈ 40%) и венозной крови либо с катетера Сван-Ганца (ни одного успешного случая выделения). Дополнительно авторами было изучено влияние типа функционального белкового покрытия на формирование колоний эндотелиальных клеток с высокой пролиферативной активностью: в частности, появление таких колоний ускорялось при покрытии культурального пластика 0,2% желатином в сравнении с 0,01% фибронектином. Полученные клеточные культуры обладали каноническим эндотелиальным фенотипом (CD31+ vWF+) при конфокальной микроскопии и достаточно высокой пролиферативной активностью, что указывает на их возможную применимость для регенеративной медицины.

Можно с уверенностью сказать, что результаты этой статьи имеют широкие клинические перспективы. При проведении иных эндоваскулярных процедур (к примеру, чрескожного коронарного вмешательства) становится доступным получение циркулирующих эндотелиальных клеток из крови коронарной артерии; при проведении коронарного шунтирования возможен прямой забор крови из аорты и внутренней грудной артерии. Важными параметрами, влияющими на эффективность выделения циркулирующих эндотелиальных клеток из артериальной крови, являются ее объем (чем большее количество выделенные в градиенте фиколла клеток мононуклеарной фракции крови, тем большая вероятность получения циркулирующих эндотелиальных клеток), тип функционального белкового покрытия культурального пластика (важность которого была показана в описываемой работе), а также состав культуральной среды (параметры которой могут регулироваться как при сравнительном тестировании, так и непосредственно в процессе культивирования). Дальнейшие исследования покажут, возможно ли доведение показателя успешности выделения циркулирующих эндотелиальных клеток из артериальной крови до 80%, скорости получения достаточного для терапевтического введения количества эндотелиальных клеток (вероятно, ≥ 3 × 106) – до ≤ 3 недель, а показателя успешности ангиогенной активности данных клеток в трехмерном гелевом матриксе из основных белков базальной мембраны эндотелия (ламинина, коллагена IV типа, энтактина и перлекана) – до 100%. Вероятно, именно такие показатели были бы относительно приемлемыми для клинической апробации такой технологии.

УДК 614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-68-76

ДИНАМИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (2014–2023 гг.). ЧАСТЬ 1

И.В. Самородская, Е.П. Какорина

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

Основные положения

• За период с 2014–2023 гг. в Российской Федерации число ангиопластик коронарных артерий (со стентированием и без) увеличилось на 153%, летальность с 2,1 до 4,3%. Число операций коронарного шунтирования увеличилось на 6,4%, без изменения летальности (1,8 и 1,9%).

Цель	Оценка динамики числа операций при ишемической болезни сердца (ИБС) и летальности при этих операциях в Российской Федерации 2014–2023 гг.; возможности модификации учета и анализа данных.
Материалы и методы	Использованы полученные по запросу данные Росстата (сведения о числе операций при ИБС, проведенных в стационарах Российской Федерации, и числе умерших после операций за год с 2014 по 2023 гг.) из таблицы 2000 формы федерального статистического наблюдения (ФФСН) № 14.
Результаты	Число операций при ИБС в 2023 г. по сравнению с 2014 г. увеличилось на 46,7%, с периодом снижения во время пандемии COVID-19 (в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 14,1% и восстановлением в 2022 г.). В 2023 г. абсолютное число ангиопластик коронарных артерий по сравнению с 2014 г. увеличилось на 153% (с 112 574 или 108 на 100 тыс. населения в 2014 г. до 309 063 или 276 на 100 тыс. населения в 2023 г.; с 7 до 22,5 на 100 госпитализаций по поводу ИБС). Число ангиопластик без стентирования сократилась на 5%, а со стентированием увеличилось в 2,7 раза. Число операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) возросло на 6,4% (с 30 128 до 32 056; с 25 до 27,7 на 100 тыс. населения или с 1,7 до 2,2 на 100 госпитализаций по поводу ИБС; их доля от общего числа операций при ИБС уменьшилась с 17,8 до 8,8%). Соотношение между числом ангиопластик и АКШ в 2014 г. составило 4:1; в 2023 г. – 10:1. Доля умерших от числа выполненных операций АКШ за прошедшие 10 лет существенно не изменилась; максимум зарегистрирован в 2021 г. (2,1%), минимум в 2017 г. (1,6%). Доля умерших от числа ангиопластик выросла (в 2014 г. – 2,1%; в 2023 г. – 4,3%; $p < 0,001$).
Заключение	Выявлена тенденция к значительному росту числа стентирования коронарных артерий (и летальности после них) на фоне стагнации операций АКШ. Отсутствие персонифицированных баз данных не позволяет корректно оценивать причины выявленных изменений, необходимо изменение подходов к организации учета.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Регистры • Аортокоронарное шунтирование • Стентирование коронарных артерий • Летальность

Поступила в редакцию: *09.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *30.06.2025;* ***принята к печати:*** *05.07.2025*

Для корреспонденции: *Ирина Владимировна Самородская, samor2000@yandex.ru; адрес: ул. Щепкина, 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110*

Corresponding author: *Irina V. Samorodskaya, samor2000@yandex.ru; address: 61/2, Shepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110*

TEN-YEAR DYNAMICS OF SURGICAL AND ENDOVASCULAR TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE RUSSIAN FEDERATION (2014–2023). PART 1

I.V. Samorodskaya, E.P. Kakorina

Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2, Shepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110

Highlights

• Over the period from 2014 to 2023, the number of coronary artery angioplasties (with and without stenting) in the Russian Federation increased by 153%, and mortality increased from 2.1 to 4.3%. The number of coronary artery bypass grafting surgeries increased by 6.4%, without changing mortality (1.8 and 1.9%).

Aim	To assess the dynamics of the number of operations for coronary heart disease (CHD) and mortality in the Russian Federation in 2014–2023; possibilities for modifying the accounting and analysis of data.
Methods	The data obtained from Rosstat upon request from table 2000 of the federal statistical observation form (FSOS) No. 14 were used. The data contained information on the number of operations for CHD performed in hospitals of the Russian Federation and the number of deaths after operations for the year from 2014 to 2023.
Results	The number of operations for CHD in 2023 increased by 46.7% compared to 2014, with a period of decline during the COVID-19 pandemic (in 2020 compared to 2019 by 14.1% and recovery in 2022). In 2023, the absolute number of coronary artery angioplasties increased by 153% compared to 2014 (from 112,574 or 108 per 100,000 population in 2014; to 309,063 or 276 per 100,000 in 2023, or from 7 to 22.5 per 100 hospitalizations for coronary artery disease). The number of angioplasty operations without stenting decreased by 5%, and with stenting increased by 2.7 times. The number of coronary artery bypass grafting (CABG) surgeries increased by 6.4% (from 30,128 to 32,056; from 25 to 27.7 per 100 thousand population or from 1.7 to 2.2 per 100 hospitalizations for coronary artery disease; their share of the total number of operations for coronary artery disease decreased from 17.8% to 8.8%). The ratio between the number of angioplasties and CABG in 2014 was 4:1; in 2023, 10:1. The proportion of deaths from the number of CABG surgeries performed has not changed significantly over the past 10 years; the maximum was registered in 2021 (2.1%), the minimum in 2017 (1.6%). The proportion of deaths from the number of endovascular surgeries increased (in 2014 – 2.1%; in 2023 – 4.3%; $p < 0.001$).
Conclusion	A trend towards a significant increase in the number of coronary artery stenting (and mortality after them) against the background of stagnation in CABG surgeries was revealed. The lack of personalized databases does not allow for a correct assessment of the causes of the identified changes; it is necessary to change approaches to organizing accounting.
Keywords	Ischemic heart disease • Registries • Coronary artery bypass grafting • Coronary artery stenting • Mortality

Received: *09.06.2025;* ***received in revised form:*** *30.06.2025;* ***accepted:*** *05.07.2025*

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОКС – острый коронарный синдром
ФФСН – форма федерального статистического наблюдения

Введение

Коронарное шунтирование и эндоваскулярные операции на коронарных артериях (часто в публикациях используется англоязычная калька «чрезкожные коронарные вмешательства» – ЧКВ) восстанавливают приток крови к ишемизированному миокарду. Это, в свою очередь, восстанавливает функцию, жизнеспособность и снимает симптомы стенокардии при хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС), а при острых формах ИБС (таких как острый коронарный синдром, инфаркт миокарда) в части случаев такие операции

являются жизнеспасающими [1, 2]. По данным опубликованного в 2024 г. мета-анализа КШ (по сравнению с эндоваскулярными вмешательствами) с одной стороны связано с более высоким риском осложнений (в том числе инсульта) и более длительным восстановлением, а с другой более выраженным долгосрочным снижением повторных сердечно-сосудистых событий (снижение числа повторных реваскуляризаций и инфаркта миокарда) [3]. Эти результаты подчеркивают важность персонализированных стратегий лечения: для многих пациентов показания, тип и способ реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование, маммарокоронарное шунтирование; шунтирование в условиях искусственного кровообращения и без; баллонная ангиопластика с и без стентирования; различные типы стентов и так далее) определяются как на основе клинико-анатомических характеристик, так и на основе личных предпочтений пациента [4, 5].

Специалисты из Европейского общества кардиологов считают, что не следует связывать различия в стандартизованных коэффициентах смертности от ИБС между странами в частоте применения хирургического и эндоваскулярного лечения, поскольку мало доказательств того, что КШ и стентирование связаны со снижением показателей смертности, за исключением первичного стентирования при остром коронарном синдроме (ОКС) [6].

За последнее десятилетие в ряде стран отмечена тенденция снижения числа операций КШ в расчете на 100 тыс. населения при одновременном росте количества эндоваскулярных вмешательств. По данным OECD снижение числа операций коронарного шунтирования зарегистрировано в таких странах как Канада – 56,4 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 48 с 2022 г., Франция – 29,6 и 25,7; Германия – 68,4 и 44,2; Великобритания – 28,7 и 20,1; Польша – 30,4 и 20,4 соответственно [7]. В Австралии частота АКШ в период с 2008 по 2019 гг. снизилась на 20% (с 73 на 100 тыс. населения до 59), в США почти в 2 раза: со 159 до 82 на 100 тыс. [8, 9]. В то же время число коронарных ангиопластик в Австралии увеличилось с 2012 г. со 164 на 100 тыс. населения до 185 в 2020 г., в Германии с 358,3 в 2012 г. до 375 на 100 тыс. населения в 2022 г.; в Польше 56,5 в 2012 г. и 137 на 100 тыс. населения в 2022 г. По данным Европейского общества кардиологов в 2023 г. сохраняются значительные различия между странами в частоте эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях (в странах со средним уровнем дохода – 1 355/миллион населения, межквартильный размах 708,4 – 2 316; в странах с высоким уровнем дохода – 2 330/миллион, межквартильный размах 1 790–2 499) при меньшем различии в частоте аортокоронарного шунтирования (278,0; межквартильный размах 120,0–407 и 260,4; 213,5–376,9) [2].

В Российской Федерации частота выполненных в медицинском учреждении операций на сердце и сосудах фиксируется в форме федерального статистического наблюдения (ФФСН) № 14, утвержденной Постановлением Госкомстата России № 76 от 04.09.2000 г. ФФСН № 14 предусматривает учет определенных видов операций, числа умерших при каждом виде операции, но не учитывает объемы помощи, оказываемые в ведомственных и частных медицинских организациях. ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России осуществляет учет операций, выполненных отдельными клиниками и по желанию предоставляющих информацию в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» [10]. Таким образом, оба подхода к учету не обеспечивают полных данных и в настоящее время в стране нет национальных регистров (баз данных) по кардиохирургическим операциям.

Цель – оценка динамики числа операций при ишемической болезни сердца (ИБС) и летальности при этих операциях в Российской Федерации 2014–2023 гг.; возможности модификации учета и анализа данных.

В статье части 2 предполагается провести анализ региональной вариабельности числа операций и летальности при ИБС.

Материал и методы

Использованы данные Росстата, полученные по запросу, из таблицы 2000 «Состав пациентов в стационаре, сроки и исходы лечения» ФФСН № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях». Данные содержали сведения о числе операций, проведенных в стационарах в Российской Федерации за год с 2014 по 2023 гг. по поводу ишемических болезней сердца (именно так называется строка учета в ФФСН № 14): аортокоронарное шунтирование (строка АКШ включает все виды коронарного шунтирования; операции в условиях искусственного кровообращения и малоинвазивная реваскуляризация миокарда выделены в отчете в составе АКШ как подвид шунтирования только с 2021 г., поэтому структура АКШ не оценивалась в данном исследовании), ангиопластика коронарных артерий (из них ангиопластика коронарных артерий со стентированием). Несмотря на то, что АКШ – это один из видов коронарного шунтирования, в данной статье использован именно этот термин, как указанный в отчетной форме. Сумма операций АКШ и анлиопластик коронарных артерий (со стентированием и без) была меньше числа операций при ИБС всего. В отчетной форме № 14 нет пояснений о том, какие виды операций были выполнены, поэтому мы выделили эти операции в группу «другие».

Для описания результатов исследования исполь-

зованы абсолютные и относительные значения (%), показатели, характеризующие динамику (абсолютный прирост/убыль, темп роста/убыль, показатель наглядности к 2014 г., в %). Рассчитано число операций на 100 тыс. населения и на 100 госпитализаций по поводу ИБС (стандартизация не проводилась, поскольку ФФСН № 14 не содержит персонифицированные обезличенные данные о возрасте пациентов). При каждом виде операции указано число оперированных умерших, поэтому был определен процент умерших от числа оперированных. В ФФСН № 14 регистрируется число операций, выполненных за год (но не число больных), одному пациенту могло быть выполнено 2 операции в год и даже в период одной госпитализации, но летальный исход зарегистрирован один раз. Таким образом, если за год условно выполнено 100 операций 90 пациентам и умерло 5, то летальность составит 5,55%, а доля умерших от числа проведенных операций 5%.

При сравнении показателей значимыми считали различия при $p < 0,05$. Сравнение в 2 группах качественных показателей выполнено с помощью критерия хи-квадрат. Для проведения статистического анализа использовали пакеты SPSS 26.0 (IBM Company) и Excel (Microsoft для Microsoft Windows).

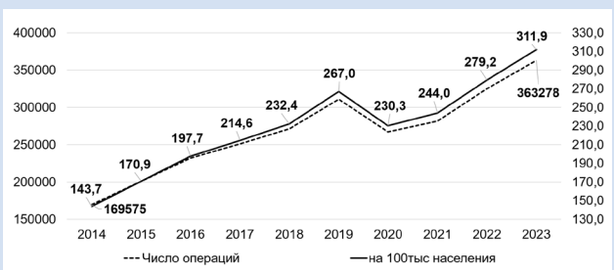


Рисунок 1. Динамика числа операций по поводу ИБС (в абсолютных числах и на 100 тыс. взрослого населения) в Российской Федерации за 2014–2023 гг.

Figure 1. Dynamics of the number of operations for coronary heart disease (in absolute numbers and per 100 thousand adult population) in the Russian Federation for 2014–2023

Результаты

Как видно на рис. 1 в Российской Федерации за десятилетний период отмечен существенный рост числа операций (в 2023 г. по сравнению с 2014 г. – на 46,7%), но во время пандемии COVID-19 зарегистрировано снижение – в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 14,1%, в 2021 г. по сравнению с 2019 г. на 9,4% и восстановление по отношению к 2019 г. произошло в 2022 г.

В *таблице* представлены показатели динамики операций АКШ и ангиопластики коронарных артерий в Российской Федерации (2014–2023 гг.). Число ангиопластик коронарных артерий ежегодно увеличивалось, за исключением 2020 г. по сравнению с 2019 г., но даже в 2020 г. их число превышало 2014 г. на 74%, а в 2023 г. абсолютное число ангиопластик по сравнению в 2014 г. увеличилось на 153%. В отличие от ангиопластики коронарных артерий, число операций АКШ снизилось в период COVID-19 в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 24%, по сравнению с 2014 г. на 12% и только в 2023 г. достигло значений 2014 г. В абсолютном выражении более выражено было сокращение числа эндоваскулярных операций (на 30 940, в 2019 г. – 252 957, а в 2020 г. – 222 017), чем КШ (на 9 772, в 2019 г. – 35 378, в 2020 г. – 26 606).

На рис. 2 представлена структура операций, выполненных пациентам с ИБС, по видам, учитываемых в ФФСН № 14. Несмотря на то, что число операций АКШ увеличилось в 2023 г. по сравнению с 2014 г. на 1 928, их доля в структуре операций при

Динамика числа и показатели динамики операций аортокоронарного шунтирования и ангиопластики коронарных артерий в Российской Федерации (2014–2023 гг.)
Dynamics of the number and dynamics of coronary artery bypass grafting and coronary artery angioplasty operations in the Russian Federation (2014–2023)

Год / Year	Аортокоронарное шунтирование / Coronary artery bypass grafting					Ангиопластика коронарных артерий / Coronary artery angioplasty				
	Абс число / Abs number	Абс прирост / Abs increase	Темп роста/ убыли / Growth/ decrease rate	Темп прироста/ убыли / Growth/ decrease rate	Показатель наглядности / Visibility index	Абс число / Abs number	Абс прирост / Abs increase	Темп роста/ убыли / Growth decrease rate	Темп прироста/ убыли / Growth decrease rate	Показатель наглядности / Visibility index
2014	30 128				100	127 558				100
2015	31 333	1 205,0	104,0	4,0	104,0	156 271	28 713,0	122,5	22,5	122,5
2016	32 864	1 531,0	104,9	4,9	109,1	176 791	20 520,0	113,1	13,1	138,6
2017	32 691	–173,0	99,5	–0,5	108,5	199 735	22 944,0	113,0	13,0	156,6
2018	34 071	1 380,0	104,2	4,2	113,1	216 988	17 253,0	108,6	8,6	170,1
2019	35 378	1 307,0	103,8	3,8	117,4	252 957	35 969,0	116,6	16,6	198,3
2020	26 606	–8 772,0	75,2	–24,8	88,3	222 017	–30 940,0	87,8	–12,2	174,1
2021	29 637	3 031,0	111,4	11,4	98,4	251 977	29 960,0	113,5	13,5	197,5
2022	29 642	5,0	100,0	0,0	98,4	289 469	37 492,0	114,9	14,9	226,9
2023	32 056	2 414,0	108,1	8,1	106,4	323 329	33 860,0	111,7	11,7	253,5

ИБС уменьшилась почти в 2 раза с 17,8% до 8,8%. В то же время произошел существенный рост числа стентирований – как в абсолютном выражении – в 2,7 раза (с 112 574 в 2014 г. до 309 063 в 2023 г.), так и в процентном вкладе в общее число операций (с 66,4% в 2014 г. и 85,1% в 2023 г.). Число операций ангиопластики без стентирования сократилась на 5% (в 2014 г. выполнено 14 984, а в 2023 г. – 14 267); доля уменьшилась с 8,8% до 3,9%. Соотношение между эндоваскулярными вмешательствами и КШ постоянно увеличивалось: в 2014 г. это отношение составило 4:1, а в 2023 г. – 10:1.

Обращает внимание, что доля «других операций» при ИБС так же сократилась с 7% до 2,2%. Снижение числа «других» операций не имело отчетливой тенденции: в 2014 г. их число составило 11 889; максимум зарегистрирован в 2019 г. – 22 653, минимум 247 в 2021 г., затем отмечен рост (6 119 в 2022 г. и 7 893 в 2023 г.).

Число операций АКШ на 100 тыс. населения (рис. 3) практически не изменилось, в то время как число ангиопластик (всего, со стентированием и без) коронарных артерий выросло в 2,5 раза. После пандемии COVID-19 восстановление числа эндоваскулярных операций на 100 тыс. населения (до уровня до пандемии) произошло в 2021 г., в то время как операций АКШ на 100 тыс. населения – в 2023 г., но не достигло уровня 2019 г. и незначительно превысило уровень 2014 и 2015 гг.

На рис. 4 представлено число операций АКШ и число ангиопластик коронарных артерий на 100 госпитализаций по поводу ИБС. Обращает внимание, что в отличие от числа операций на 100 тыс. населения (и АКШ и эндоваскулярных операций) число операций на 100 госпитализаций по поводу ИБС в 2020 г. не уменьшалось. Прирост ангиопластик на 100 госпитализаций с ИБС в 2020 г. по сравнению с 2019 г. составил 28%, а в 2021 г. по сравнению с 2019 г. – 46%.

На рис 5. представлена доля умерших от числа выполненных операций АКШ и ангиопластики (всего, в % от числа операций). Следует еще раз отметить, что доля умерших от числа выполненных операций – это не летальность в полном смысле этого термина (см. раздел материал и методы).

Доля умерших от числа выполненных операций АКШ за прошедшие 10 лет существенно не изменилась (между 2014 и 2023 г. $p = 0,2$); максимум зарегистрирован в 2021 г. (2,1%), минимум в 2017 г. (1,6%; $p < 0,0001$). Абсолютное число и доля умерших от числа выполненных эндоваскулярных операций значительно выросли (в 2014 г. – 2,1%; 2 063 умерших, а в 2023 г. – 4,3%; 10 474 умерших; $p < 0,001$).

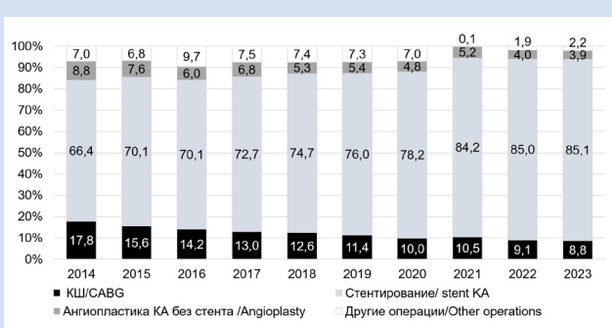


Рисунок 2. Структура операций, выполненных пациентам с ИБС, по видам (2014–2023 гг.)
Figure 2. Structure of operations performed on patients with coronary heart disease, by type (2014–2023)

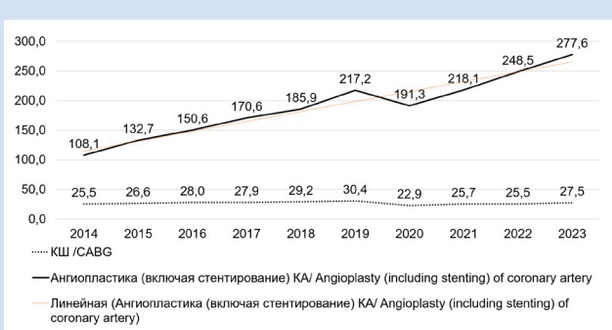


Рисунок 3. Число эндоваскулярных операций и операций коронарного шунтирования на 100 тыс. взрослого населения в Российской Федерации (2014–2023 гг.)
Figure 3. Number of endovascular surgeries and coronary artery bypass grafting operations per 100 thousand adult population in the Russian Federation (2014–2023)



Рисунок 4. Число операций коронарного шунтирования и число эндоваскулярных операций на 100 госпитализаций по поводу ИБС в Российской Федерации (2014–2023 гг.)
Figure 4. The number of coronary artery bypass grafting operations and the number of endovascular operations per 100 hospitalizations for coronary heart disease in the Russian Federation (2014–2023)

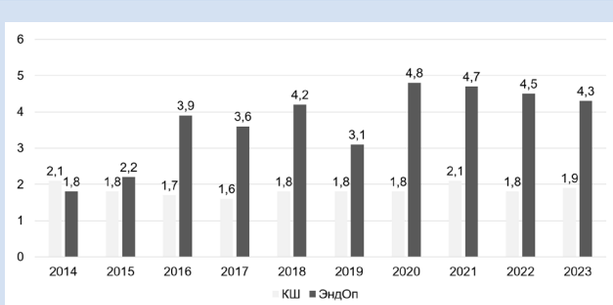


Рисунок 5. Доля умерших от числа выполненных операций (коронарное шунтирование и эндоваскулярные операции) в Российской Федерации (2014–2023 гг.)
Figure 5. The proportion of deaths from the number of operations performed (coronary artery bypass grafting and endovascular operations) in the Russian Federation (2014–2023)

Обсуждение

Сокращение числа операций при ИБС в 2020 г. связано, вероятно, в наибольшей степени с пандемией COVID-19 и сокращением общего числа госпитализаций. Так, в 2020 г. число госпитализаций по поводу ИБС, по данным Росстата, составило 1 122 237, а в 2019 г. – 1 636 050 (рост на 68,6% по сравнению с 2019 г.). По данным Алекяна Б.Г. с соавт. даже при остром коронарном синдроме (ОКС) отмечено существенное снижение числа госпитализаций. Так, в 2018 и 2019 гг. с диагнозом ОКС в Российской Федерации было госпитализировано 531 019 и 501 238 больных, а в период пандемии (2020–2021 гг.) – 403 931 и 397 930 пациентов соответственно [11]. Уменьшение числа поступивших в стационары Российской Федерации больных с диагнозом ОКС на 22,3% в 2020–2021 гг. произошло в основном за счет уменьшения госпитализаций пациентов с диагнозом ОКСбпST (на 29,0%) [12]. Аналогичные тенденции отмечены и в других странах мира. Однако процент этих изменений значительно варьировал [7]. Следует обратить внимание, что в статистике OECD учитываются как процедуры (на 100 тыс. населения), так и случаи (на 100 тыс. населения). Подробного пояснения как именно собирается данная статистика нет, но число процедур больше, чем число случаев. Это свидетельствует о том, что одному человеку может быть выполнены 2 процедуры. Например, в Канаде число случаев ангиопластики (case) в 2022 г. составило 136 на 100 тыс. населения, а процедур 142 на 100 тыс. населения при абсолютном числе 53 180.

В России соотношение эндоваскулярных вмешательств и АКШ в 2023 г. достигло 10:1. По-видимому, пока нет доказательств оптимального соотношения числа этим операций, если их рассматривать с точки зрения влияния на показатели качества жизни и летальности среди больных ИБС. Так, по данным OECD соотношение числа ЧКВ: АКШ в 2022 г. в Австралии составило 2,8:1; в Германии – 8,5:1, во Франции – 11:1.

Обращает внимание рост частоты летальных исходов с 2014 г. по 2023 г., преимущественно при эндоваскулярных вмешательствах. Такие показатели могут быть связаны с увеличением частоты применения эндоваскулярных вмешательств у наиболее тяжелых группа пациентов – пациенты с ОКС и ИМ. Но и в статистике OECD и в статистической форме № 14 нет данных о том, что было причиной выполнения операций (ХИБС или ОКС/ИМ) и в каком соотношении. По данным Алекяна Б.Г. с соавт. при применении в лечении эндоваскулярных вмешательств летальность в Российской Федерации значительно зависела от вида патологии: ИМпST или ОКСбпST, а в период пандемии COVID-19 (2020–2021гг.) по сравнению с 2018–2019 гг. летальность возросла при эндоваскулярном лечении пациентов с ИМпST на 12,3%; у больных с ОКСбпST на 28,6%.

В Австралии больничная летальность для ЧКВ составила 1,7%, но авторы не представили больничную летальность в группах больных с острыми и хроническими формами ИБС в зависимости от вида лечения, но указали, что среди пациентов, которым выполнялись ЧКВ, доля пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST составила 18,7%; с ОКС без подъема сегмента – 29,6% и 50% пациентов с ХИБС [8]. В США в период с 2008 по 2016 гг. летальность после ЧКВ при ИМ с подъемом сегмента ST увеличивалась с 4,9% до 5,3%, нестабильной стенокардии или стабильной ишемической болезни сердца с 0,8% до 1,0%, но оставалась стабильной после ЧКВ при ИМ без подъема сегмента ST (1,6%) [9]. Авторы отмечают, что за этот период значительно возросла доля пожилых пациентов и лиц с сочетанной патологией. Возможно и в России рост доли умерших после ангиопластики/ стентирования обусловлен более тяжелым состоянием пациентов, которым выполняются такие вмешательства, расширением показаний к применению стентирования, что частично подтверждается в публикациях Алекяна Б.Г. с соавт.

Доля умерших после операций аортокоронарного шунтирования в Российской Федерации, по данным статистической отчетной формы № 14, сопоставима с данными, представленными исследователями из США и Австралии (1,2–1,6%), за десятилетний период тенденции к снижению нет. В то же время сложно сравнивать показатели летальности без клинических и демографических характеристик пациентов, которые значительно влияют на показатели летальности. Важен также период оценки летальности и процесс организации медицинской помощи после операции. Возможно определенную роль на летальность оказывают соотношение ЧКВ: АКШ [13]. Во многих регистровых исследованиях сравнивают 7 дневную, 30 дневную летальность и выживаемость за более длительный период времени [14]. Это связано с тем, что часть пациентов могут умереть от осложнений уже после выписки из хирургического отделения. По данным Росстата, доля умерших при стационарном лечении ИБС в стране увеличилась с 4,7% в 2014 г. до 7% в 2023 г. В отсутствии регистров и персонифицированных баз данных невозможно определить какова роль хирургического и эндоваскулярного лечения в происходящих изменениях. С одной стороны, возможно, как было уже отмечено, операции выполняются более тяжелым пациентам, чем 10 лет назад, что обуславливает более высокий риск послеоперационных осложнений и летальности, а с другой, возможно, выполнение операций с превышением показаний, без стандартизованной процедуры

контроля качества оказания медицинской помощи и последующих результатов. В этом случае есть риск увеличения летальности, если не в условиях стационара, то в последующий не столь отдаленный период. Так, например, по данным Hokkanen рестернотомия, как осложнение АКШ, регистрируется примерно у 3% пациентов, кровотечение у 2,5% [15]. Частота таких осложнений, как раневая инфекция грудины может составлять 7,3% [16]. Silverborn с соавт. указывают на то, что такое осложнение, как асептическая несостоятельность швов грудины, которая требовала хирургического вмешательства после АКШ, регистрируется от 0,4% до 1% от операций [17]. Частота осложнений после эндоваскулярных операций в ранний послеоперационный период меньше [6], но эти осложнения так же могут быть жизнеугрожающими, а «стент-зависимые события» (смерть, инфаркт-миокарда, тромбоз стента, необходимость в реваскуляризации) регистрируются в последующем примерно у 2% пациентов ежегодно [18]. Следует учитывать, что большинство операций (особенно эндоваскулярных) при ХИБС выполняются для улучшения качества жизни и не являются жизнеспасающими [6, 19, 20].

Следует обратить внимание еще раз, что в ФФСН № 14 сумма эндоваскулярных операций и АКШ меньше числа операций «всего» при ИБС. В нашем исследовании мы их назвали «другие», поскольку в ФФСН № 14 нет пояснений о том, какие виды операций были выполнены, кроме АКШ и ангиопластики (со стентированием и без). Это могли быть такие операции, как трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда или реконструктивные операции на клапанах или протезирование восходящей аорты, выполненные одновременно с АКШ или реконструкция левого желудочка (без АКШ) или операции, связанные с послеоперационными осложнениями (например, остеосинтез грудины). Возможно, что снижение доли «других операций» в Российской Федерации с 7% в 2014 г. до 2,2% в 2023 г. может свидетельствовать о снижении числа трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда или реконструкции левого желудочка или послеоперационных осложнений, которые потребовали дополнительного хирургического вмешательства у пациентов с ИБС. И поскольку данные ФФСН № 14 не позволяют проводить комплексный происходящих анализ изменений, с нашей точки зрения, необходимо создавать соответствующие национальные регистры.

Ограничения исследования

Во-первых, ФФСН № 14 является административной учетной формой, в которой отсутствует информация о таких обезличенных персонифицированных данных, как возраст, пол, клиническая форма ИБС, ангиографические данные, периоперационные и послеоперационные осложнения и так далее. Таким образом, связь этих факторов с летальными исходами и их динамикой не может быть оценена. Во-вторых, ни ФФСН № 14 ни ФФСН № 12 не позволяют отслеживать результаты лечения пациентов после выписки, частоту повторных госпитализаций и операций.

Заключение

Несмотря на ограничения исследования, полученные данные, предоставляют возможность оценить национальные тенденции использования хирургических и эндоваскулярных методов реваскуляризации миокарда в Российской Федерации за 10-летний период. Выявлена тенденция к значительному росту числа стентирования коронарных артерий (и летальности после них) на фоне стагнации числа коронарного шунтирования и снижения числа «других операций» при ИБС. С целью корректного анализа причин выявленных изменений, необходимо изменение подходов к организации учета с созданием национального персонифицированного обезличенного регистра. Уровень развития информационных технологий позволяет это сделать, но необходим экспертный консенсус по перечню показателей и критериям внесения каждого из показателей в регистр, а также решение этических вопросов. Объемы выполняемых в Российской Федерации операций при наличии регистра позволят разработать национальную систему оценки рисков периоперационной летальности, осложнений и сроков длительности пребывания в стационаре.

Конфликт интересов

Е.П. Какорина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Самородская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Какорина Екатерина Петровна, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6033-5564

Author Information Form

Kakorina Ekaterina P., Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Deputy Director, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6033-5564

Самородская Ирина Владимировна, доктор медицинских наук профессор государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9320-1503

Samorodskaya Irina V., Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9320-1503

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.

2. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020 Т.25, №11. С.4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103

3. Llerena-Velastegui J, Zumbana-Podaneva K, Velastegui-Zurita S, Mejia-Mora M, Perez-Tomassetti J, Cabrera-Cruz A, Haro-Arteaga P, de Jesus ACFS, Coelho PM, Sanahuja-Montiel C. Comparative Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in the Treatment of Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Randomized Controlled Trials. Cardiol Res. 2024 Jun;15(3):153-168. doi: 10.14740/cr1638.

4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 Jan 18;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.

5. Jobs A, Desch S, Freund A, Feistritzer HJ, Thiele H. Revascularization Strategy in Myocardial Infarction with Multivessel Disease. J Clin Med. 2024 Mar 26;13(7):1918. doi: 10.3390/jcm13071918.

6. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Kavousi M, Boriani G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Scherr D, Karagiannidis E, Cvijic M, Kapłon-Cieślicka A, Ignatiuk B, Raatikainen P, De Smedt D, Wood A, Dudek D, Van Belle E, Weidinger F; ESC National Cardiac Societies. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):4019-4062. doi: 10.1093/eurheartj/ehae466.

7. https://data-explorer.oecd.org/

8. Shawon MSR, Falster MO, Hsu B, Yu J, Ooi SY, Jorm L. Trends and Outcomes for Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Graft Surgery in New South Wales from 2008 to 2019. Am J Cardiol. 2023 Jan 15;187:110-118. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.10.047

9. Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A, Gafoor S, Alhajji M, Alreshidan M, Holmes DR, Lerman A. Trends in Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003-2016. JAMA Netw Open. 2020 Feb 5;3(2):e1921326. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21326.

10. Семенов В.Ю., Коваленко О.А. Динамика операций коронарного шунтирования в некоторых федеральных округах Российской Федерации в 2019–2021 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3): 83-91. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-83-91

11. Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. Кардиология. 2021;61(12):4-15. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879

12. Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Ганюков В.И., Маношкина Е.М. Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(4):411-419. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-03

13. Klein LW, Abugroun A, Daoud H. Rates of revascularization and PCI:CABG ratio: a new indicator predicting in-hospital mortality in acute coronary syndromes. Coron Artery Dis. 2022 Mar 1;33(2):69-74. doi: 10.1097/MCA.0000000000001073

14. Chua TKT, Gao F, Chia SY, Sin KYK, Naik MJ, Tan TE, Tham YC. Long-term mortality after isolated coronary artery bypass grafting and risk factors for mortality. J Cardiothorac Surg. 2024 Jul 10;19(1):429. doi: 10.1186/s13019-024-02943-0.

15. Hokkanen, M., Huhtala, H., Laurikka, J. et al. The effect of postoperative complications on health-related quality of life and survival 12 years after coronary artery bypass grafting – a prospective cohort study. J Cardiothorac Surg 16, 173 (2021). https://doi.org/10.1186/s13019-021-01527-6

16. Almramhi, K., Aljehani, M., Bamuflih, M., Alghamdi, S. ., Banser, S. ., Almousa, A. ., ALABDULWAHAB, S. ., & Al-Ebrahim, K. . (2022). Frequency and Risk Factors of Unplanned 30-Day Readmission After Open Heart Surgeries: A Retrospective Study in a Tertiary Care Center. The Heart Surgery Forum, 25(4), E608-E615. https://doi.org/10.1532/hsf.4875

17. Silverborn, M., Heitmann, L.A., Sveinsdottir, N. et al. Non-infectious sternal dehiscence after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Surg 17, 249 (2022). https://doi.org/10.1186/s13019-022-02015-1

18. Madhavan MV, Kirtane AJ, Redfors B, Généreux P, Ben-Yehuda O, Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Smits PC, von Birgelen C, Mehran R, McAndrew T, Serruys PW, Leon MB, Pocock SJ, Stone GW. Stent-Related Adverse Events >1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 18;75(6):590-604. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.058

19. Krittanawong, C., Khawaja, M., Virk, H.U.H. et al.

Strategies for chronic coronary disease: A brief guide for clinicians. npj Cardiovasc Health 1, 6 (2024). https://doi.org/10.1038/s44325-024-00006-w

20. Иванов С.В., Сумин А.Н. Современные тенденции рутинной реваскуляризации миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):25-35. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-25-35

REFERENCES

1. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6110. (In Russ.)

2. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4103

3. Llerena-Velastegui J, Zumbana-Podaneva K, Velastegui-Zurita S, Mejia-Mora M, Perez-Tomassetti J, Cabrera-Cruz A, Haro-Arteaga P, de Jesus ACFS, Coelho PM, Sanahuja-Montiel C. Comparative Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in the Treatment of Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Randomized Controlled Trials. Cardiol Res. 2024 Jun;15(3):153-168. doi: 10.14740/cr1638.

4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 Jan 18;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.

5. Jobs A, Desch S, Freund A, Feistritzer HJ, Thiele H. Revascularization Strategy in Myocardial Infarction with Multivessel Disease. J Clin Med. 2024 Mar 26;13(7):1918. doi: 10.3390/jcm13071918.

6. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Kavousi M, Boriani G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Scherr D, Karagiannidis E, Cvijic M, Kapłon-Cieślicka A, Ignatiuk B, Raatikainen P, De Smedt D, Wood A, Dudek D, Van Belle E, Weidinger F; ESC National Cardiac Societies. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):4019-4062. doi: 10.1093/eurheartj/ehae466.

7. https://data-explorer.oecd.org/

8. Shawon MSR, Falster MO, Hsu B, Yu J, Ooi SY, Jorm L. Trends and Outcomes for Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Graft Surgery in New South Wales from 2008 to 2019. Am J Cardiol. 2023 Jan 15;187:110-118. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.10.047

9. Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A, Gafoor S, Alhajji M, Alreshidan M, Holmes DR, Lerman A. Trends in Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003-2016. JAMA Netw Open. 2020 Feb 5;3(2):e1921326. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21326.

10. Semenov V.Yu., Kovalenko O.A. Changes in the number of coronary bypass surgery in some regions of the Russian Federation in 2019–2021. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3): 83-91. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-83-91

11. Alekyan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., Ganyukov V.I. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. Kardiologiia. 2021;61(12):4-15. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879

12. Alekyan 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. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-03

13. Klein LW, Abugroun A, Daoud H. Rates of revascularization and PCI:CABG ratio: a new indicator predicting in-hospital mortality in acute coronary syndromes. Coron Artery Dis. 2022 Mar 1;33(2):69-74. doi: 10.1097/MCA.0000000000001073

14. Chua TKT, Gao F, Chia SY, Sin KYK, Naik MJ, Tan TE, Tham YC. Long-term mortality after isolated coronary artery bypass grafting and risk factors for mortality. J Cardiothorac Surg. 2024 Jul 10;19(1):429. doi: 10.1186/s13019-024-02943-0.

15. Hokkanen, M., Huhtala, H., Laurikka, J. et al. The effect of postoperative complications on health-related quality of life and survival 12 years after coronary artery bypass grafting – a prospective cohort study. J Cardiothorac Surg 16, 173 (2021). https://doi.org/10.1186/s13019-021-01527-6

16. Almramhi, K., Aljehani, M., Bamuflih, M., Alghamdi, S. ., Banser, S. ., Almousa, A. ., ALABDULWAHAB, S. ., & Al-Ebrahim, K. . (2022). Frequency and Risk Factors of Unplanned 30-Day Readmission After Open Heart Surgeries: A Retrospective Study in a Tertiary Care Center. The Heart Surgery Forum, 25(4), E608-E615. https://doi.org/10.1532/hsf.4875

17. Silverborn, M., Heitmann, L.A., Sveinsdottir, N. et al. Non-infectious sternal dehiscence after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Surg 17, 249 (2022). https://doi.org/10.1186/s13019-022-02015-1

18. Madhavan MV, Kirtane AJ, Redfors B, Généreux P, Ben-Yehuda O, Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Smits PC, von Birgelen C, Mehran R, McAndrew T, Serruys PW, Leon MB, Pocock SJ, Stone GW. Stent-Related Adverse Events >1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 18;75(6):590-604. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.058

19. Krittanawong, C., Khawaja, M., Virk, H.U.H. et al. Strategies for chronic coronary disease: A brief guide for clinicians. npj Cardiovasc Health 1, 6 (2024). https://doi.org/10.1038/s44325-024-00006-w

20. Ivanov S.V., Sumin A.N. Current trends in routine myocardial revascularization. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2):25-35. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-25-35

Для цитирования: *Самородская И.В., Какорина Е.П. Динамика хирургического и эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца в Российской Федерации (2014–2023 гг.). Часть 1. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 68-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-68-76*

To cite: *Samorodskaya I.V., Kakorina E.P. Ten-year dynamics of surgical and endovascular treatment of ischemic heart disease in the Russian Federation (2014–2023). Part 1. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 68-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-68-76*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-77-89

ORIGINAL STUDIES

СПОСОБ «СУХОГО» ХРАНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Ю.А. Кудрявцева, Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, В.Г. Матвеева, А.Ю. Каноныкина, Т.Н. Акентьева, П.С. Онищенко, О.Л. Барбараш

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

Основные положения

• Технология предимплантационного хранения биопротезов играет ключевую роль в профилактике послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии. Разработанный способ «сухого хранения» с применением глицерола позволяет исключить водную фазу, тем самым снижая риск повреждения коллагеновой матрицы при хранении и транспортировке биоматериала. Глицеролизация сохраняет ключевые физико-механические и гемосовместимые характеристики биоткани, не оказывая негативного влияния на ее биосовместимость.

Цель	Разработка технологии «сухого хранения» биологической ткани с использованием глицерола и оценка эффективности технологии в эксперименте.
Материалы и методы	Ксеноперикардиальные лоскуты, консервированные диглицидиловым эфиром этиленгликоля, предоставленные АО «НеоКор», погружали в 57%-ый раствор глицерина на 24 часа, затем выдерживали в вакуумной камере при отрицательном давлении 700 мбар в течение 6 часов. После полного высыхания лоскуты ксеноперикарда подвергали стерилизации этиленоксидом при температуре 37 °С. Оценивали: физико-механические, гемосовместимые, цитотоксические свойства, кальций связывающий потенциал биоматериала после этапа глицеризации, а также циклостойкость и гидродинамические характеристики в динамике до 200 млн. циклов.
Результаты	Процесс глицеролизации не оказал негативного влияния на свойства биоматериала. Относительно удлинение биоматериала увеличилось на 27,6% (p = 0,02), при этом жесткость биоткани не изменилась. При подкожной имплантации биоматериала крысам на сроках имплантации до 60 суток в образцах, обработанных глицерином, очагов кальцификации не обнаружено. Величина гемолиза эритроцитов после контакта с глицеролизованными образцами не превысила 0,2%, при допустимом показателе 2%. Процесс глицеролизации и последующей сушки не оказывает негативного влияния на тромбоциты и позволил значительно снизить цитотоксическое действие при условии кратковременной, в течение 5 минут, отмывки биоматериала в физ. растворе. Биопротезы клапана сердца «Юнилайн» 25 и 30 типоразмеров успешно прошли испытания в 200 млн. циклов. В тоже время для обоих протезов 19 размера отмечено исходно относительно высокие показатели среднего транспротезного градиента, которые увеличились в 3–4,7 раза к отметке 200 мл. циклов.
Заключение	Разработанная технология «сухого» хранения, основанная на глицеролизации биоматериала, не оказывает негативного влияния на физико-механические, био- и гемосовместимые свойства биопротезов, не вызывает кальцификации биоткани в эксперименте на лабораторных животных и не снижает устойчивость к циклическим нагрузкам в динамике до 200 млн. циклов.

Ключевые слова Биопротезы • Сердечно-сосудистая хирургия • Глицерол • Гемосовместимость • Кальцификация • Циклостойкость • Гидродинамические показатели

Поступила в редакцию: *14.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *21.05.2025;* ***принята к печати:*** *16.06.2025*

Для корреспонденции: *Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

METHOD OF "DRY" STORAGE OF BIOLOGICAL PROSTHESES FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Yu.A. Kudryavtseva, E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, V.G. Matveeva, A.Yu. Kanonykina, T.N. Akentyeva, P.S. Onishchenko, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The technology of pre-implantation storage of bioprostheses plays a key role in the prevention of postoperative complications in cardiovascular surgery. The developed method of "dry storage" using glycerol allows to exclude the aqueous phase, thereby reducing the risk of damage to the collagen matrix during storage and transportation of the biomaterial. Glycerolization preserves the basic physical, mechanical and hemocompatible characteristics of the biotissue, without having a negative effect on its biocompatibility.

Aim	Development of a technology for "dry storage" of biological tissue using glycerol and evaluation of the effectiveness of the technology in an experiment.
Methods	Xenopericardial patches preserved with ethylene glycol diglycidyl ether, provided by NeoCor JSC, were immersed in a 57% glycerol solution for 24 hours, then kept in a vacuum chamber at a negative pressure of 700 mbar for 6 hours. After complete drying, the xenopericardial flaps were sterilized with ethylene oxide at a temperature of 37 °C. The following were assessed: physicomechanical, hemocompatible, cytotoxic properties, calcium-binding potential of the biomaterial after the glycerolization stage, as well as cycle resistance and hydrodynamic characteristics in dynamics up to 200 million cycles.
Results	The glycerolization process did not have a negative effect on the properties of the biomaterial. Relative elongation of the biomaterial increased by 27.6% ($p = 0.02$), while the rigidity of the biotissue did not change. During subcutaneous implantation of the biomaterial in rats at implantation periods of up to 60 days, no calcification foci were found in the samples treated with glycerol. The amount of hemolysis of erythrocytes after contact with glycerolized samples did not exceed 0.2%, with an acceptable rate of 2%. The process of glycerolization and subsequent drying does not have a negative effect on platelets and made it possible to significantly reduce the cytotoxic effect, provided that the biomaterial is briefly washed in saline for 5 minutes. The Uniline heart valve bioprostheses of sizes 25 and 30 have successfully passed tests of 200 million cycles. At the same time, for both size 19 prostheses, initially relatively high values of the average transprosthetic gradient were noted, which increased by 3–4.7 times to the 200 ml cycles mark.
Conclusion	The developed technology of "dry" storage, based on glycerolization of biomaterial, does not have a negative effect on the physical and mechanical, bio- and hemocompatible properties of bioprostheses, does not cause calcification of biotissue in an experiment on laboratory animals and does not reduce resistance to cyclic loads in dynamics up to 200 million cycles.

Keywords Bioprostheses • Cardiovascular surgery • Glycerol • Hemocompatibility • Calcification • Cycle resistance • Hydrodynamic parameters

Received: *14.04.2025;* ***received in revised form:*** *21.05.2025;* ***accepted:*** *16.06.2025*

Список сокращений

АДФ – аденозиндифосфат
БТП – бедная тромбоцитами плазма
НАТ – гипоксантин, аминоптерин, тимидин
ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма
ФСБ – фосфатно-солевой буфер

Введение

При хирургическом лечении врожденных и приобретенных пороков сердца, а также в сосудистой хирургии активно и успешно применяют биологические протезы из тканей животного происхождения [1–5]. У биологических протезов есть ряд преимуществ перед искусственными заменителями из синтетических материалов – низкий

риск тромбоэмболических осложнений, протезного эндокардита, острых дисфункций, а также отсутствует необходимость в пожизненном приеме антикоагулянтов [6–8]. Длительность и успешность функционирования биопротеза в организме пациента зависит от многих факторов, и частности, от технологий консервации биоматериала и предимплантационного хранения [8].

Доставка биологических протезов в сердечно-сосудистые центры и хранение до момента имплантации пациенту, в большинстве случаев, осуществляется в различных растворах – глутаровый альдегид [9], 2-3-бис(гидроксиметил)-хиноксалин-1,4-диоксид [10], парабены [11] и т.п. Применение водных растворов требует строгого соблюдения температурного режима, т.к. температура ниже +5 °С может приводить к образованию кристаллов льда, и, как следствие, к риску повреждения коллагеновой матрицы биопротеза и стать причиной дисфункции биопротеза в отдаленной послеоперационном периоде. Помимо этого, при хранении в растворе консерванта или его аналогов, перед имплантацией необходима тщательная и длительная отмывка биопротеза от консервирующего раствора. Данный этап предимплантационной подготовки увеличивает время наркоза и искусственного кровообращения. В связи с этим, разработка технологий предимплантационной обработки и хранения биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии с целью снижения риска повреждения биопротеза и сокращению времени подготовки к имплантации остается актуальной в настоящее время. В связи с этим разработка технологии «сухого хранения» без использования водной фазы представляет актуальное направление, способное упростить логистику, сократить время подготовки и снизить риски деградации материала.

В разработке биопротезов нашел свое применение глицерол/глицерин, который используется как для консервации тканей, так и для длительного хранения предварительно обработанного биоматериала. Разработаны технологии консервации в растворе глицерола различных тканей для применения в сердечно-сосудистой хирургии [12–15]. Глицерол также применяли для консервации и хранения сосудистых заменителей в эксперименте на крысах [15]. Известно о применении глицерола для длительного хранения биопротезов, в том числе и для транскатетерной имплантации [14].

Таким образом, **целью настоящего исследования** стало разработка технологии «сухого хранения» биологической ткани с использованием глицерола и оценка эффективности технологии в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперименты проводили с использованием ксеноперикардиальных лоскутов крупного рогатого скота, консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля, предоставленные АО «НеоКор» (Кемерово, Россия). Ксеноперикардиальные лоскуты предварительно отмывали трижды в течение 15 мин 3-х кратным количеством дистиллированной воды. Далее лоскуты подвергали глицеролизации по разработанной технологии [16], для чего биоматериал погружали в 57%-ый раствор глицерола на 24 часа. После завершения процесса глицеролизации образцы биоматериала выдерживали в вакуумном эксикаторе (камере) при отрицательном давлении 700 мбар при комнатной температуре в течение 6 часов. После полного высыхания лоскуты ксеноперикарда помещали в двойную упаковку для стерилизации и подвергали стерилизации этиленоксидом при температуре 37 °С.

В качестве контроля использовали ксеноперикардиальные лоскуты без дополнительного этапа глицеролизации.

Оценка физико-механических свойств

Испытания биоматериала проведены на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия), с использованием датчика с номинальной силой 50 Н с пределом допустимой погрешности ± 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.).

Оценка гемосовместимости глицеролизованных лоскутов ксеноперикарда

Определение величины гемолиза эритроцитов

Оценку гемолиза эритроцитов проводили после контакта с поверхностью глицеролизованных образцов ксеноперикарда. Для этого использовали свежую донорскую кровь с добавлением 3,8% цитрата натрия в соотношении 1:9 (цитрат: кровь). Исследуемые образцы размером 25 см^2 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 физиологический 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 минут 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, Dt – оптическая плотность пробы, инкубируемой с исследуемым материалом;

Dne – оптическая плотность положительного контроля;

Dpe – 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.

Агрегация тромбоцитов

Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) свежую донорскую цитратную кровь центрифугировали в течение 10 минут при 1 000 об/мин. Бедную тромбоцитами плазму (БТП) получали при помощи повторного центрифугирования ОТП в течение 20 минут при 4 000 об/мин. БТП использовали для калибровки прибора. В качестве положительного контроля использовали интактную обогащенную тромбоцитами плазму.

В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 0,2 мМ/л (НПО «РЕНАМ», Россия). Соотношение пробы и реагента составило 250 мкл ОТП + 25 мкл АДФ. Время контакта исследуемых образцов с ОТП составило 3 минуты.

Максимум агрегации и максимальную скорость агрегации тромбоцитов крови измеряли на полуавтоматическом 4-канальном анализаторе агрегации тромбоцитов «АРАСТ 4004» (LABiTec, Германия).

Оценка адгезии тромбоцитов

Степень адгезии тромбоцитов оценивали после инкубации исследуемых образцов 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 минут фиксировали в 4% растворе параформальдегида. Далее образцы инкубировали с кроличьими антителами к CD41 (ab134131, Abcam, Cambridge, UK) и мышиными антителами к CD62P (ab54427, Abcam, Cambridge, UK) в течение 12 часов при 4 °С. После этого матриксы отмывали ФСБ с добавлением 0,1% Tween 20. Затем образцы инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре со вторичными антителами козы к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (A11034, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) и антителами козы к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (A31570, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Срезы повторно отмывали ФСБ с добавлением 0,1% Tween 20. Для анализа препаратов использовали конфокальный микроскоп (LSM700, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany).

Оценка цитотоксичности образцов

Цитотоксичность биоматериала оценивали на различных группах образцов:

1. Контроль – ксеноперикардиальные пластины клинические, предоставленные АО «НеоКор».
2. Глицеролизованные образцы ксеноперикарда (24 час) без отмывки
3. Экстракт образцов группы 3 (п. 10.3.1. ГОСТ 10993-12-2011)
4. Глицеролизованные образцы ксеноперикарда (24 час) после отмывки (однократно в физ. растворе 5 минут)
5. Контроль клеток.

Исследование проводили на культуре клеток Ea.hy 926, которая представляет собой линию гибридомы, полученную из эндотелия человека и клеток A549/8, и демонстрирует стабильные характеристики эндотелия. В течение всего эксперимента клетки культивировали в стандартной питательной среде DME/F12 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, антибиотиков, глутамина, HAT, амфотерицина.

Для проведения эксперимента выкраивали фрагменты биоматериала размером 0,5 × 0,5 см. Образцы группы 1отмывали в стерильном физиологическом растворе 3 раза с 5-минутной экспозицией. Образцы 4 группы отмывали в стерильном физиологическом растворе однократно с 5-минутной экспозицией.

Для приготовления экстрактов из образцов группы 3 (без отмывки) выкраивали фрагменты размером 1 × 1,5 см, помещали в лунки стерильного культурального планшета с 0,5 мл стандартной питательной среды и инкубировали в течение 24 ч. при 37 °С. Соотношение размера образца и культуральной среды подбирали в соответствии с ГОСТ 10993-12-2011.

В лунки специального планшета клеточного анализатора xCelligence (Agilent, США) вносили питательную среду, измеряли базовое сопротивление. Затем в лунки добавляли клетки Ea.hy926 в количестве 10 000/лунку. Инкубировали в течение часа для осаждения и прикрепления клеток. Регистрация клеточного индекса происходила автоматически каждые 15 минут. После этого в вставки

помещали предварительно подготовленные образцы в количестве 4 шт. для каждого вида образца. Вставки устанавливали в планшеты с клетками. Экстракты вносили непосредственно в лунки планшета с клетками в соотношении 1:1 к объему имеющейся в лунке культуральной среды. Контроль представляли лунки с клетками, культивированными в аналогичном объеме питательной среды. Время культивирования клеток с образцами составило 72 часа. Регистрация клеточного индекса происходила автоматически каждые 15 минут.

Оценка кальций связывающего потенциала биоматериала после этапа глицеролизации

Оценку риска кальцификации проводили на модели ускоренной кальцификации с использованием лабораторных крыс линии Wistar. Все манипуляции лабораторным животным проводили под ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правил по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденными МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977) и в соответствии с требованиями приказов №1179 МЗ СССР от 10.10.1983 г., №267 МЗ РФ от 19.06.2003 г.

Для изучения кальций связывающего потенциала образцы ксеноперикарда имплантировали подкожно крысам весом 60–70 г на сроки 14, 30 и 60 суток. На каждую точку было использовано по 5 животных. Через всю толщину кожи вдоль позвоночника производили 4 разреза длиной 0,5 см, тупым способом формировали слепые каналы длиной 1 см. В каждый канал помещали образец биоматериала размером 7 × 7 мм (глицеролизованный без отмывки и с предварительной 5-ти минутной отмывкой). После окончания эксперимента образцы пленок биоптировали вместе с окружающими тканями, и по 2 образца помещали в криосреду и по два фиксировали в 10% растворе забуференного формалина.

Гистологический анализ биоптатов

Оптимальным подходом к приготовлению срезов для флуоресцентного окрашивания является моментальное замораживание образца в криосреде с последующей криотомной резкой. Вышеуказанные комплексы тканей замораживали в специальной металлической форме с криогелем Tissue-Tek (4583, Sakura) при температуре –195 °C путем погружения в сосуд Дьюара с жидким азотом. Полученные замороженные блоки хранились при температуре –80 °C до этапа подготовки серийных гистологических срезов. Серийные срезы (по 4 стекла в серии) толщиной 7 мкм готовили при помощи криотома (CryoStar NX50, Thermo Scientific). До момента окрашивания стекла хранились в пластиковых контейнерах при температуре –80 °C.

Для анализа объема микрокальцификации криосрезы окрашивали ализариновым красным и контрастировали 4′,6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI, D9564, Sigma-Aldrich). При окрашивании ализариновым красным незафиксированные криосрезы подогревали до комнатной температуры и обезвоживали в 95% этаноле 30 минут с дальнейшей отмывкой в 3 сменах бидистиллированной воды по 10 секунд. После отмывки на срезы наносили ализариновый красный: 1% 70 секунд. После красителя срезы отмывали в 3 сменах бидистиллированной воды по 10 секунд и в дальнейшем инкубировали с DAPI в течение 30 минут в закрытом коробе. После заключительной отмывки стекла были заключены в монтирующую среду на водной основе (ab64230, Abcam).

Визуализацию результатов проводили на флуоресцентном микроскопе (AxioImager.A1, Carl Zeiss) при помощи светофильтров Fs09 – LP515 и объективов EC-Plan-NEOFLUAR 10x/0,3 Ph1 (Carl Zeiss) и EC-Plan-NEOFLUAR 20x/0,5 Ph2 (Carl Zeiss).

Оценка циклостойкости и гидродинамических характеристик в динамике

Испытания биопротезов клапанов сердца, предоставленные АО «НеоКор», проводили на стенде испытаний на циклостойкость HighCycle (Vivitro Labs, Канада). В индивидуальные камеры помещали исследуемые биопротезы клапана сердца, заполняли раствором, поддерживающим осмолярность и стерильность, герметично закрывали и настраивали: среднее обратное давление равное 120 мм рт. ст., температура рабочего контура 37 °C, частота 20 Гц. Ежедневно проверяли параметры испытаний – температуру, завоздушенность камер, частоту и каждые три дня проводили проверку обратного давления.

Каждые 50 миллионов циклов биопротезы клапана сердца извлекали и проводили оценку изменений функциональных (гидродинамических) свойств экспериментальных протезов в установке гидродинамического испытания Pulse Duplicator («Vivitro Labs», Канада). Оборудование представляет собой модель «левой половины сердца», имитирующей работу желудочка и предсердия. Исследование проводили при воспроизведении физиологического режима работы «сердца», определенного ГОСТ 31618.1-2012: ударный объем – 70 мл; минутный объем – 5 л/мин; частота «сердечных» сокращений – 70 уд/мин; среднее обратное давление на протез – 120 мм рт. ст. В качестве среды для испытания использован физиологический раствор. В ходе исследования регистрировали количественно: средний транспротезный градиент; эффективную площадь отверстия; объем регургитации. Все показатели оценивали в течение 10 «сердечных» циклов в установившемся режиме для каждого протеза.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 (ООО «СтатСофт», Россия). Описательная статистика представлена как среднее и ошибка среднего. При сравнении двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты подкожной имплантации биоматериала крысам подтвердили, что на всех сроках имплантации в образцах, обработанных глицерином, как с отмывкой, так и без, не обнаружено очагов кальцификации (рис. 1).

Полученные результаты доказывают безопасность разработанной технологии глицеролизации (режим – 24 часов глицеролизация/ 6 часов сушка/стерилизация этиленоксидом) (сухое хранение) при изготовлении биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии.

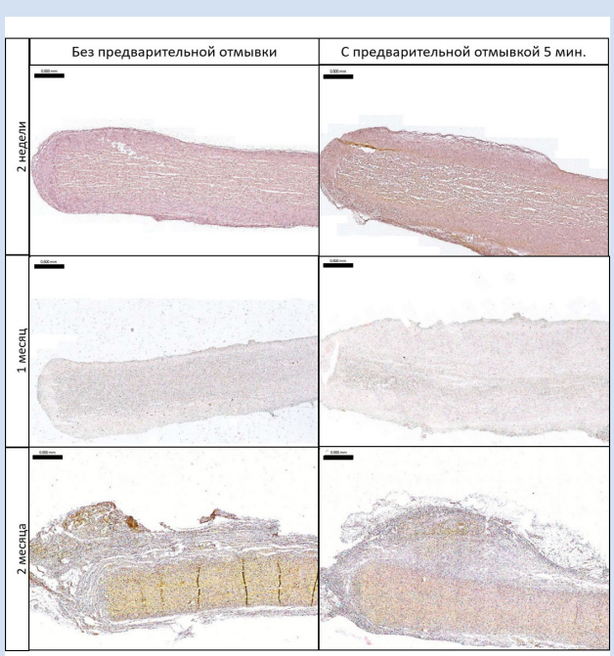


Рисунок 1. Гистологические срезы биоматериала. Срок имплантации 14 суток, 1 и 2 месяца. Образцы без отмывки и с 5-ти минутной отмывкой. Окраска Ализариновым красным. Шкала 500 мкм

Figure 1. Histological sections of biomaterial. Implantation period 14 days, 1 and 2 months. Samples without washing and with a 5-minute wash. Staining with Alizarin red. Scale 500 μm

Оценка гемосовместимости и цитотоксичности образцов

Определение величины гемолиза эритроцитов.

Результаты исследования: после контакта с глицеролизованными и высушенными образцами величина гемолиза была в среднем 0,2 ± 0,06%, при допустимом показателе – 2%. Полученные результаты подтверждают, что процесс глицеролизации и последующей сушки не оказывает негативного влияния на эритроциты.

Агрегация тромбоцитов

Показатели агрегации тромбоцитов до и после контакта с глицеролизованными образцами указаны в табл. 1.

Как показывают результаты исследования, процесс глицеролизации и последующей сушки не оказывает негативного влияния на тромбоциты, различия между группами недостоверны.

Оценка цитотоксичности образцов

Время культивирования клеток с образцами составило 72 часа. Регистрация клеточного индекса происходила автоматически каждые 15 минут. В ходе исследования наблюдали нормальный график жизнеспособности клеток в контрольных образцах (рис. 2).

По результатам исследования выявили, что об-

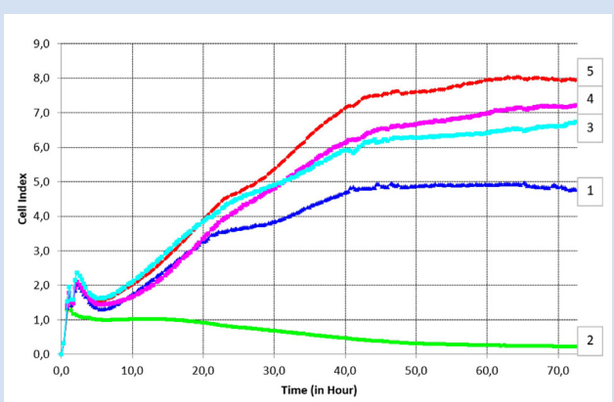


Рисунок 2. График жизнеспособности клеток после контакта с образцами. Обозначение: 1) перикард контроль; 2) перикард глицеролизованный; 3) экстракт группы 2; 4) перикард глицеролизованный с однократной 5-ти минутной отмывкой; 5) контроль клеток

Figure 2. Graph of cell viability after contact with samples. Designation: 1) pericardium control; 2) glycerolized pericardium; 3) group 2 extract; 4) glycerolized pericardium with a single 5-minute wash; 5) cell control

Таблица 1. Показатели агрегации тромбоцитов
Table 1. Platelet aggregation indices

Показатель / Indicator	Интактные тромбоциты / Intact platelets	Тромбоциты после контакта с опытными образцами / Platelets after contact with experimental samples	p
Максимум агрегации / Maximum aggregation, %	70,79 ± 2,61	68,86 ± 4,14	0,756
Максимальная скорость агрегации, %/мин / Maximum aggregation rate, %/min	68,06 ± 7,36	66,51 ± 3,74	0,616

разцы ксеноперикарда (1) обладали умеренным цитотоксическим эффектом, выражавшемся в снижении жизнеспособности клеточной культуры. Образцы ксеноперикарда после 1 ч. глицеролизации без отмывки (2) вызывали гибель культуры. При этом даже небольшая отмывка, в течение 5 минут, нивелировала отрицательное воздействие: образцы этой группы (4) демонстрировали удовлетворительную жизнеспособность в течение всего эксперимента. Экстракты из этих образцов также не оказывали выраженного цитотоксического действия (3).

Полученные результаты демонстрируют, что глицеролизация образцов ксеноперикарда позволяет значительно снизить их цитотоксическое действие, при условии использования после нее кратковременной, в течение 5 минут, отмывки в физ. растворе. Для данного исследования не существует нормативов, которые бы позволяли определить допустимый уровень цитотоксичности исследуемого материала. Нормальный уровень жизнеспособности клеточной культуры можно считать показатели, полученные в группах 1,3 и 4.

Оценка механических свойств глицеролизованного биоматериала

Механические испытания биоматериала проводили с целью изучения его упруго-деформативных свойств. Оценивали такие параметры как: прочность на разрыв, относительное удлинение до момента разрыва и модуль юнга (жесткости). Результаты испытаний представлены в табл. 2 и демонстрируют, что процесс глицеролизации оказал положительный эффект на прочность и относительно удлинение биоматериала, при этом не увеличивая жесткость биоткани. Эластичность биоматериала достоверно увеличилась после этапа глицеролизации ($p = 0,02$).

Испытания глицеролизованного биоматериала на циклические нагрузки

Всего оценивали по два образца каждого из следующих типоразмеров протеза: 30, 25, 19 мм – как наибольший, промежуточный и минимальный (итоговое n = 6). Предварительно, для всех протезов оценивали гидродинамическое показатели в установке Pulse Duplicator (Vivitro Labs, Канада) в условиях, аналогичных физиологическим.

Все образцы отработали в ускоренном режиме 200 млн. циклов. У одного протеза с посадочным диаметром 19 на отметке 84 млн. циклов обнаружили небольшую (d 2 мм) перфорацию в куполе створки (рис. 3).

Наличие перфорации привело к изменению гидродинамических показателей при промежуточном испытании протезов на этапе 100 млн. циклов, что негативно сказалось на объеме регургитации – она в два раза превысила допустимые значения, регламентированные ГОСТом (табл. 3). Несмотря на перфорацию, протез оставлен для прохождения испытаний далее, до полного разрушения створки. Однако необходимо отметить, что при достижении 200 млн. циклов перфорация несколько увеличилась в размере, но тем не менее, полного разрыва створки не произошло. Раскрытие створок было равномерным, что не привело к изменению эффективной площади открытия протеза. Второй протез 19 типоразмера успешно прошел испытания.

В тоже время для обоих протезов 19 размера отмечено исходно относительно высокие показатели среднего транспротезного градиента, которые увеличились в 3 раза для протеза клапана без перфорации, и в 4,7 раза для протеза с таковой. Несмотря на то, что для данной гидродинамической характеристики биопротеза клапана сердца нет требова-

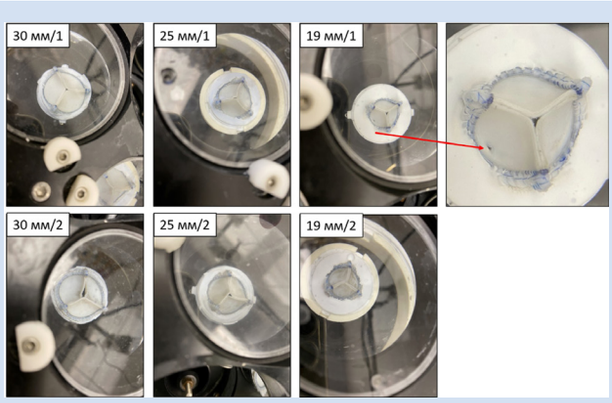


Рисунок 3. Перфорация в куполе створки протеза клапана сердца ЮниЛайн 19/1 с дополнительной глицеролизацией через 84 млн циклов
Figure 3. Perforation in the dome of the UniLine 19/1 heart valve prosthesis with additional glycerolization after 84 million cycles

Таблица 2. Результаты физико-механических испытаний ксеноперикардиальных лоскутов до и после этапа глицеролизации
Table 2. Results of physical and mechanical tests of xenopericardial flaps before and after the glycerolization stage

Показатель / Indicator	До глицеролизации / Before glycerolization, M ± m	После глицеролизации / After glycerolization, M ± m	p
Прочность (разрушающее напряжение при растяжении), Мпа / Strength (tensile strength at break), MPa	8,77 ± 1,03	9,28 ± 1,28	0,754
Эластичность (относительное удлинение при растяжении) / Elasticity (relative elongation under tension), %	48,10 ± 2,34	61,38 ± 3,95*	0,020
Модуль Юнга (жесткости), Мпа / Young's modulus (rigidity), MPa	9,87 ± 1,62	7,12 ± 0,52	0,131

ний в ГОСТ 31618.1-2012, полученные результаты считаем неудовлетворительными и связываем их с особенностями конструкции и моделирования створчатой конструкции на протез столь малого диаметра.

Протезы 25 и 30 типоразмеров успешно прошли испытания в 200 млн. циклов (табл. 3). Для одного протеза 25 диаметра на отметке 200 млн. циклов увеличился средний транспротезный градиент и превысил на 10% допустимые 10 мл за цикл. При этом на отметке 150 млн. циклов данный показатель не превышал 4 мл/цикл.

Полученные результаты свидетельствуют, что глицеролизация не оказывает негативного влияния на гидродинамические показатели биопротезов в динамике до наработки ими 200 млн. циклов.

Обсуждение

Совершенствование технологий консервации и предимплантационного хранения биопротезов остается актуальным направлением, особенно в условиях роста применения биологических имплантатов, включая изделия для транскатетерной имплантации [17]. Технология «сухого хранения», исключающая наличие водной фазы, обладает рядом преимуществ: снижение рисков при транспортировке, упрощение логистики и исключение необходимости строгого температурного контроля. Выход за пределы допустимого температурного диапазона, особенно ниже +5 °C, способен вызвать микроструктурные повреждения коллагеновых волокон, не видимые при макроскопическом исследовании, что в клинической практике может привести к дисфункции клапана после имплантации. Использование глицерина в качестве заменителя водной фазы снижает вероятность повреждения коллагеновых волокон при нарушении температурного режима.

Глицерол (глицерин) широко применяется в фармацевтической промышленности и представляет интерес при хранении биотканей [12, 13, 23], хотя необходимо отметить, что большинство технологий пока не вышли за рамки экспериментов. В ходе экспериментов нами зафиксирован умеренный цитотоксический эффект при прямом контакте глицеролизованной поверхности с эндотелиальными клетками. Аналогичные эффекты наблюдались при варьировании параметров экспозиции в растворах криопротекторов, включая глицерол. Известно, что 50%-й глицерол способен индуцировать окислительный стресс, апоптоз и митохондриальную

Таблица 3. Гидродинамические показатели протезов клапана сердца на основе глицеролизованного ксеноперикарда
Table 3. Hydrodynamic parameters of heart valve prostheses based on glycerolized xenopericardium

	До испытания / Before the test	50 млн. циклов / 50 million cycles	100 млн. циклов / 100 million cycles	150 млн. циклов / 150 million cycles	200 млн. циклов / 200 million cycles	Допустимый показатель по ГОСТ 31618.1-2012 / Permissible indicator according to GOST 31618.1-2012
Типоразмер 19 мм / Size 19 mm						
Эффективная площадь отверстия, см² / Effective orifice area, cm²	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	Не менее 0,7 / Not less than 0.7
	1,0	1,0	0,90	1,1	0,9	
Средний транспротезный градиент, мм рт. ст. / Average transprosthetic gradient, mmHg	12,6	29,0	20,4	35,5	57,2	Нет требований / No requirements
	12,0	28,5	15,9	33,0	37,0	
Объем регургитации, мл/цикл / Regurgitant volume, ml/cycle	2,1	1,1	12,9	40,3	34,2	Не более 6 / No more than 6
	2,0	1,3	2,0	3,8	5,0	
Типоразмер 25 мм / Size 25 mm						
Эффективная площадь отверстия, см² / Effective orifice area, cm²	1,8	2,0	1,7	2,0	1,8	Не менее 1,2 / Not less than 1.2
	1,8	2,0	1,7	1,7	2,1	
Средний транспротезный градиент, мм рт. ст. / Average transprosthetic gradient, mmHg	4,1	7,4	4,9	6,6	7,3	Нет требований / No requirements
	3,8	7,4	5,2	9,0	7,8	
Объем регургитации, мл/цикл / Regurgitant volume, ml/cycle	3,2	4,3	3,4	3,8	11,0	Не более 10 / No more than 10
	3,6	2,5	3,2	3,4	7,5	
Типоразмер 30 мм / Size 30 mm						
Эффективная площадь отверстия, см² / Effective orifice area, cm²	2,1	2,0	2,7	2,2	1,9	Не менее 1,8 / Not less than 1.8
	2,4	2,1	2,6	2,0	2,6	
Средний транспротезный градиент, мм рт. ст. / Average transprosthetic gradient, mmHg	3,7	2,5	2,5	5,4	2,7	Нет требований / No requirements
	2,6	2,0	1,8	4,3	2,0	
Объем регургитации, мл/цикл / Regurgitant volume, ml/cycle	3,2	3,2	3,6	7,4	3,5	Не более 12 / No more than 12
	3,3	2,9	8,6	10,1	9,2	

дисфункцию клеток [21, 22]. В то же время при минимизации концентрации или кратковременной отмывке токсическое воздействие значительно ослабевает, что подтверждают полученные нами результаты. Следовательно, при кратковременной отмывке (в течение 5 минут) или при использовании экстрактов, глицерол не оказывает выраженного цитотоксического действия. При этом, глицерол широко применяют в качестве криопротектора при заморозке эритроцитарной массы – защитный эффект которого определяется модификацией механических характеристик плазматической мембраны эритроцита [23].

Вышеописанные эффекты объясняют различие в полученных нами данных – цитотоксический эффект при контакте с эндотелиальными клетками и минимальные показатели гемолиза при контакте с эритроцитами. Вероятно, это также связано и с количеством жидкости при проведении тестов – чем больше жидкости, тем меньше концентрация глицерола и меньше его токсический эффект. Это доказывает и отсутствие токсического воздействия глицерола при использовании однократной отмывки образцов перед экспериментом и при предварительной экстракции образцов.

В тоже время мы не отметили различий от наличия отмывки от глицерола при имплантации образцов биоматериала подкожно крысам – во всех образцах не было отмечено кальцификации и признаков воспаления. Учитывая, что протезы для сердечно-сосудистой хирургии размещаются в потоке крови, полученная нами цитоксичность глицеролизованных образцов без предварительной отмывки не будет оказывать каких-либо негативных последствий для пациента.

Устойчивость к циклическим нагрузкам является важным параметром для биопротезов клапана сердца и зависит от многих факторов – конструкция каркаса, дизайн и моделирование створчатой части, исходные упруго-деформативные характеристики материала. Требования к количеству миллионов циклов различаются по требованиям различных ГОСТ. Минимальным количеством является 200 млн. циклов, что равно 5 годам работы в сердце пациента. Полученные нами данные продемонстрировали перспективность разработанной технологии «сухого хранения» – через 200 млн. циклов протезы демонстрируют удовлетворительные гидродинамические показатели.

Представляется, что выявленные единичные перфорации у биопротезов 19 типоразмера обусловлены особенностями конструкции каркаса и структурной организацией ксеноперикарда, а не влиянием технологии глицеролизации. Морфологические параметры, такие как направление и плотность коллагеновых волокон, в сочетании с конструктивными элементами каркаса протеза, могут способствовать локальной перегрузке створок и формированию дефектов при длительном циклическом воздействии.

В отношении высоких показателей среднего транспротезного градиента у протезов 19 диаметра в литературе отсутствуют данные, какие показатели считать нормой. Для протезов, монтированных на жестком каркасе, доступны данные для размера 21 мм [24] и показатели, полученные ходе нашего исследования сопоставимы 16,25 ± 0,62 и 12,0–12,3 мм рт. ст. соответственно, перед началом исследований на циклостойкость. В динамике, до достижения 1 млрд циклов, Sadri V. с коллегами не отмечали увеличения среднего транспротезного градиента [24]. Но, при этом они указывают, что площадь эффективного открытия увеличивается в динамике и связывают это с тем, что створки становятся более гибкими из-за циклической нагрузки давлением в ускоренном тестере на износ с течением времени.

В исследовании Raghav V. с соавторами [24] подвергали исследованию на циклостойкость биологические каркасные протезы 21 и 23 размера. В качестве критериев эффективности принимали сохранность площади эффективного открытия и объем регургитации. В ходе испытаний после отработки 100 млн. циклов на двух протезах 23 диаметра фиксировали формирование перфораций в области стоек каркаса и считают перфорации как артефакты теста, поскольку в клиническом сценарии, после имплантации поверхность биоматериала покрывается белковыми отложениями и клетками пациента, что служит изолирующим фактором, снижающим риск перфорации. Мы придерживаемся мнения, что перфорации связаны с особенностями конструкции протеза и производителю необходимо уделить пристальное внимание на данное событие.

Заключение

На основании проведенных исследований, можно утверждать, что разработанная технология «сухого» хранения, основанная на глицеролизации биоматериала, не оказывает негативного влияния на физико-механические, био- и гемосовместимые свойства биопротезов, не вызывает кальцификации биоткани в эксперименте на лабораторных животных и не снижает устойчивость к циклическим нагрузкам в динамике до 200 млн. циклов.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Акентье-

ва заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором 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).

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук главный научный сотрудник отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

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

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

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

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

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

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

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., Dr. Sci. (Biol), Chief Researcher, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institutes «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Ovcharenko Evgeny A., Ph.D., 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

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

Matveeva Vera G., Researcher at the Laboratory of Cellular technology, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Kanonykina Anastasia.Yu., junior Research Scientist, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institutes «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Akentyeva Tatyana N., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Onishchenko Pavel S., Junior researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aroz S.G., Spaggiari M., Jeon H., Oberholzer J., Benedetti E., Tzvetanov I. The use of bovine pericardial patch for vascular reconstruction in infected fields for transplant recipients // J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2017 Mar 6;3(1):47-49. DOI: 10.1016/j.jvscit.2016.10.006.

2. Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (1): 132–139. DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-132–139.

3. Kueri S., Kari F.A., Ayala Fuentes R., Sievers H.H., Beyersdorf F., Bothe W. The use of biological heart valves—types of prosthesis, durability and complications. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 423–30. DOI: 10.3238/arz tebl.2019.0423

4. Iop L., Palmosi T., Dal Sasso E., Gerosa G. Bioengineered tissue solutions for repair, correction and reconstruction in cardiovascular surgery. J Thorac Dis. 2018 Jul;10(Suppl 20):S2390-S2411. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.27.

5. Кудрявцева Ю.А., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Понасенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии – полувековая история и перспективы развития. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1):196-210. DOI:10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210

6. Рогулина Н.В., Горбунова Е.В., Кондюкова Н.В., Одаренко Ю.Н., Барбараш Л.С. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке. Российский кардиологический журнал. 2015;(7):94-97. DOI:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97

7. Singab H., Sami G. Mitral Valve Bioprosthesis Is Safer Than Mechanical Mitral Prosthesis in Young Women. The Heart Surgery Forum, 2020. 23(5), E677-E684. DOI:10.1532/hsf.3145

8 Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопро-

тезов 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

9. Zvyagina A.I., Minaychev V.V., Kobyakova M.I., Lomovskaya Y.V., Senotov A.S., Pyatina K.V., Akatov V.S., Fadeev R.S., Fadeeva I.S. Soft Biomimetic Approach for the Development of Calcinosis-Resistant Glutaraldehyde-Fixed Biomaterials for Cardiovascular Surgery. Biomimetics (Basel) 2023 Aug 10;8(4):357. DOI:10.3390/biomimetics8040357.

10. Патент №2457867, Рос. Федерация: МКП A61L 2/16, A61L 27/00, A61K 31/498. Способ стерилизации и предимплантационного хранения биологических протезов из ксеногенной и аллогенной ткани для сердечнососудистой хирурги [Текст] / Костава В.Т., Бакулева Н.П., Лютова И.Г. и др.; патентообладатель: Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (RU). №2011117782/15; заявл. 05.05.2011; опубл. 10.08.2012 г., бюл. №22

11. Патент № 2633062, Рос. Федерация: МКП A61F2/24. Способ предимплантационного хранения биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии [Текст] / Барбараш Л.С., Кудрявцева Ю.А. Патентообладатель: Барбараш Л.С., Кудрявцева Ю.А. №2016145488; заявл. 21.11.2016; 11.10.2017 Бюл. № 29.

12. Fumoto H., Chen J-F., Zhou O., Massiello A.L, Dessoffy R., Fukamachi K., Navia J.L Performance of Bioprosthetic Valves after Glycerol Dehydration, Ethylene Oxide Sterilization, and Rehydration. Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 32–36. DOI: 10.1097/imi.0b013e31820a7cd6

13. Osinowo O, Monro J L, Ross J K. The use of glycerol-preserved homologous dura mater grafts in cardiac surgery: the Southampton experience. Ann Thorac Surg 1985 Apr;39(4):367-70. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)62635-5.

14. Jin L., He H., Yang F., Xu L., Guo G., WangY . Tough pNAGA hydrogel hybridized porcine pericardium for the premounted TAVI valve with improved anti-tearing properties and hemocompatibility / Biomed Mater. 2020 Oct 3;15(6):065013. doi: 10.1088/1748-605X/aba239

15. Fahner P.J., Legemate D.A., van der Wal A.C., van Marle J., Peters S.L.M., van Eck C.F., van Gulik T.M., Idu M.M. Comparison of Preserved Vascular Allografts Using Glycerol and University of Wisconsin Solution in a Goat Carotid Artery Transplantation Model. Eur Surg Res (2012) 48 (2): 64–72. DOI:10.1159/000334170

16. Патент № 2827028 «Способ предимплантационной обработки биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии». Кудрявцева Ю.А., Резвова М.А., Овчаренко Е.А., Барбараш Л.С. Опубликовано: 20.09.2024 Бюл. № 26. A61L 27/00; A61K 31/72; A01N 1/02

17. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Орлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М:НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2023. 344 с.

18. David T. How to decide between a bioprosthetic and mechanical valve, Canadian Journal of Cardiology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.09.011.

19. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Рогулина Н.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. Кардиология. 2019;59(10):49–59. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n327

20. Larsen K., Petrovski G., Boix-Lemonche G. Alternative cryoprotective agent for corneal stroma-derived mesenchymal stromal cells for clinical applications. Sci Rep. 2024 Jul 9;14(1):15788. DOI: 10.1038/s41598-024-65469-4.

21. Best B.P. Correction to: Cryoprotectant Toxicity: Facts, Issues, and Questions. Rejuvenation Res 2015;18(5):422-436; DOI: 10.1089/rej.2014.1656.

22. Almansoori, K. A., Prasad, V., Forbes, J. F., Law, G. K., McGann, L. E., Elliott, J. A. W., & Jomha, N. M. (2012). Cryoprotective agent toxicity interactions in human articular chondrocytes. Cryobiology, 64(3), 185–191. DOI:10.1016/j.cryobiol.2012.01.006

23. Землянских Н.Г., Бабийчук Л.А. Пространственно-конформационные модификации белков мембранно-цитоскелетного комплекса криоконсервированных эритроцитов. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2019, 36 (2):125-136. DOI: 10.1134/S0233475519010055

24. Sadri V., Trusty P.M, Madukauwa-David I.D.a, Yoganathan A.P. Long-term durability of a new surgical aortic valve: A 1 billion cycle in vitro study. JTCVS 2021 Nov 4:9:59-69. DOI: 10.1016/j.xjon.2021.10.056.

25. Raghav V., Okafor I., Quach M., Dang L., Marquez S., Yoganathan A.P. Long-Term Durability of Carpentier-Edwards Magna Ease Valve: A One Billion Cycle In Vitro Study. Ann Thorac Surg. 2016 May;101(5):1759-65. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.069.

REFERENCES

1. Aroz S.G., Spaggiari M., Jeon H., Oberholzer J., Benedetti E., Tzvetanov I. The use of bovine pericardial patch for vascular reconstruction in infected fields for transplant recipients // J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2017 Mar 6;3(1):47-49. DOI: 10.1016/j.jvscit.2016.10.006.

2. Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (1): 132–139. DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-132–139.

3. Kueri S., Kari F.A., Ayala Fuentes R., Sievers H.H., Beyersdorf F., Bothe W. The use of biological heart valves—types of prosthesis, durability and complications. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 423–30. DOI: 10.3238/arz tebl.2019.0423

4. Iop L., Palmosi T., Dal Sasso E., Gerosa G. Bioengineered tissue solutions for repair, correction and reconstruction in cardiovascular surgery. J Thorac Dis. 2018 Jul;10(Suppl 20):S2390-S2411. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.27.

5. Кудрявцева Ю.А., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Понасенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии – полувековая история и перспективы развития. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1):196-210. DOI:10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210

6. Рогулина Н.В., Горбунова Е.В., Кондюкова Н.В., Одаренко Ю.Н., Барбараш Л.С. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке. Российский кардиологический журнал. 2015;(7):94-97. DOI:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97

7. Singab H., Sami G. Mitral Valve Bioprosthesis Is Safer Than Mechanical Mitral Prosthesis in Young Women. The Heart Surgery Forum, 2020. 23(5), E677-E684. DOI:10.1532/hsf.3145

8 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

9. Zvyagina A.I., Minaychev V.V., Kobyakova M.I., Lomovskaya Y.V., Senotov A.S., Pyatina K.V., Akatov V.S., Fadeev R.S., Fadeeva I.S. Soft Biomimetic Approach for the Development of Calcinosis-Resistant Glutaraldehyde-Fixed

Biomaterials for Cardiovascular Surgery. Biomimetics (Basel) 2023 Aug 10;8(4):357. DOI:10.3390/biomimetics8040357.

10. Патент №2457867, Рос. Федерация: МКП A61L 2/16, A61L 27/00, A61K 31/498. Способ стерилизации и предимплантационного хранения биологических протезов из ксеногенной и аллогенной ткани для сердечнососудистой хирурги [Текст] / Костава В.Т., Бакулева Н.П., Лютова И.Г. и др.; патентообладатель: Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (RU). №2011117782/15; заявл. 05.05.2011; опубл. 10.08.2012 г., бюл. №22

11. Патент № 2633062, Рос. Федерация: МКП A61F2/24. Способ предимплантационного хранения биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии [Текст] / Барбараш Л.С., Кудрявцева Ю.А. Патентообладатель: Барбараш Л.С., Кудрявцева Ю.А. №2016145488; заявл. 21.11.2016; 11.10.2017 Бюл. № 29.

12. Fumoto H., Chen J-F., Zhou O., Massiello A.L, Dessoffy R., Fukamachi K., Navia J.L Performance of Bioprosthetic Valves after Glycerol Dehydration, Ethylene Oxide Sterilization, and Rehydration. Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 32–36. DOI: 10.1097/imi.0b013e31820a7cd6

13. Osinowo O, Monro J L, Ross J K. The use of glycerol-preserved homologous dura mater grafts in cardiac surgery: the Southampton experience. Ann Thorac Surg 1985 Apr;39(4):367-70. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)62635-5.

14. Jin L., He H., Yang F., Xu L., Guo G., WangY . Tough pNAGA hydrogel hybridized porcine pericardium for the premounted TAVI valve with improved anti-tearing properties and hemocompatibility / Biomed Mater. 2020 Oct 3;15(6):065013. doi: 10.1088/1748-605X/aba239

15. Fahner P.J., Legemate D.A., van der Wal A.C., van Marle J., Peters S.L.M., van Eck C.F., van Gulik T.M., Idu M.M. Comparison of Preserved Vascular Allografts Using Glycerol and University of Wisconsin Solution in a Goat Carotid Artery Transplantation Model. Eur Surg Res (2012) 48 (2): 64–72. DOI:10.1159/000334170

16. Патент № 2827028 «Способ предимплантационной обработки биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии». Кудрявцева Ю.А., Резвова М.А., Овчаренко Е.А., Барбараш Л.С. Опубликовано: 20.09.2024 Бюл. № 26. A61L 27/00; A61K 31/72; A01N 1/02

17. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Орлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М:НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2023. 344 с.

18. David T. How to decide between a bioprosthetic and mechanical valve, Canadian Journal of Cardiology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.09.011.

19. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Рогулина Н.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. Кардиология. 2019;59(10):49–59. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n327

20. Larsen K., Petrovski G., Boix-Lemonche G. Alternative cryoprotective agent for corneal stroma-derived mesenchymal stromal cells for clinical applications. Sci Rep. 2024 Jul 9;14(1):15788. DOI: 10.1038/s41598-024-65469-4.

21. Best B.P. Correction to: Cryoprotectant Toxicity: Facts, Issues, and Questions. Rejuvenation Res 2015;18(5):422-436; DOI: 10.1089/rej.2014.1656.

22. Almansoori, K. A., Prasad, V., Forbes, J. F., Law, G. K., McGann, L. E., Elliott, J. A. W., & Jomha, N. M. (2012). Cryoprotective agent toxicity interactions in human articular chondrocytes. Cryobiology, 64(3), 185–191. DOI:10.1016/j.cryobiol.2012.01.006

23. Землянских Н.Г., Бабийчук Л.А. Пространственно-конформационные модификации белков мембранно-цитоскелетного комплекса криоконсервированных эритроцитов. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2019, 36 (2):125-136. DOI: 10.1134/S0233475519010055

24. Sadri V., Trusty P.M, Madukauwa-David I.D.a, Yoganathan A.P. Long-term durability of a new surgical aortic valve: A 1 billion cycle in vitro study. JTCVS 2021 Nov 4:9:59-69. DOI: 10.1016/j.xjon.2021.10.056.

25. Raghav V., Okafor I., Quach M., Dang L., Marquez S., Yoganathan A.P. Long-Term Durability of Carpentier-Edwards Magna Ease Valve: A One Billion Cycle In Vitro Study. Ann Thorac Surg. 2016 May;101(5):1759-65. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.069.

Для цитирования: *Кудрявцева Ю.А., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Матвеева В.Г., Каноныкина А.Ю., Акентьева Т.Н., Онищенко П.С., Барбараш О.Л. Способ «сухого» хранения биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 77-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-77-89*

To cite: *Kudryavtseva Yu.A., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Matveeva V.G., Kanonykina A.Yu., Akentyeva T.N., Onishchenko P.S., Barbarash O.L. Method of "dry" storage of biological prostheses for cardiovascular surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 77-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-77-89*

Комментарий к статье «Способ «сухого» хранения биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии»

А.Е. Костюнин

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

Биологические протезы клапанов сердца, изготовленные из стабилизированных тканей животного происхождения, являются самым часто используемым типом клапанных заменителей в мировой кардиохирургической практике. Популярность биопротезов обусловлена их значимыми преимуществами перед механическими клапанами: низкой тромбогенностью, не требующей назначения реципиенту пожизненной антикоагулянтной терапии, устойчивостью к инфекционным осложнениям и бесшумностью работы. Впрочем, биологические протезы не лишены недостатков, главным из которых является их ограниченная долговечность, составляющая в среднем 10–15 лет для большинства коммерчески используемых моделей. На сроки функционирования биопротезов влияет множество факторов, в том числе применяемые при их эксплуатации технологии и условия хранения.

В этом контексте работа Ю.А. Кудрявцевой с соавторами привлекает особое внимание, поскольку в ней описан оригинальный способ «сухого» хранения биологических клапанов, основанный на методе глицеризации. Потенциально, исключение водной фазы позволит существенно снизить риски при транспортировке этих медицинских изделий (например, исключить вероятность кристаллизации раствора для при выходе температурного режима в диапазон ниже 0 °C) и их длительном хранении (уменьшение вероятности контаминации бактериальными агентами). В перспективе, это может способствовать не только упрощению и удешевлению логистики, но и положительно сказаться на долговечности протезов.

Авторами выполнен ряд экспериментальных исследований для доклинической оценки безопасности и эффективности разработанной технологии. В частности, было показано, что глицеризованный биоматериал обладает высокой гемосовместимостью *in vitro* и низкой склонностью к кальцификации в крысиной модели подкожной имплантации. Хотя при инкубации клеток Ea.hy926 в присутствии образцов (анализ xCelligence) авторы отмечают высокую токсичность гицеризованного биоматериала, этот негативный эффект устраняет непродолжительная (5 минут) отмывка в физиологическом растворе. Данные по оценке механических свойств глицеризованного биоматериала указывают на повышение его эластичности по сравнению с неизмененной тканью при сохранении исходных прочностных характеристиках. Наконец, авторы рассматриваемой статьи демонстрируют удовлетворительную долговечность протезов модели «ЮниЛайн» (АО НеоКор, Россия), подвергнутых глицеризации и последующим испытаниям на циклостойкость в течение 200 млн. циклов. В целом, полученные авторами результаты показывают, что предложенная ими технология хранения не ухудшает свойства как самой биоткани, так и изготовленных на её основе протезов.

На мой взгляд, представленный Ю.А. Кудрявцевой с соавторами метод хранения имеет неплохие перспективы для внедрения в практику производства и хранения отечественных биопротезов клапанов сердца ввиду его неоспоримых преимуществ. Впрочем, для окончательного подтверждения возможности его внедрения в клиническую практику требуются дальнейшие испытания в модели ортотопической имплантации клапана крупному лабораторному животному (овце или свинье).

УДК 576.08
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-91-101

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, Е.А. Торгунакова, М.Ю. Ханова, М.С. Коломеец, Е.А. Сенокосова

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Не существует универсального метода оценки цитотоксичности материала. Действительный результат можно достичь, используя нескольких принципиально разных методов исследования, с учётом особенностей тестируемого материала.

Актуальность	Несмотря на распространенность и частоту применения, вопросы стандартизации методов определения цитотоксичности материалов для медицинских изделий остаются нерешенными. Широкая вариативность подходов к оценке цитотоксичности *in vitro* требует от исследователя тщательного планирования испытания с учетом особенностей исследуемого объекта.
Цель	Провести сравнительный анализ чувствительности разных культур клеток и методов оценки цитотоксичности при анализе материала для создания протезов для сердечно-сосудистой системы на примере консервированного ксеноперикарда.
Материалы и методы	Эксперимент проведен на трех культурах клеток: фибробласты, HUVEC, Ea.hy926, с использованием специфичной для каждой культуры питательной среды. В качестве объекта с цитотоксическим действием использовали образцы ксеноперикарда, хранящиеся в растворе парабенов. Анализировали реакцию клеток в прямом и непрямом контакте с образцами ксеноперикарда, а также в присутствии его экстракта. Проводили МТТ-тест, исследование динамики роста клеток с помощью клеточного анализатора xCelligence, оценку пролиферативной активности клеток с помощью коммерческого набора Click-IT.
Результаты	По результатам проведенного МТТ-теста во всех случаях присутствие в культуральной среде экстракта ксеноперикарда приводило к выраженному снижению жизнеспособности клеток и плотности популяции. Согласно оценке динамики роста, в группах с образцами перикарда отмечали полную гибель клеток. Добавление экстракта консервированного ксеноперикарда не оказало заметного влияния на изменение клеточного индекса роста культуры фибробластов, однако в присутствии образцов ксеноперикарда происходило его выраженное снижение. В культуре HUVEC добавление как экстракта, так и образцов ксеноперикарда в короткие сроки вызывало гибель значительной части клеток. В культуре Ea.hy926 отмечалось снижение темпов пролиферации, однако в течение всего эксперимента продолжалась положительная динамика роста культуры клеток. В присутствии экстракта отмечали отсутствие пролиферирующих клеток в культуре фибробластов, уменьшение их количества в культуре Ea.hy926.
Заключение	Условия проведения эксперимента, тестовая культура и методы оценки должны подбираться индивидуально исходя из особенностей тестируемого материала. Для получения достоверных результатов необходимо использование нескольких принципиально разных методов исследования для более полной характеристики действия цитотоксических агентов на культуру клеток.

Ключевые слова Цитотоксичность • Эндотелиальные клетки • Фибробласты • Жизнеспособность • Пролиферация • xCelligence.

Поступила в редакцию: *29.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *17.06.2025;* ***принята к печати:*** *04.07.2025*

Для корреспонденции: *Лариса Валерьевна Антонова, antonova.la@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Larisa V Antonova, antonova.la@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

SENSITIVITY OF VARIOUS METHODS FOR ASSESSING THE CYTOTOXICITY OF MEDICAL DEVICES

L.V. Antonova, V.G. Matveeva, E.A. Torgunakova, M.Yu. Khanova, M.S. Kolomeets, E.A. Senokosova

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

Highlights

• There is no universal method for assessing the cytotoxicity of a material. A valid result can be obtained using several fundamentally different research methods. It is also necessary to take into account the features of the tested material.

Background	Despite the prevalence and frequency of use, the issues of standardization of methods for determining the cytotoxicity of materials for medical devices remain unresolved. The wide variability of approaches to assessing cytotoxicity in vitro requires the researcher to carefully plan the test to according with characteristics of the object being studied.
Aim	To conduct a comparative analysis of the sensitivity of different cell cultures and methods for assessing cytotoxicity materials for creating cardiovascular prostheses using preserved xenopericardium as an example.
Methods	The experiment was carried out on three cell cultures: fibroblasts, HUVEC, Ea.hy926, with the specific culture medium for each case. We used xenopericardium samples stored in a paraben solution as an object with a cytotoxic effect. We analyzed reaction of cells in direct and indirect contact with xenopericardium samples, as well as in the presence of its extract. An MTT test was carried out, cell growth dynamics were studied using the xCelligence cell analyzer and cell proliferative activity was assessed using a commercial Click-IT kit.
Results	According to the results of the MTT test, in all cases the presence of xenopericardium extract in the culture medium led to a pronounced decrease in cell viability and population density. According to the assessment of growth dynamics, in groups with pericardial samples, complete cell death was noted. The addition of preserved xenopericardium extract did not have a noticeable effect on the change in the cellular growth index of the fibroblast culture, however, in the presence of xenopericardium samples, there was a pronounced decrease in it. In HUVEC culture, the addition of both the extract and xenopericardium samples caused the death of a significant portion of the cells in a short time. In the Ea.hy926 culture, a decrease in the rate of proliferation was observed, but throughout the experiment the positive dynamics of cell culture growth continued. In the presence of the extract, the absence of proliferating cells in the fibroblast culture and a decrease in their number in the Ea.hy926 culture were noted.
Conclusion	Experimental conditions, test culture and evaluation methods must be selected individually based on the characteristics of the material being tested. To obtain reliable results, it is necessary to use several fundamentally different research methods to more fully characterize the effect of cytotoxic agents on cell culture.
Keywords	Cytotoxicity • Endothelial cells • Fibroblasts • MTT • Viability • Proliferation • xCelligence

Received: *29.05.2025;* ***received in revised form:*** *17.06.2025;* ***accepted:*** *04.07.2025*

Введение

В настоящее время оценка цитотоксичности является неотъемлемой частью процесса разработки лекарственных средств и медицинских изделий. Гост ISO 10993-5 включает проведение тестов на цитотоксичность *in vitro* в число обязательных при оценке биосовместимости медицинских изделий [1].

Однако, несмотря на широкую распространенность и частоту применения, вопросы стандартизации этого теста остаются нерешенными. Это связано с широким спектром методов, которые используются для определения цитотоксичности, а также большим числом вариантов их проведения и интерпретации результатов, разнообразием медицин-

ских изделий и сложностью взаимодействия между медицинским изделием и живым организмом. Существующие нормативные документы – стандарты ISO – регламентирующие проведение, в том числе, испытаний на цитотоксичность *in vitro*, оставляют достаточно широкие возможности для вариации протокола исследования [2].

Лекарственные средства, которые возможно добавлять в культуральную среду и исследовать дозозависимую реакцию клеток, представляют собой относительно простой объект при исследовании цитотоксичности. Изучение биосовместимости материалов, используемых для изготовления медицинских изделий, ставит перед исследователем более сложную задачу еще на этапе планирования эксперимента. По данным Международной ассоциации по стандартизации, предполагается три варианта тестирований на цитотоксичность на основании типа контакта исследуемого материала с клетками: испытания с экстрактом, прямым контактом и непрямым контактом [1]. В зависимости от особенностей исследуемого материала, эти тесты могут давать противоречивые результаты. Так, в исследовании D. Bellucci с соавт. [3] было показано расхождение результатов, полученных при анализе биостекла и композитов на его основе в условиях культивирования клеток непосредственно на поверхности материала и в присутствии его экстракта.

Помимо этого, исследователи используют широкий арсенал методов оценки цитотоксичности, которые, в зависимости от принципа проведения реакции, можно объединить в несколько групп:

– Исследование на основе метаболитической активности клеток: МТТ, поглощение лактатдегидрогеназы, и т.п.

– Исследование на основе избирательного поглощения реагентов (этидиум бромид, трипановый синий)

– Исследование на основе плотности клеток

– Исследование клеточного импеданса

– Исследование пролиферативной активности клеток.

Поскольку каждый из вышеприведенных методов направлен, по сути, на оценку одного, реже нескольких, определенных аспектов жизнедеятельности клетки, таких как пролиферативный процесс, проницаемость цитоплазматической мембраны, избирательное преобразование реагента в ходе метаболизма и т. п., очевидно, что методы могут обладать разным уровнем чувствительности к действию цитотоксического агента [4].

Также значительный вклад в результаты анализа вносит выбор клеточной культуры для проведения тестирования. Так, в исследовании Diemer et all [5] показано, что при тестировании дентологического цемента на разных линиях клеток – эндотелиальные, эпидермальные, остеобластные – были получены противоречивые данные о цитотоксичности данных материалов. В целом, логичным представляется использование клеток того типа, который будет в дальнейшем преимущественно контактировать в организме с исследуемым материалом. Тем не менее, при оценке цитотоксичности материалов, предназначенных для разработки сосудистых протезов, исследователи используют широкий спектр клеточных линий. Чаще всего используют культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) [6 – 8] и другие линии эндотелиальных клеток, такие как иммортализованные эндотелиальные клетки мыши (SVEC4-10, CRL-2181) [9], колониеформирующие клетки человека [10], эндотелиальные клетки подвздошной артерии свиньи (PIECs) [11], но также встречаются работы, проведенные на других типах клеток, как например линия клеток почки африканской зеленой мартышки Vero (IBRC C10003) [12], Т-лимфоциты [13], эмбриональные фибробласты мыши [14].

Исходя из вышесказанного, широкая вариативность подходов к оценке цитотоксичности *in vitro* и отсутствие стандартизации в данном вопросе требуют от исследователя тщательного планирования испытания с учетом особенностей исследуемого объекта.

Цель нашей работы – провести сравнительный анализ чувствительности разных культур клеток и методов оценки цитотоксичности при анализе материала для создания протезов для сердечно-сосудистой системы на примере консервированного ксеноперикарда.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол №4/1 от 18.04.2022). Все пациенты подписали протокол информированного согласия на участие в исследовании.

Для проведения эксперимента были выбраны три культуры клеток.

Культура фибробластов была получена на базе ОЭМ НИИ КПССЗ из образцов кожи доноров методом миграции. Фибробласты культивировали в стандартной питательной среде DMEM (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США) с добавлением HEPES, глутамина, пенициллина, стрептомицина, амфотерицина и 10% фетальной бычьей сыворотки. Для проведения эксперимента использовали клетки 7 пассажа.

Иммортализованная линия эндотелиальных клеток Ea.hy926. Клетки культивировали в среде DME/F12 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США) с добавлением HAT, глутамина, пенницил-

лина, стрептомицина, амфотерицина и 10% фетальной бычьей сыворотки.

Культура эндотелиальных клеток пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) была получена на базе нашей лаборатории. Клетки из пупочной вены человека выделяли согласно адаптированному протоколу Jaffe с соавторами [15]. Клетки культивировали в среде MCDB 131 с добавлением специализированной питательной добавки для эндотелиальных клеток (Microvascular Growth Supplement). Для проведения эксперимента использовали клетки 8 пассажа.

Все культуральные работы проводили в условиях стерильного ламинара. Клетки культивировали в CO2-инкубаторе при 37 °C и 5% CO2. Смену среды проводили каждые два дня. Пассаж клеточной культуры проводили по мере достижения субконфлуентного слоя, для открепления клеток от подложки использовали трипсин (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США).

В качестве образца с заведомо имеющимся цитотоксическим действием использовали образцы ксеноперикарда, хранившиеся в растворе собственной разработки. Данный раствор на основе парабенов предназначен для длительного хранения биологического материала, в частности биологических протезов, и обладает угнетающим действием в отношении клеток и микроорганизмов, поэтому протокол использования хранящихся в нем изделий предполагает тщательную отмывку от остатков раствора. В нашем исследовании мы намеренно исключили процедуру отмывки, чтобы получить возможность исследовать чувствительность методов к цитотоксическому действию консерванта.

Проводили анализ в прямом контакте с образцами ксеноперикарда, а также в присутствии его экстракта. Для анализа подготавливали образцы ксеноперикарда размером 0,5 × 0,5 см. Для получения экстракта фрагменты перикарда инкубировали в культуральной среде, из расчета 3 см^2 перикарда на 1 мл среды, в течение суток при 37 °C в соответствии с ГОСТ ISO 10993-12-2011.

Анализы МТТ и пролиферативной активности выполнялись в лунках 96-луночного планшета. Клетки расселяли в количестве 10 000 ед/лунку. Объем культуральной среды в лунках составлял 180 мкл. На дно лунок помещали образы ксеноперикарда размером 0,5 × 0,5 см, затем лунки заселяли клетками (группа «ксеноперикард»), либо в лунки заселяли клетки, затем добавляли экстракт перикарда в объеме 1/3 от объема культуральной среды в лунке (группа «экстракт»), либо в лунки заселяли клетки и культивировали в культуральной среде (группа «контроль»). Клетки инкубировали в течение 3 суток. Затем проводили МТТ-тест (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США) по методике, предложенной производителем. Считывали оптическую плотность на анализаторе Multiskan Sky при λ570/605 нм. Жизнеспособность клеток вычисляли по формуле:

$$\% \text{ жизнеспособности} = (\text{ОПопыт} - \text{ОПбланк}) / (\text{ОПконтроль} - \text{ОПбланк}) \times 100\%,$$

где, ОПопыт – оптическая плотность в лунках с экспериментальными образцами, ОПконтроль – оптическая плотность в лунках с контрольными образцами, Опбланк — оптическая плотность в лунках с чистым ДМСО. Уровень жизнеспособности ниже 70% от контрольного считали проявлением цитотоксического действия исследуемого материала в соответствии с ISO.

Оценку динамики культивирования в реальном времени проводили с помощью системы xCelligence (Alamed, США) в специализированных планшетах. На дно лунок планшетов рассевали клетки в количестве 10 000/лунку. Затем в лунки помещали специальные вставки, в которых располагали образцы перикарда 0,5 × 0,5 см (группа «ксеноперикард») или вносили экстракт перикарда в объеме 1/3 от объема лунки (группа «экстракт»). Считывание клеточного индекса происходило автоматически в режиме реального времени. Общее время эксперимента составило 3 суток. Анализировали графики динамики роста клеточной культуры на основе результатов измерения клеточного индекса, а также время удвоения клеточной культуры на разных этапах ее роста, которое вычислялось в программе прибора автоматически.

Тест на пролиферацию выполняли набором Click-IT (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США), в лунки, предназначенные для проведения теста, в конце срока добавляли реагент BTU, инкубировали в течение ночи. Затем проводили окраску по протоколу, предложенному производителем. Ядра клеток контрастировали раствором DAPI (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США). Окрашенные образцы анализировали с помощью микроскопа ZOE (Bio-Rad, США). Микрофотографии анализировали с помощью программы ImageJ 1.38 software (National Institutes of Heath, Bethesda, США). Подсчитывали общее количество ядер клеток и количество ядер пролиферирующих клеток в поле зрения. Анализировали по 10 случайно выбранных полей зрения для каждого образца. Долю пролиферирующих клеток вычисляли как количество пролиферирующих клеток / общее количество клеток × 100%. Плотность клеточной культуры оценивали в абсолютных значениях количества клеток в поле зрения.

Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prizm (GraphPad Software, США). Данные представляли как медиану, 25 и 75 процентили (Me (25%; 75%)). Сравнение различий между груп-

пами проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Данна на множественность сравнений.

Результаты

MTT-тест

По результатам проведенного MTT-теста во всех группах были получены статистически значимые различия между всеми исследуемыми группами (рис. 1).

Так, во всех случаях присутствие в культуральной среде экстракта ксеноперикарда приводило к выраженному снижению жизнеспособности клеток и плотности популяции, выражавшееся в уменьшении поглощения формазана в ходе проведения теста. В тоже время значения, полученные в группах с образцами перикарда, были экстремально низкими, что позволяет говорить о полной гибели культуры клеток в указанных группах.

X-Celligence

Анализ изменения клеточного индекса показал, что каждая культура клеток имела свои особенности реакции на присутствие токсичных агентов (рис. 2).

Необходимо отметить, что анализатор xCelligence
основывается на изменении импеданса на дне лунок культуральных планшетов. В свою очередь, импеданс изменяется в ответ на адгезию клеток на дне лунки и таким образом косвенно связан с плотностью клеточной популяции. Однако на изменение импеданса оказывают влияние также и другие факторы, такие как морфология и размеры клеток, их пролиферативная активность. Наш опыт использования анализатора показывает, что каждая культура клеток при одинаковых условиях имеет свой особенный профиль динамики изменения клеточного индекса. В связи с этим прямое сравнение данных, полученных от разных культур, не представляется достоверным, поэтому анализ проводился отдельно для каждой культуры клеток.

Фибробласты в контрольной группе демонстрировали типичную кривую роста, характеризующуюся выраженным пиком в фазе активной адгезии и пролиферации, затем наблюдалось некоторое снижение клеточного индекса, которое сменяется новой фазой пролиферации. Добавление экстракта консервированного ксеноперикарда не оказало заметного влияния на динамику роста культуры фибробластов. При культивировании фибробластов в присутствии образцов ксеноперикарда клетки повторяли пик клеточного индекса в первой фазе роста, однако затем происходило выраженное снижение клеточного индекса и его стабилизация.

Для культуры HUVEC характерен выраженный эффект контактного торможения при достижении определенной плотности культуры. Поэтому в контрольной группе отмечался крайне слабо выраженный пик пролиферативной активности и быстрый выход на плато. При дальнейшем культивировании мы наблюдали снижение клеточного индекса. Добавление, как экстракта, так и образцов ксеноперикарда в короткие сроки вызывало значительное снижение клеточного индекса до практически полной гибели клеточной культуры.

Гибридомная культура Ea.hy926 характеризуется крайне высокой пролиферативной активностью и отсутствием эффекта контактного торможения. Поэтому при ее использовании в анализе на xCelligence обычно наблюдается, как и в этом случае в контрольной группе, неограниченный рост клеточной культуры без выхода на плато. При добавлении экстракта и образцов перикарда отмечалось снижение темпов пролиферации, однако в

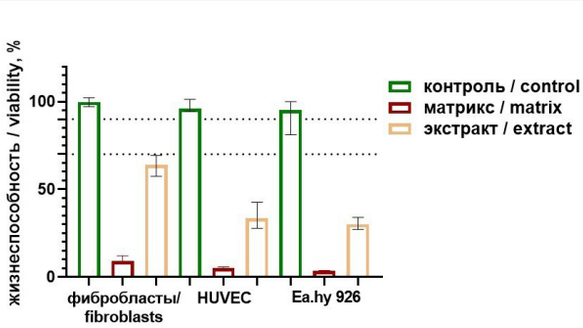


Рисунок 1. Результаты проведения MTT-теста
Figure 1. Results of the MTT test

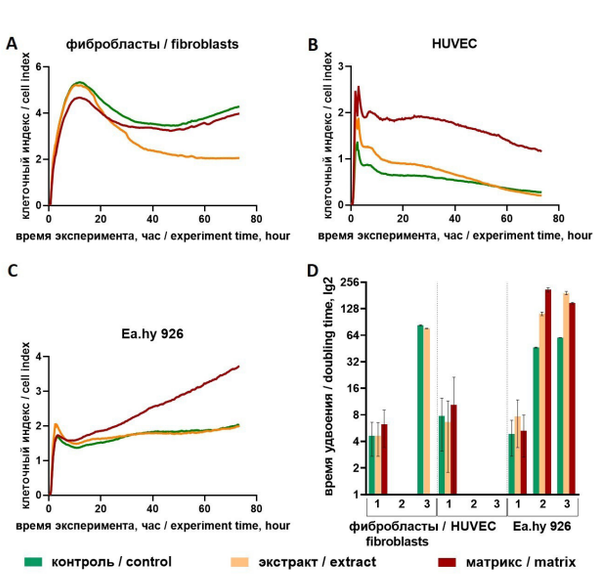


Рисунок 2. Результаты проведения анализа динамики изменения клеточного индекса. *A–C* – графики динамики роста клеточных культур; *D* – время удвоения, цифрами по оси x отмечены сутки наблюдения
Figure 2. Analysis of the dynamics of changes of the cellular index. *A–C* – growth dynamics of the cell cultures; *D* – doubling time, the numbers on the x-axis indicate the day of observation

этих группах в течение всего эксперимента продолжалась положительная динамика роста культуры клеток.

Полученные тенденции в графиках динамики роста культур клеток подтверждаются при анализе времени удвоения культуры (рис. 2D). Чем выше данный показатель, тем ниже пролиферативная активность клеток и, таким образом, тем сильнее выражен цитотоксический эффект. Было показано, что в первые сутки культивирования присутствие токсических агентов не оказывало выраженного влияния на скорость пролиферации ни одной из культур клеток. При этом, после двух суток культивирования отмечалось резкое снижение пролиферативной активности клеток, выражавшееся в увеличении времени удвоения клеточной культуры (Ea.hy926), вплоть до невозможности его определения (HUVEC, фибробласты).

На третьи сутки отмечали увеличение пролиферативной активности по отношению ко вторым суткам культивирования для культуры фибробластов в группах контроля и экстракта. В культуре HUVEC также наблюдали отрицательную динамику культуры во всех группах. Для Ea.hy926 показатели в целом были аналогичны полученным на 2 сутки культивирования.

Оценка пролиферативной активности клеток

Было показано, что выраженность влияния ксеноперикарда на пролиферативную активность клеток значительно отличалась для разных типов клеток (рис. 3).

Как и в случае со всеми остальными контактными методами, мы не обнаружили на ксеноперикарде адгезированных клеток.

В присутствии экстракта только в культуре Ea.hy926 мы обнаружили значимое снижение плотности клеточной популяции ($p < 0,001$). В остальных культурах добавление экстракта не повлияло на количество клеток.

Тем не менее, в культуре фибробластов экстракт вызвал практически полную остановку пролиферативной активности клеток. В группе HUVEC мы не наблюдали изменения уровня пролиферативной активности при культивировании в присутствии экстракта. И наконец, в культуре Ea.hy926 отмечали значительное уменьшение доли пролиферирующих клеток ($p < 0,01$).

Обсуждение

Оптимизация протокола исследования и выбор клеточной культуры для проведения теста остаются актуальным вопросом для исследователя. Это связано с отсутствием стандартизации в этом вопросе, а также большим количеством факторов, которые влияют на получение результата и могут вносить погрешность в исследование.

Для того, чтобы в рамках эксперимента максимально уменьшить влияние этих факторов, необходимо стандартизировать воздействие на клетки. В нашем эксперименте для моделирования цитотоксического воздействия мы использовали ксеноперикард, хранившийся в консервирующем растворе собственной разработки. Во всем эксперименте использовались образцы, выкроенные из одного лоскута консервированного перикарда (в тестах экстракта – пробы из одной пробирки); по мнению исследователей, данные меры должны свести к минимуму вариабельность тестируемых образцов. Таким образом, в данном исследовании образцы консервированного перикарда с заведомо имеющимся цитотоксическим действием мы использовали как модель для изучения чувствительности методов оценки реакции клеток. Стоит отметить, что в хирургической практике лоскуты из ксеноперикарда для артериальной реконструкции подлежат обязательной отмывке по инструкции производителя от раствора для хранения, которая обеспечивает безопасность использования данного рода биоматериалов.

Мы проводили сравнительный анализ чувствительности методов тестирования, а также различных клеточных линий, основываясь на тех подходах, которые мы используем при разработке тканеинженерных сосудистых конструктов. Поскольку наши исследования связаны с медицинскими из-

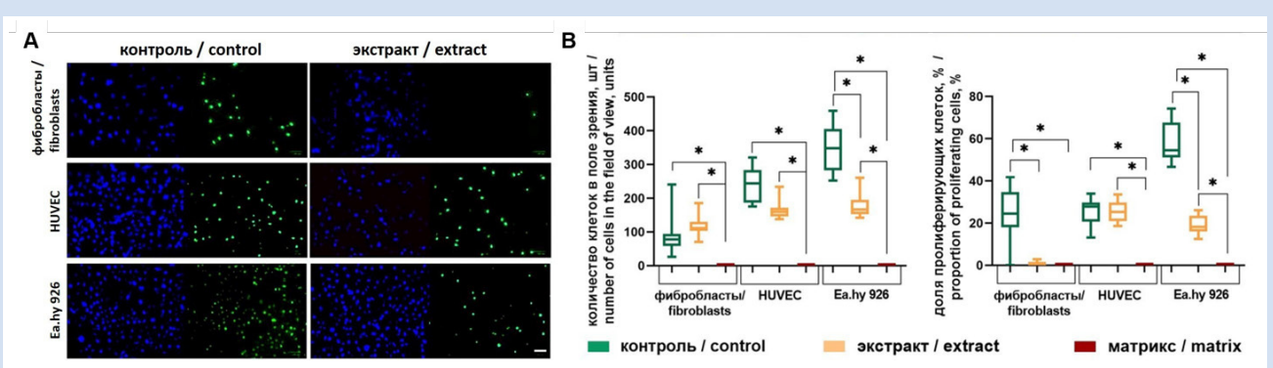


Рисунок 3. Оценка пролиферативной активности клеток. *A* – репрезентативные микрофотографии, *B* – количественный анализ
Figure 3. Evaluation of cell proliferative activity. *A* – representative micrographs, *B* – quantitative analysis

делиями для сердечно-сосудистой системы (заплаты, сосудистые протезы), в данной работе в качестве первичной культуры эндотелиальных клеток была использована культура HUVEC. Также для анализа мы использовали культуру Ea.hy926 – это гибридомная культура эндотелиальных клеток. Культура сохраняет все основные характеристики эндотелиальных клеток, тем не менее, поскольку это иммортализованная культура, есть мнение, что она будет менее чувствительна к действию цитотоксических агентов и таким образом менее пригодна для проведения тестирования. Также использовали культуру человеческих фибробластов, которая не специфична для испытаний сосудистых протезов, но часто бывает задействована в тестах на цитотоксичность.

В ходе исследования было обнаружено, что нет возможности выбрать среди этих культур клеток одну максимально или минимально подходящую, так как результаты были более или менее наглядными для каждой культуры, в зависимости от выбранного метода исследования. Для получения достоверных результатов важно не только наличие реакции клеток на токсичный агент, но и ее выраженность, чтобы полученные результаты были по возможности наиболее показательными. Несмотря на то, что для каждой культуры была отмечена в той или иной степени выраженная реакция на цитотоксический объект, в каждом случае выявлены некоторые особенности, которые могут повлиять на трактовку результатов.

Так, фибробласты в испытании на xCelligence проявили меньшую чувствительность, что может быть критичным в случае с менее токсичным объектом. HUVEC в целом были более чувствительны, несмотря на то, что не проявили изменения пролиферативной активности, однако эта культура чувствительна к условиям культивирования, плохо переносит длительное отсутствие смены среды и пассирования клеток, как в нашем исследовании – до 3 суток. Снижение жизнеспособности этой культуры даже в отсутствие токсических агентов в конце срока эксперимента можно было наблюдать при изучении динамики роста (рис. 3). В том случае, когда исследуется только конечная точка эксперимента – в нашем случае МТТ и тест на пролиферацию – этот фактор вносит определенную погрешность в интерпретацию результатов. Наконец, культура Ea.hy926 продемонстрировала хорошую чувствительность к цитотоксическому воздействию во всех методах исследования. Тем не менее, эта культура обладает крайне высоким пролиферативным потенциалом, а по некоторым данным, этот факт является препятствием для получения достоверных результатов при проведении некоторых тестов, как например оценка плотности клеточной популяции или МТТ, эффективность проведения которого тесно связано в том числе с количеством клеток в анализе [16]. Можно предположить, что это также верно в отношении всех иммортализированных линий клеток.

Стандартом ISO предполагается проведение тестирования в прямом контакте с материалом и/или его экстрактом. В нашем исследовании мы реализовали оба подхода; кроме того, испытания на аппарате xCelligence позволили анализировать также непрямой контакт с материалом. По полученным результатам можно сказать, что, независимо от метода исследования, не было обнаружено клеток на поверхности исследуемого перикарда. Тем не менее, по мнению авторов исследования, это не может быть основанием для заключения о цитотоксичности материала. Для удержания клеток на поверхности материал должен обладать определенными характеристиками, сайтами адгезии [17]. Таким образом очевидно, что их отсутствие характеризует биосовместимость материала, но не его цитотоксичность. При разработке сосудистых протезов адгезия клеток на поверхности материала необходима для их успешной эндотелизации, однако для других материалов – например, противоспаечных мембран – способность поддержания жизнеспособности клеток не является обязательной характеристикой. Таким образом, ограничение тестов на цитотоксичность исключительно прямым контактом может приводить к недостоверным результатам. Поэтому, не уменьшая значимости данных, полученных в данной работе в тестах с прямым контактом с материалом, в дальнейшем обсуждении для анализа чувствительности методом, будут рассматриваться только результаты, полученные с экстрактом.

В отношении методов исследования можно заключить, что ни один из методов, использованных в нашей работе, нельзя признать ни полностью неприемлимым, ни абсолютно показательным и самодостаточным. МТТ, основанный на метаболическом преобразовании формазана, является одним из наиболее широко используемых методов анализа цитотоксичности [18]. Наряду с этим, существует также много критики в отношении этого метода, связанных с его чувствительностью к условиям проведения эксперимента (количество клеток, время инкубации с реагентом и т.п.), а также с неоднозначностью трактовки результатов. Так как, очевидно, уровень накопления формазана в культуре отражает одновременно количество жизнеспособных клеток и уровень метаболической активности клеток, разделить эти показатели невозможно [19]. Тем не менее, в нашей работе во всех культурах были получены убедительные данные о цитотоксичности материала.

Исследование плотности клеточной культуры, по-видимому, является наименее показательным среди всех методов, использованных в данной ра-

боте. Только на Ea.hy926 были получены данные о цитотоксичности экстракта ксеноперикарда. Также противоречивы были результаты, полученные при анализе пролиферативной активности. Так, никакого влияния экстракта не было обнаружено на культуре HUVEC.

Исследование динамики изменения клеточного индекса на аппарате xCelligence обладает весомым преимуществом в том, что позволяет получать профиль изменения клеточной культуры за весь период проведения эксперимента, а не в контрольные точки. Это дает возможность оценивать и выраженность ответа на действие цитотоксического агента, и скорость его воздействия. Недостатком этого метода, помимо дорогостоящих расходных материалов, можно признать сложность проведения статистического анализа – перевод данных, которые можно получить с помощью этого анализатора, в числовой формат, будь то клеточный индекс в контрольных точках или время удвоения культуры – сопровождается значительной погрешностью и затрудняет объективный анализ.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что не существует универсального метода оценки цитотоксичности материала. Условия проведения эксперимента, тестовая культура и методы оценки должны подбираться индивидуально исходя их особенностей тестируемого материала. Для получения достоверных результатов необходимо использование нескольких принципиально разных методов исследования для более полной характеристики действия цитотоксических агентов на культуру клеток.

Конфликт интересов

Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Коломеец заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы 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

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий 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** 0000-0002-8874-0788

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

Торгунакова Евгения Александровна, 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** 0009-0005-0683-991X

Ханова Марьям Юрисовна, 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** 0000-0002-8826-9244

Author Information Form

Antonova Larisa V., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Cell 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

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cell 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

Torgunakova Evgenia A., Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-0683-991X

Khanova Maryam Yu., PhD, Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Коломеец Марина Сергеевна, 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** 0009-0003-9323-8893

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующий лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

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

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

Kolomeets Marina S., Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Senokosova Evgenia A., PhD, Head of the Laboratory of Cell 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

Onishchenko Pavel S., Junior researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ ISO 10993-5-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro. - Введ. 2013.01.01 – М.: Стандарт информ, 2014. – 10 с. – (Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу).

2. Gruber S., Nickel A. Toxic or not toxic? The specifications of the standard ISO 10993-5 are not explicit enough to yield comparable results in the cytotoxicity assessment of an identical medical device. Front. Med. Technol. 2023;5:1195529. https://doi.org/10.3389/fmedt.2023.1195529.

3. Bellucci D., Salvatori R., Anesi A., Chiarini L., Cannillo V. SBF assays, direct and indirect cell culture tests to evaluate the biological performance of bioglasses and bioglass-based composites: Three paradigmatic cases. Materials Science and Engineering: C. 2019;96:757-764. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.006.

4. Braun K., Stürzel C.M., Biskupek J., Kaiser U., Kirchhoff F., Lindén M. Comparison of different cytotoxicity assays for in vitro evaluation of mesoporous silica nanoparticles. Toxicology in Vitro. 2018;52:214-221. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.06.019.

5. Diemer F., Stark H., Helfgen E.H., Enkling N., Probstmeier R., Winter J., Kraus D. In vitro cytotoxicity of different dental resin-cements on human cell lines. J Mater Sci Mater Med. 2021;32(1):4. https://doi.org/10.1007/s10856-020-06471-w.

6. Wang Y., Ma B., Yin A., Zhang B., Luo R., Pan J., Wang Y. Polycaprolactone vascular graft with epigallocatechin gallate embedded sandwiched layer-by-layer functionalization for enhanced antithrombogenicity and anti-inflammation. J Control Release. 2020;320:226-238. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.043.

7. Zhou J., Wang M., Wei T., Bai L., Zhao J., Wang K., Feng Y. Endothelial cell-mediated gene delivery for in situ accelerated endothelialization of a vascular graft. ACS Appl Mater Interfaces. 2021;13(14):16097-16105. https://doi.org/10.1021/acsami.1c01869.

8. Kabirian F., Brouki Milan P., Zamanian A., Heying R., Mozafari M.. Nitric oxide-releasing vascular grafts: A therapeutic strategy to promote angiogenic activity and endothelium regeneration. Acta Biomater. 2019;92:82-91. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.002.

9. Lee S.J., Kim M.E., Nah H., Seok J.M., Jeong M.H., Park K., Kwon I.K., Lee J.S., Park S.A. Vascular endothelial growth factor immobilized on mussel-inspired three-dimensional bilayered scaffold for artificial vascular graft application: In vitro and in vivo evaluations. J Colloid Interface Sci. 2019;537:333-344. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.11.039.

10. Daum R., Visser D., Wild C., Kutuzova L., Schneider M., Lorenz G., et al. Fibronectin adsorption on electrospun synthetic vascular grafts attracts endothelial progenitor cells and promotes endothelialization in dynamic in vitro culture. Cells. 2020;9(3):778. https://doi.org/10.3390/cells9030778.

11. Guan G., Yu C., Xing M., Wu Y., Hu X., Wang H., Wang L. Hydrogel small-diameter vascular graft reinforced with a braided fiber strut with improved mechanical properties. Polymers. 2019;11:810. https://doi.org/10.3390/polym11050810.

12. Jirofti N., Mohebbi-Kalhori D., Samimi A., Hadjizadeh A., Kazemzadeh G.H. Small-diameter vascular graft using co-electrospun composite PCL/PU nanofibers. Biomed Mater. 2018;13(5):055014. https://doi.org/10.1088/1748-605X/aad4b5.

13. Fiqrianti I.A., Widiyanti P., Manaf M.A., Savira C.Y., Cahyani N.R., Bella F.R. Poly-L-lactic Acid (PLLA)-chitosan-collagen electrospun tube for vascular graft Application. J Funct Biomater.2018;9(2):32. https://doi.org/10.3390/jfb9020032.

14. Rosellini E., Barbani N., Lazzeri L., Cascone M.G. Biomimetic and bioactive small diameter tubular scaffolds for vascular tissue engineering. Biomimetics (Basel). 2022;7(4):199. https://doi.org/10.3390/biomimetics7040199.

15. Jaffe E.A., Nachman R.L., Becker C.G., Minick C.R. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. Clin Invest. 1973; 52: 2745–2756. https://doi.org/10.1172/JCI107470.

16. Ghasemi M., Turnbull T., Sebastian S., Kempson I. The MTT Assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:12827. https://doi.org/10.3390/ijms222312827.

17. Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Влияние напряжения сдвига на свойства колониеформирующих эндотелиальных клеток в сравнении с эндотелиальными клетками коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022; 11(4):90-97. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-90-97.

18. Li W., Zhou J., Xu Y. Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. Biomed Rep. 2015;3(5):617-620. https://doi.org/10.3892/br.2015.481.

REFERENCES

1. GOST ISO 10993-5-2011. Medical products. Assessment of the biological effect of medical products. Part 5. Cytotoxicity studies: in vitro methods. - Introduction. 2013.01.01 – Moscow: Standard inform, 2014. – 10 p. – (System of standards for information, librarianship and publishing).

2. Gruber S., Nickel A. Toxic or not toxic? The specifications of the standard ISO 10993-5 are not explicit enough to yield comparable results in the cytotoxicity assessment of an identical medical device. Front. Med. Technol. 2023;5:1195529. https://doi.org/10.3389/fmedt.2023.1195529.

3. Bellucci D., Salvatori R., Anesi A., Chiarini L., Cannillo V. SBF assays, direct and indirect cell culture tests to evaluate the biological performance of bioglasses and bioglass-based composites: Three paradigmatic cases. Materials Science and Engineering: C. 2019;96:757-764. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.006.

4. Braun K., Stürzel C.M., Biskupek J., Kaiser U., Kirchhoff F., Lindén M. Comparison of different cytotoxicity assays for in vitro evaluation of mesoporous silica nanoparticles. Toxicology in Vitro. 2018;52:214-221. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.06.019.

5. Diemer F., Stark H., Helfgen E.H., Enkling N., Probstmeier R., Winter J., Kraus D. In vitro cytotoxicity of different dental resin-cements on human cell lines. J Mater Sci Mater Med. 2021;32(1):4. https://doi.org/10.1007/s10856-020-06471-w.

6. Wang Y., Ma B., Yin A., Zhang B., Luo R., Pan J., Wang Y. Polycaprolactone vascular graft with epigallocatechin gallate embedded sandwiched layer-by-layer functionalization for enhanced antithrombogenicity and anti-inflammation. J Control Release. 2020;320:226-238. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.043.

7. Zhou J., Wang M., Wei T., Bai L., Zhao J., Wang K., Feng Y. Endothelial cell-mediated gene delivery for in situ accelerated endothelialization of a vascular graft. ACS Appl Mater Interfaces. 2021;13(14):16097-16105. https://doi.org/10.1021/acsami.1c01869.

8. Kabirian F., Brouki Milan P., Zamanian A., Heying R., Mozafari M.. Nitric oxide-releasing vascular grafts: A therapeutic strategy to promote angiogenic activity and endothelium regeneration. Acta Biomater. 2019;92:82-91. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.002.

9. Lee S.J., Kim M.E., Nah H., Seok J.M., Jeong M.H., Park K., Kwon I.K., Lee J.S., Park S.A. Vascular endothelial growth factor immobilized on mussel-inspired three-dimensional bilayered scaffold for artificial vascular graft application: In vitro and in vivo evaluations. J Colloid Interface Sci. 2019;537:333-344. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.11.039.

10. Daum R., Visser D., Wild C., Kutuzova L., Schneider M., Lorenz G., et al. Fibronectin adsorption on electrospun synthetic vascular grafts attracts endothelial progenitor cells and promotes endothelialization in dynamic in vitro culture. Cells. 2020;9(3):778. https://doi.org/10.3390/cells9030778.

11. Guan G., Yu C., Xing M., Wu Y., Hu X., Wang H., Wang L. Hydrogel small-diameter vascular graft reinforced with a braided fiber strut with improved mechanical properties. Polymers. 2019;11:810. https://doi.org/10.3390/polym11050810.

12. Jirofti N., Mohebbi-Kalhori D., Samimi A., Hadjizadeh A., Kazemzadeh G.H. Small-diameter vascular graft using co-electrospun composite PCL/PU nanofibers. Biomed Mater. 2018;13(5):055014. https://doi.org/10.1088/1748-605X/aad4b5.

13. Fiqrianti I.A., Widiyanti P., Manaf M.A., Savira C.Y., Cahyani N.R., Bella F.R. Poly-L-lactic Acid (PLLA)-chitosan-collagen electrospun tube for vascular graft Application. J Funct Biomater.2018;9(2):32. https://doi.org/10.3390/jfb9020032.

14. Rosellini E., Barbani N., Lazzeri L., Cascone M.G. Biomimetic and bioactive small diameter tubular scaffolds for vascular tissue engineering. Biomimetics (Basel). 2022;7(4):199. https://doi.org/10.3390/biomimetics7040199.

15. Jaffe E.A., Nachman R.L., Becker C.G., Minick C.R. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. Clin Invest. 1973; 52: 2745–2756. https://doi.org/10.1172/JCI107470.

16. Ghasemi M., Turnbull T., Sebastian S., Kempson I. The MTT Assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:12827. https://doi.org/10.3390/ijms222312827.

17. Velikanova E.A., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Antonova L.V. Effects of shear stress on the properties of colonyforming endothelial cells in comparison with coronary artery endothelial cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4):90-97. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-90-97.

18. Li W., Zhou J., Xu Y. Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. Biomed Rep. 2015;3(5):617-620. https://doi.org/10.3892/br.2015.481

Для цитирования: *Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Торгунакова Е.А., Ханова М.Ю., Коломеец М.С., Сенокосова Е.А. Чувствительность различных методов оценки цитотоксичности медицинских изделий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 91-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-91-101*

To cite: *Antonova L.V., Matveeva V.G., Torgunakova E.A., Khanova M.Yu., Kolomeets M.S., Senokosova E.A. Sensitivity of various methods for assessing the cytotoxicity of medical devices. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 91-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-91-101*

УДК 616.125.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-102-122

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ОТ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ПОДХОДОВ К ХИРУРГИИ

Е.Д. Стребкова[1], Е.А. Артюхина[1, 2], М. Кадырова[1], А.Ш. Ревишвили[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125993

Основные положения

• Профилактика развития ишемического инсульта при фибрилляции предсердий является важной задачей здравоохранения. Фармакологические стратегии профилактики тромбоэмболических событий имеют ряд ограничений и противопоказаний. В связи с этим стали разрабатываться инвазивные методы, направленные на изоляцию ушка левого предсердия, как основного источника тромбообразования у больных неклапанной формой фибрилляции предсердий. Цель нашего обзора заключалась в предоставлении комплексной информации эффективности и безопасности интервенционных и хирургических подходов изоляции ушка левого предсердия.

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциирована с высоким риском развития системных тромбоэмболических (ТЭ) событий. Профилактика развития ишемического инсульта при ФП является важной задачей и зависит от первичного скрининга, адекватной и своевременной оценки риска развития инсульта у больного. Начиная с 2010 года новые прямые пероральные антикоагулянты (ОАК) стали ведущим методом фармакотерапии для профилактики инсультов у пациентов с ФП. Среднесрочная приверженность к приему препаратов ОАК остается крайне низкой, лишь 60% продолжают прием антикоагулянтов через 1,3 лет после диагностированной ФП. Кроме того, существуют пациенты, у которых несмотря на регулярный прием ОАК, сохраняется высокая частота ТЭ событий. Эти данные, а также информация о том, что при изолированной ФП примерно до 90% тромбов локализуется в ушке левого предсердия (УЛП), послужили основанием для разработки, тестирования и последующего клинического внедрения инвазивных стратегий изоляции УЛП из системного кровотока. Таким образом, среди методов изоляции УЛП выделяют: (1) открытые хирургические; (2) эндоваскулярные; (3) минимальноинвазивные видеоассистированные. Основной целью данного литературного обзора является представление последних данных по эффективности и безопасности основных стратегий профилактики развития тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Ушко левого предсердия • Изоляция • Ампутация • Окклюдер

Поступила в редакцию: *26.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.07.2025;* ***принята к печати:*** *07.08.2025*

Для корреспонденции: *Елизавета Дмитриевна Стребкова, elizabeth.strebkova@yandex.ru; адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093*

Corresponding author: *Elizaveta D. Strebkova, elizabeth.strebkova@yandex.ru; address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093*

NON-PHARMACOLOGICAL METHODS IN STROKE MANAGEMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: FROM INTERVENTIONAL METHODS TO SURGERY

E.D. Strebkova[1], E.A. Artyukhina[1, 2], M. Kadirova[1], A.Sh. Revishvili[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution "A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barricadnaya St., bld. 1, Moscow, Russian Federation, 125993

Highlights

• Prevention of ischaemic stroke development in atrial fibrillation is an important public health concern. Pharmacological strategies for the prevention of thromboembolic events have a number of limitations and contraindications. Therefore, invasive methods aimed at isolation of the auricle of the left atrium as the main source of thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation began to be developed. The aim of our review was to provide comprehensive information on the efficacy and safety of interventional and surgical approaches to left atrial auricle isolation. Since 2010, new direct oral anticoagulants (NOACs) have become the leading pharmacotherapy for stroke prevention in patients with AF.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is associated with a high risk of systemic thromboembolic (TE) events. Prevention of ischaemic stroke development in AF is an important task and depends on primary screening, adequate and timely assessment of the patient's risk of stroke development. Medium-term adherence to NOAC medication remains very low, with only 60% continuing anticoagulants 1.3 years after AF diagnosis. In addition, there are patients who continue to have a high incidence of TE events despite regular administration of NOACs. These results, together with the information that in isolated AF, approximately 90% of thrombi are localised in the left atrial appendage (LAA), have prompted the development, testing and subsequent clinical implementation of invasive strategies to isolate the LAA from the systemic blood flow. Thus, among the methods of isolation of LAA are (1) open surgical; (2) endovascular; and (3) minimally invasive video-assisted. The main purpose of this literature review is to present the latest evidence on the efficacy and safety of the main strategies for the prevention of thromboembolic events in patients with AF.

Keywords Atrial Fibrillation • Left atrial appendage • Isolation • Occluder

Received: *26.05.2025;* ***received in revised form:*** *14.07.2025;* ***accepted:*** *07.08.2025*

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал	сОР	– стандартизированное отношение рисков
ИК	– искусственное кровообращение	ТА	– торакоскопическая аблация
КТ	– компьютерная томография	ТИА	– транзиторная ишемическая атака
МК	– митральный клапан	ТЭ	– тромбоэмболия
ОАК	– оральные антикоагулянты	УЛП	– ушко левого предсердия
ОР	– отношение рисков	ФП	– фибрилляция предсердий
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование	ЧП ЭхоКГ	– чреспищеводная эхокардиография

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается самой распространенной сердечной тахиаритмией во всем мире, и её частота встречаемости продолжает неуклонно расти [1–4]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, в нашей стране на долю ФП приходится около 8% от сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

ФП ассоциирована с высоким риском развития системных тромбоэмболических (ТЭ) событий [7, 8]. Риск развития ишемического инсульта при ФП

составляет до 15–30% [9, 10], что практически в 5 раз выше риска развития инсульта другой этиологии [11, 12]. В работе Сердечной Е.В. и соавт. риск развития тромбоэмболических осложнений при ФП составил 4,2% в год, что сопоставимо с данными зарубежных эпидемиологических исследований [13].

Все это приводит к снижению качества жизни, увеличению инвалидизации и смертности населения [14–17].

Недавние клинические исследования позволили предположить, что эмболический инсульт неизвестной этиологии (криптогенный инсульт) часто может быть следствием субклинической ФП [18–21]. С 2018 по 2019 гг. в нескольких исследованиях было зарегистрировано 6 195 инсультов у пациентов с неклапанной ФП, из которых преобладали ишемические инсульты (5 153 пациента, 83,2%). Впервые выявленная ФП была у 23% пациентов [22, 23].

Профилактика развития ишемического инсульта при ФП является важной задачей и зависит от первичного скрининга, адекватной и своевременной оценки риска развития инсульта у больного. В современных клинических рекомендациях [4, 24] для оценки рисков развития ТЭ событий рекомендована шкала CHA_2DS_2-VA. На основании её результатов оценивается целесообразность назначения антикоагулятной терапии пациентам с ФП при CHA_2DS_2-VA 2 и более баллов, исключая из критериев пол пациентов [4, 24].

Начиная с 2010 года оральные антикоагулятны (ОАК) стали ведущим методом фармакотерапии с целью профилактики инсультов у пациентов с ФП. Доказана безопасность, лучшая переносимость препаратов ОАК в сравнении с варфарином [25]. Практически 80–90% пациентам показан прием ОАК, но приверженность к терапии ограничена, 10–20% пациентам пожизненный приём ОАК противопоказан. В ряде случаев частота серьёзных кровотечений при приеме ОАК составляет от 2 до 3,5% в год. Среднесрочная приверженность к приему препаратов ОАК остается крайне низкой, лишь 60% продолжает прием антикоагулятнов через 1,3 лет после диагностированной ФП. Систематический обзор и метаанализ с включением 593 863 пациентов показал, что соблюдение регулярного режима приема ОАК в течение 1 года составил менее 80%. Кроме того, существуют пациенты, у которых несмотря на регулярный прием ОАК, сохраняется высокая частота ТЭ событий [26].

Эти данные, а также информация о том, что при изолированной ФП примерно до 90% тромбов локализуется в ушке левого предсердия (УЛП) [27], послужили основанием для разработки, тестирования и последующего клинического внедрения инвазивных методов изоляции УЛП из системного кровотока.

В 1949 г. впервые Madden J.L. и соавт. [28] выполнили хирургическое удаление УЛП двум пациентам при вмешательстве на митральном клапане (МК) [28]. В отдаленном периоде наблюдения было отмечено, что ампутация УЛП может являться одним из методов профилактики ТЭ событий. С этого момента хирургическая изоляция УЛП претерпела ряд модификаций и улучшений, став сопутствующим этапом при кардиохирургических вмешательствах на клапанах и коронарных артериях у пациентов с ФП и/или высокими рисками ТЭ событий.

Хирургическая изоляция/ампутация УЛП из системного кровотока является перспективным методом в профилактике развития кардиоэмболических событий. С развитием видеоассистированных торакоскопических подходов при выполнении процедур эпикардиальной аблации ФП, вопрос поиска оптимальных и безопасных методов изоляции УЛП на работающем сердце стал наиболее актуальным [29].

Развитие видеоассистированных технологий ампутация/клипирование УЛП стали рассматриваться для пациентов с изолированной неклапанной ФП как самостоятельная процедура, что является перспективным и многообещающим направлением для данной когорты пациентов [30–34].

Несмотря на переход от открытой кардиохирургии в условиях искусственного кровообращения (ИК) к минимальноинвазивным стратегиям на работающем сердце, данные операции остаются высокотравматичными и совпряжены с рисками периоперационных осложнений.

Изоляция УЛП с помощью чрескожной имплантации окклюдеров является высокоэффективным методом сопоставимым с приёмом ОАК, что было доказано в ряде крупных РКИ и мета-анализах [35–41].

Таким образом, среди инвазивных стратегий изоляции УЛП выделяют: (1) открытые хирургические методы; (2) эндоваскулярные; (3) минимальноинвазивные видеоассистированные технологии – с различными показателями эффективности и безопасности.

Представленный аналитический обзор направлен на рассмотрение эффективности и безопасности основных нефармакологических стратегий профилактики развития тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

Чрескожные методы изоляции ушка левого предсердия

Альтернативным подходом хирургической изоляции УЛП с доказанной эффективностью и безопасностью является чрескожная имплантация окклюдеров в УЛП. К современным устройствам, применимым в клинической практике, эндокардиальной имплантации относят: WATCHMAN (Boston Scientific, Натик, Массачусетс) и Amplatzer (ACP) (ASO, AGA Medical/St. Jude Medical, Сент-Пол, Миннесота, США) [34].

Окклюдер WATCHMAN является единственным устройством, одобренным FDA, как устройство для снижения риска ТЭ у пациентов с неклапанной формой ФП. Оценка эффективности и безопасности данного устройства в сравнении с антикоагулятной терапией была проведена в двух крупных РКИ, на основании которых сформулированы основные положения современных клинических рекомендаций [4, 24].

Первое многоцентровое рандомизированное исследование PROTECT-AF (NCT00129545) [35] с включением пациентов с показателем CHADS2 ≥1 балла показало, что имплантация окклюдера WATCHMAN первого поколения была успешной у 88% пациентов, и у 86% пациентов регистрировалось полное закрытие УЛП через 45 дней после операции, что подтверждалось по данным ЧП ЭхоКГ полным закрытием или сохранением остаточного «эндолика» менее 5 мм [35].

Устройство WATCHMAN не уступало варфарину по основным показателям комбинированной эффективности, таким как геморрагический инсульт, ишемический инсульт, системная ТЭ и сердечно-сосудистая летальность и смерть неустановленной этиологии.

После имплантации окклюдера пациентам в течение 45 дней рекомендовалось продолжать приём варфарина, который в последующем при отсутствии противопоказаний заменяли на комбинированную антиагрегантную терапию (клопидогрель и аспирин) в течение 8 месяцев, а затем переводили на монотерапию аспирином на неопределенный срок [35].

В данном исследовании было указано, что окклюдер WATCHMAN не уступает по своей эффективности варфарину. Тем не менее, по результатам данного исследования FDA не одобрило устройство WATCHMAN из-за отсутствия данных о перипроцедурных осложнениях в группе окклюдера, при общей частоте осложнений – 8,7% и включения пациентов из группы низкого риска ($CHADS_2$ ≥ 1 балла) [35].

Таким образом, результаты исследования PROTECT-AF соответствовали первичной конечной точки эффективности, но не соответствовало первичной конечной точке безопасности процедуры [35, 36].

Учитывая вышесказанное, второе многоцентровое РКИ PREVAIL (NCT01182441) [36] было направлено на изучение безопасности устройства WATCHMAN первого поколения. Дизайн исследования был заимствован из предшествующего исследования PROTECT AF, с внесением следующих изменений: (1) включение пациентов с более высоким риском инсульта ($CHADS_2$ ≥ 2 баллов; или $CHADS_2$ = 1 балл); (2) регистрировалась кривая обучения хирурга (50% хирургов впервые выполняли имплантацию устройства). Всего было включено 407 пациентов, из которых имплантация окклюдера была выполнена 269 пациентам, 138 пациентов получали варфарин. Частота успешной первичной имплантации устройства составила 95,1%, что выше показателей PROTECT AF. В исследовании PREVAIL был продемонстрирован ряд осложнений, связанных с имплантацией устройства: перфорация сердца, тампонада, эмболизация устройством, ишемический инсульт. Общая частота осложнений составила – 4,2%, что ниже в сравнение показателями в PROTECT AF (8,7%) [35, 36].

В PREVAIL был сделан вывод о том, что устройство WATCHMAN не уступает варфарину в отношении первичной конечной точки эффективности при всех инсультах, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или системной ТЭ [36].

Проведенный мета-анализ Reddy V.Y. и соавт. [37] двух РКИ PROTECT AF и PREVAIL показал данные первичной конечной точки эффективности процедур (инсульт, системная ТЭ, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), в течение пятилетнего периода наблюдения. Частота инсульта и системной эмболии была сопоставима в двух группах лечения (ОР 0,96, 95% ДИ 0,60–1,54; p = 0,87). Отмечалось статистически достоверное снижение числа смертельных и тяжелых инсультов в группе окклюзии УЛП (ОР 0,45, 95% ДИ 0,21–0,94; p = 0,034) [37].

Летальность от сердечно–сосудистых событий (ОР 0,59, 95% ДИ 0,37–0,49; p = 0,027) и общая смертность (ОР 0,73, 95% ДИ 0,54–0,98; p = 0,035) были ниже в группе окклюзии УЛП в сравнении с терапией варфарином. Частота кровотечений составила (ОР 0,91, 95% ДИ 0,64–1,29; p = 0,60), в то время как сообщалось о значительно меньшем количестве процедуральных осложнений после окклюзии УЛП (ОР 0,48, 95% ДИ 0,32–0,71; p = 0,0003) [37]. Вышеописанные показатели РКИ подтверждают, что эффективность чрескожной окклюзии УЛП в течение пятилетнего периода наблюдения у пациентов с ФП высокого риска развития ТЭ событий не ниже, чем при приёме варфарина [37].

В исследования PROTECT-AF и PREVALE было включено 1 114 пациентов, что снижает статистическую точность результатов, в частности низкочастотных событий. Сердечно-сосудистая/необъяснимая летальность являлись конечной точкой исследований (PROTECT-AF 2,0, PREVALE 1,75) [42]. Это подтверждает, что частота осложнений зависит от опыта оперирующего хирурга и снижается с каждой последующей операцией.

Двухдисковое устройство Amplatzer было разработано после окклюдеров PLAATO и WATCHMAN. Первоначально Amplatzer использовался с целью закрытия дефектов межпредсердной перегородки, которое было модифицировано для использования, как окклюдер УЛП: Amplatzer Cardiac Plug (ACP) и Amplatzer Amulet.

В ряде работ представлена безопасность и эффективность устройств ACP и Amulet. Крупный многоцентровый регистр представил анализ данных 1 047 пациентов и показал высокий уровень успешной имплантации у 98% пациентов, при этом ежегодный риск инсульта снизился на 59% по сравнению с ожидаемым показателем, основанным на оценке $CHADS_2$. Также был отмечен общий ежегодный риск кровотечений в размере 2,1%, что на 61% ниже ожидаемого показателя [43].

В другом исследовании, проведенном Park J.W. и соавт. [44], 42 пациентам с неклапанной ФП была выполнена имплантация Amplatzer Cardiac Plug (ACP) в УЛП, средний балл по шкале $CHADS_2$ составил 4 балла, и по шкале HAS-BLED составил 3 балла, что ограничивает прием ОАК. Успех процедур составил (95,5%) при низком уровне осложнений (2,2%), а также низкие ежегодные показатели как инсультов, так и тромбоэмболических осложнений (0,8% и 2,5%, соответственно) при среднем периоде наблюдения 680 дней.

В исследовании AMULET IDE ежегодная частота ишемического инсульта 1,6 и 1,9% после имплантации устройств Amulet и Watchman в течение 18 месяцев наблюдения, соответственно [43]. В этом исследовании > 50% пациентов страдали пароксизмальной ФП, средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc составил 4,5 ± 1,3, средний балл по шкале HAS-BLED – 3,2 ± 1,0, а около 20% пациентов перенесли инсульт [43]. Прогнозируемая частота ишемического инсульта составила 4,8–7,2%, а частота тромбоэмболических событий – 6,7–10,0%. Примечательно, что 4,5% (118/2 592) пациентов, включенных в исследование AMULET IDE, имели неподходящую анатомию УЛП, ещё 2,1% (39/1 831) пациентов, которым была предпринята попытка проведения процедуры, были исключены из-за неподходящей анатомии [43]. В исследовании AMULET IDE около 95% пациентов получали либо одно/двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию или ОАК в течение 12 месяцев после операции [43].

В многоцентровом проспективном РКИ PRAGUE-17 (NCT02426944) [38] было проведено сравнение эффективности и безопасности окклюдеров УЛП с приемом ОАК (95,5% принимали апиксабан) [38]. Были включены пациенты с неклапанной формой ФП, которым были показаны ОАК. В анамнезе у всех пациентов были кровотечения, требующие вмешательства или госпитализации, кардиоэмболические осложнения на фоне приема пероральных антикоагулянтов при CHA_2DS_2-VASc ≥ 3 баллов и HAS-BLED > 2 баллов. В исследовании приняли участие 415 пациентов, рандомизированные 1:1. В отличие от исследований PROTECT-AF и PREVAIL [35, 36], в исследовании PRAGUE-17 использовались различные окклюдеры: Amplatzer Amulet (у 111 пациентов), Watchman FLX (у 5 пациентов) и Watchman (у 65 пациентов). После окклюзии УЛП всем пациентам назначалась комбинированная терапия (аспирин 100 мг/сутки и клопидогрель 75 мг/сутки) в течение 3 месяцев после имплантации устройства [38].

Если по данным ЧП ЭхоКГ не обнаруживалось тромба, связанного с устройством, или «эндолика» более 5 мм клопидогрель отменяли и продолжали приём аспирина. Однако у пациентов с очень высоким ТЭ риском альтернативные схемы лечения включали замену ОАК на двойную антитромбоцитарную терапию на срок до 3 месяцев или ОАК на 6 недель с последующим переходом на двойную антитромбоцитарную терапию в течение 6 недель. Авторы сообщили, что имплантация окклюдера УЛП была успешной у 90,0% пациентов [38, 39].

Комбинированная первичная конечная точка исследования: инсульт/ТИА, системная эмболия, клинически значимое кровотечение, сердечно-сосудистая смертность – были зарегистрированы у 8,6% пациентов в группе окклюзии УЛП и 11,9% в группе ОАК (cOP 0,81, 95% ДИ 0,56–1,18; p = 0,27; p = 0,006) после среднего периода наблюдения в 3,5 года [39]. Не было выявлено различий в компонентах комбинированной конечной точки: инсульт/ТИА (cOP 1,00, 95% ДИ 0,40–2,51), клинически значимое кровотечение (cOP 81, 95% ДИ 0,44–1,52) и сердечно-сосудистая летальность (cOP 75, 95% ДИ 0,34–1,62). Не было выявлено различий в компонентах комбинированной конечной точки: инсульт/ТИА (cOP 1,00, 95% ДИ 0,40–2,51), клинически значимое кровотечение (cOP 0,81, 95% ДИ 0,44–1,52) и летальность от сердечно-сосудистых событий (cOP 0,75, 95% ДИ 0,34–1,62).

Общая частота больших перипроцедурных осложнений в группе окклюзии УЛП составила 4,5% [39]. Тяжелые кровотечения не связанные с имплантацией устройства составили 3,4% в группе окклюзии УЛП и 5,9% в группе ОАК (cOP 0,55, 95% ДИ 0,31–0,97; p = 0,039) [39]. Эти данные оказались сопоставимы с результатами ARISTOTLE (4,07%) [45] и AVERROES (4,5%) [46]. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что окклюдеры УЛП не уступают ОАК в профилактике развития сердечно-сосудистых, неврологических осложнений и кровотечений, связанных с ФП, у пациентов с высоким риском инсульта и повышенным риском кровотечения.

Мета-анализ Turagam M.K. и соавт. [41] РКИ, в который вошли исследования PROTECT-AF, PREVAIL и PRAGUE-17 с общим включением 1 516 пациентов, из которых 933 пациента в группе окклюзии УЛП и 583 пациента с терапией ОАК (65% принимали варфарин и 35% ОАК). Средний возраст пациентов составил 73,3 ± 7,7 лет, CHA_2DS_2-VASc 4,1 ± 1,4 балла. Не было выявлено существенной разницы в риске инсульта/тромбоэмболии (ОР 0,98,

95% ДИ 0,65–1,48; p = 0,92) в течение 3-х летнего периода наблюдения. По сравнению с группой ОАК в группе окклюдеров частота ишемического инсульта была выше (52 из 933 случаев против 21 из 583, ОР 1,48, 95% ДИ 0,89–2,46, p = 0,13; без периоперационного инсульта – 44 из 933 случаев против 21 из 583) [41].

Закрытие УЛП было связано с более низким риском геморрагических инсультов (5/933 против 14/583 случаев, ОР 0,22, 95% ДИ 0,08–0,58; p = 0,002) и сердечно–сосудистых осложнений (ОР 0,65, 95% ДИ 0,44–0,95; p = 0,03), а также летальности от других причин (ОР 0,78, 95% ДИ 0,62–0,99; p = 0,04). Риск тяжелого кровотечения был одинаковым в двух группах (ОР 0,89, 95% ДИ 0,66–1,20; p = 0,46), в то время как непроцедурные кровотечения после окклюзии УЛП встречались реже (ОР 0,53, 95% ДИ 0,38–0,74; p = 0,0002).

Важно отметить, что ежегодная частота ТЭ событий при приёме ОАК составляет 1-2%, а при выполнении имплантации окклюдеров составляет от 0–2,2% [47–49].

Крупный мета-анализ провели Li X. и соавт. [50], проведенный в отношении РКИ и 27 когортных исследований, в которых сравнивали развитие больших кровотечений у пациентов после имплантации окклюдера и при приеме ОАК. Частота ТЭ событий в группе окклюдера составила 2,2 события на 100 случаев в год против 2,5 событий на 100 случаев в год в группе ОАК [50].

Важно отметить, что имплантация окклюдера напрямую зависит от анатомических особенностей УЛП. После имплантации окклюдера пациентам необходимо продолжить прием ОАК, в течение 3–6 месяцев, до момента формирования эндотелиального покрытия, с последующей заменой антикоагулянтов на антиагреганты, что для некоторых пациентов невозможно. У 10–15% пациентов остаются, так называемые фистулы-«эндолик», что может быть причиной малых инсультов [4, 23, 35–37].

Гибридное устройство Lariat

Гибридная система Lariat – это система чрескожного эндо-эпикардиального наложения петли. Устройство Lariat (SentreHEART, Inc., Redwood City, Калифорния) состоит из 15 мм баллонного катетера для окклюзии (EndoCATH 15 мм), направляющего проводника с магнитным наконечником (FindrWIRZ; 0,025–0,035 дюйма), и эпикардиальная шовная петля 12F (Lariat). Во время процедуры проводники с магнитным наконечником через эпи- и эндокардиальный доступы доставляются к УЛП. Далее нить в виде «лассо» (Lariat) накладывается на УЛП и затягивается до полной окклюзии последнего [51, 52].

Для выполнения процедуры требуется эпи- и эндокардиальный доступы. Выделяют следующие этапы при имплантации данного устройства: (1) перикардиальный и транссептальный доступ к ЛП; (2) позиционирование эндокардиального магнитного проводника в верхушке УЛП, определение устья УЛП при помощи баллона; (3) соединение эпикардиального и эндокардиального магнита с целью обеспечения стабилизации УЛП; (4) обхват устья УЛП петлей, формирование плотной лигатуры посредством затягивания шва [52]. Раздутый баллон обеспечивает более надежное затягивание лигатуры и снижает частоту неполной изоляции УЛП.

Так как происходит эпикардиальное лигирование УЛП, то осложнения, связанные с тромбозом эндокардиального устройства, эмболизации устройством или инфицирование отсутствуют. Противопоказанием для использования данного устройства считается ширина УЛП более 40 мм, анатомическая ориентация УЛП кверху, кзади от левой легочной артерии, наличие в анамнезе заболеваний, ассоциированных с высоким риском спаечного процесса (перикардиты, кардиохирургические операции в анамнезе, лучевая терапия, предшествующая катетерная аблация и т.д.). Перед выполнением данной процедуры всем пациентам показано выполнение МСКТ с контрастированием для оценки размера, морфологии и полости УЛП [53, 54].

Данное устройство впервые было применено в 2013 г. в Польше, результаты применения Lariat были представлены Bartus K. и соавт. [52]. В исследование было включено 119 пациентов (CHADS2 = 1,9 балл), и 16 человек (13,4%) были исключены на основании размера УЛП > 40 мм (n = 8) и верхнезадней ориентации верхушки УЛП (n = 8). У троих пациентов в связи с выраженным спаечным процессом операция не выполнялась. У 81 (95%) пациента после наложения эпикардиальной петли отмечалось полное закрытие УЛП. У 3 пациентов остаточный кровоток между ЛП и УЛП был ≤ 2 мм, а у одного ≤ 3 мм по данным ЧП ЭхоКГ. Осложнений, связанных с установкой устройства, не было. Описано 2 осложнения, ассоциированных с перикардиальным доступом, и 1 осложнение, связанное с транссептальной пункцией, что потребовало дренирование перикарда. В отдаленном периоде наблюдения 2 летальных исхода неустановленной этиологии и 2 поздних инсульта, которые были признаны неэмболической этиологии. Через 1 месяц после имплантации устройства у всех пациентов была полная окклюзия УЛП, по данным ЧП ЭхоКГ сообщения между полостью ЛП и УЛП не визуализировалось. Через год 65 пациентам была проведена ЧП ЭхоКГ и отмечено, что у 98% пациентов УЛП было полностью закрыто. Данное проспективное обсервационное исследование продемонстрировало, что этот новый подход является реальной альтернативой ОАК с отличной частотой успеха и низким риском осложнений [52].

Результаты Miller M.A. и соавт. [53] включал 41 пациента при среднем значении $CHADS_2$ 3,0 балла, среднем показатели HAS-BLED 4,4 балла, средний период наблюдения составил 24,6 года. Они продемонстрировали схожий успех закрытия УЛП (93%). Интересно, что ЧП ЭхоКГ и МСКТ, выполненные через 3,3 месяца, продемонстрировали сохранение кровотока между ЛП и УЛП у 24 % пациентов. У 1 (2%) пациента была зарегистрирована ТИА, а у 8 (20%) пациентов развился перикардиальный выпот, потребовавший перикардиоцентеза. Перфорация УЛП была у 4 пациентов (9%), из которых двоим пациентам потребовалась открытая кардиохирургическая коррекция [53].

В многоцентровом исследовании под руководством Price M.J. [54] описаны аналогичные осложнения. Успех операции был достигнут у 94% пациентов, но при этом наблюдалась высокая частота осложнений. Большие осложнения составили 9,7% (летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт и кардиохирургическое вмешательство). Наиболее частыми осложнениями были большие кровотечения (9,1%), потребовавшие переливания крови, и значительный перикардиальный выпот (10,4%). Разрыв или перфорация УЛП были отмечены у 4 пациентов [54].

При последующем наблюдении за 134 пациентами (медиана наблюдения составила 112 дней) смерть, инфаркт миокарда или инсульт отметили у 4 пациентов (2,9%). Среди 63 пациентов с острым закрытием и последующей ЧП ЭхоКГ было диагностировано 3 тромба (4,8%) и заметно высокая частота остаточного «эндолика» (20%) [54].

Первоначальные технико-экономические испытания системы Lariat были сопряжены со значительными процедурными сложностями, несмотря на высокий уровень успешной окклюзии УЛП. Проспективное многоцентровое исследование, включавшее 139 пациентов с неклапанной ФП (CHA_2DS_2-VASc 3,6 ± 1,8 быллов), которым противопоказан прием пероральных антикоагулянтов, показало, что риск инсульта составил 1% в течение среднего периода наблюдения в 2,9 ± 1,1 года, при относительном снижении риска на 84% по сравнению с ожидаемым риском инсульта в 6,2% по шкале CHA_2DS_2-VASc [54]. Все пациенты после процедуры получали аспирин, клопидогрель, аспирин с клопидогрелем, либо не получали антитромботических средств. Общее число нежелательных явлений составило 11,5%, из которых 1,8% – летальный исход [54].

Dar T. с соавт. [55] в своей работе показали, что изоляция УЛП с помощью устройства Lariat способна улучшить механическую функцию ЛП и активировать обратное ремоделирование по данным двухмерной «спекл-эхокардиографии». В связи с длительной кривой обучения хирургов (в частности эпикардиального доступа), сохранение «эндоликов», отсутствия исследований сравнения устройства с терапией ОАК, данное устройство не получило широкого клинического применения [55].

Несмотря на то, что основным преимуществом устройства LARIAT в сравнении с другими эндоваскулярными устройствами, в частности устройством WATCHMAN, не требуется прием ОАК, исследователи продемонстрировали раннее (1 месяц) и позднее (2–4 месяца) восстановление кровотока между УЛП и ЛП. Очевидно, что это имеет соответствующие клинические последствия, и мы считаем, что антиагрегантную терапию следует продолжать по крайней мере в течение 1–3 месяцев после установки устройства, чтобы подтвердить полную окклюзию и избежать инсульта, если нет абсолютных противопоказаний [56, 57].

Даже при полной окклюзии УЛП наблюдалось образование тромба в культе лигированного УЛП. Важно, что при протягивании катетера с баллоном и эндокардиального магнитопровода через очень узкую шейку УЛП происходит травматизация эндотелия, что, в свою очередь, создает условие для возможного формирования тромба [58].

Litwinowicz R. и соавт. [59] изучили долгосрочную эффективность устройства Lariat, со средним сроком наблюдения 4,2 года. Данное устройство снижает риск инсульта на 81% и риск кровотечения на 78%, но в исследовании пациенты продолжали антитромботическую терапию после процедуры (58% получали ОАК), что могло также повлиять на значимость расчетов ТЭ событий и кровотечений [59].

Также данные по использованию Lariat представлены в работе Parikh V. и соавт. [60]: частота системных ТЭ событий составила 1,9% в течение 6,5 ± 0,8 лет наблюдения, 15,7% пациентов отменили антитромбоцитарную терапию через 3 месяца после операции [60].

Наиболее крупным европейским исследованием по применению Lariat является работа Tilz R. и соавт. Было показано, что частота кардиоэмболических событий составила 1,8% при среднем периоде наблюдения 181 ± 72 дней с продолжающейся антитромбоцитарной терапией после процедуры [61].

В настоящее время устройство Lariat одобрено FDA, как устройство для лигирования мягких тканей, но не для профилактики инсульта при ФП (т.е. не для изоляции УЛП).

Хирургическая изоляция ушка левого предсердия

У каждого третьего пациента, перенесшего кардиохирургическое вмешательство, в анамнезе имеется подтвержденная ФП [62–64].

Вариабельность современных методов хирургической изоляции УЛП из системного кровотока очень высока. Были представлены различные тех-

ники от хирургического прошивания УЛП (эпикардиальная или эндокардиальное прошивание), прошивание УЛП с одномоментной ампутацией, прошивание/удаление с помощью эндостеплеров, лигирование, клипирование и множество других модификаций каждого метода, некоторые из которых находятся в стадии разработки [65].

Основной целью каждого метода является безопасная и полная изоляция УЛП из системного кровотока для достижения максимальной профилактики развития ТЭ событий.

В 1949 г. Madden J.L. впервые выполнил удаление УЛП у 2 пациентов с ФП и ревматическим МК [28]. В последующем данная процедура была связана с высокой частотой осложнений, в частности неврологического характера.

С последующим развитием ЭхоКГ-технологий и усовершенствованием хирургических техник возрос интерес к хирургической профилактике ТЭ событий у больных ФП. Johnson W.D. с соавт. [66] сообщили о профилактической ампутации УЛП у 437 пациентов, перенесших кардиохирургические операции с 1995 по 1997 гг., с низкой частотой периоперационных цереброваскулярных событий [66].

В работе Kanderian A.S. и соавт. [67] оценивали эффективность хирургической изоляции УЛП по данным послеоперационной ЧП ЭхоКГ через 8,1 ± 12 месяцев [67]. Только у 40% пациентов из 137, включенных в анализ, ампутация УЛП была успешной. Успешная изоляция УЛП чаще регистрировалась при его ампутации (73%, $p < 0,001$), чем при прошивании (23%, $p > 0,001$) или сшивании с помощью степлера (0%, $p = 0,002$) [67].

Первая систематическая оценка эффективности и полноты эндокардиального лигирования УЛП была выполнена двадцать лет назад в работе Katz E.S. и соавт. [68], благодаря данным ЧП ЭхоКГ было показано, что у 36% пациентов, перенесших операцию на МК, была неполная изоляция УЛП (у ½ пациентов зарегистрировали тромб в остаточной части УЛП), у 22% в послеоперационном периоде развились ТЭ осложнения [68]. После данной работы, было решено, что хирургическую ампутацию УЛП необходимо выполнять под контролем интраоперационной ЧП ЭхоКГ, чтобы добиться полной окклюзии УЛП.

Первое РКИ LAAOS, выполненное Healey J.S. и соавт. [69] с включением 77 пациентов с ФП с высоким риском инсульта, перенесших коронарное шунтирование (КШ). Все пациенты были рандомизированы на группу ($n = 52$) с окклюзией УЛП (шовное лигирование или при помощи степлера) и группу пациентов ($n = 25$) без изоляции УЛП [69].

Результаты исследования показали, что изоляция УЛП с помощью прошивания обеспечивает профилактику развития ТЭ событий в 45% случаев, а при использовании механизированного сшивающего эндостеплера в 72%, согласно результатам ЧП ЭхоКГ через 8 недель после операции [69]. В исследовании не было зарегистрировано ни одного цереброваскулярного события в течение 13 ± 7 месяцев наблюдения [69]. Остаточная ампулярная часть УЛП более 1 см была у 9 (27%) пациентов в группе эндостеплера [69].

Несмотря в исследовании LAAOS на ограниченный успех в достижении полной окклюзии УЛП, имелся ряд преимуществ хирургической изоляции УЛП: (1) окклюзия УЛП не привела к значительному увеличению времени искусственного кровообращения (ИК) или увеличению послеоперационных осложнений, включая кровотечение и послеоперационную ФП; (2) была установлена кривая обучения, включавшая 4 операции, после которых показатели успеха процедуры увеличивались вдвое с 43% до 87%; (3) частота перипроцедуральных инсультов составила 2,6% в год [69].

На основании работы LAAOS, в Кливлендской клинике был проведен ретроспективный анализ пациентов, которым была выполнена хирургическая изоляция УЛП, с целью определения наиболее эффективной техники. Успех процедуры изоляции УЛП оценивался при помощи ЧП ЭхоКГ [67]. Среди 137 пациентов, включенных в анализ, только у 40% изоляция УЛП была успешной. Было отмечено, что ампутация УЛП значительно эффективнее (73%) в отличие от прошивания УЛП без последующего удаления (23%). По мнению авторов, лигирование и изолированное прошивание УЛП сопряжено с формированием «эндоликов» или прорезывания швов с восстановлением кровотока между полостью ЛП и УЛП. Стоит отметить, что при неполной хирургической ампутации УЛП (сохранение ампулярной части более 1 см), тромбы не были визуализированы ни у одного из пациентов [67].

Дополнительные доказательства в пользу хирургической ампутации УЛП представлены в работе Lee R. и соавт. [70], которые показали, что, удаление УЛП было ассоциировано с более низким риском развития инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) по сравнению с другими методами изоляции УЛП, включая шовное лигирование или изоляция с помощью степлера (0,2% против 1,1%; $p = 0,001$) [70].

Lee R.A. и соавт. в своей работе сравнили 3 различные техники ампутации УЛП у 28 пациентов: при использовании эндостеплера у 57% пациентов сохранялись крупные остаточные ампулярные части, без достижения статистически значимых различий между группами [70].

В крупномасштабном ретроспективном реестре Yao X. и соавт. [71] изучили взаимосвязь между хирургической изоляцией УЛП во время операции на сердце (аортокоронарное шунтирование (АКШ) или операция на клапане) и долго-

срочным риском инсульта [71]. После отбора 4 295 пациентов у пациентов с хирургической изоляцией УЛП значительно снижались риски ишемического инсульта и эмболии (ОР 0,73, 95% ДИ 0,56–0,96; p = 0,03), а также смертность (ОР 0,71, 95% ДИ 0,60–0,84; p < 0,001) в течение 2,1 летнего периода наблюдения. У пациентов с документированной формой ФП эти различия были еще более выраженными. При этом частота осложнений у пациентов без документированной формы ФП до операции и у пациентов с ФП, принимавших ОАК, существенно не отличалась [71].

В недавно опубликованном реестре Friedman D.J. и соавт. [72] была определена связь между хирургической изоляцией УЛП и повторной госпитализацией по поводу системной ТЭ более чем у 10 000 пациентов с ФП, перенесших АКШ или операцию на клапане. Хирургическая изоляция УЛП была ассоциирована со значительно более низкой частотой ТЭ событий (ОР 0,67, 95% ДИ 0,56–0,81; p < 0,001) и смертности от всех причин (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97; p = 0,001) [72].

Сопутствующая изоляция УЛП у пациентов с ФП при операции на сердце может являться высокоэффективным методом профилактики инсультов, что отражено в результатах недавних исследований ATLAS [73] и LAAOS III [74].

Недавно опубликованные результаты РКИ ATLAS [73] с включением 562 пациентов, перенёсших кардиохирургические вмешательства с показателями CHA_2DS_2-VASc ≥2 баллов без ФП в анамнезе. Все пациенты были рандомизированы 2:1 в группу с клипированием УЛП и без изоляции УЛП. Успешное выполнение процедуры было выполнено 99% пациентам, при этом частота осложнений составила менее 0,03%. В течение 1 года наблюдения частота ТЭ событий составила 3,4% у пациентов в группе клипирования УЛП и 5,6% в группе пациентов без изоляции УЛП [73].

Крупное рандомизированное многоцентровое исследование LAAOS III [74] с включением 4811 пациентов, перенесших открытые кардиохирургические вмешательства, показало, что ампутация/окклюзия УЛП при ФП статистически значимо снижает риски системных ТЭ событий на 33% (4,8% против 7,0%, ОР 0,67, 95% ДИ: 0,53–0,85; p = 0,001) в течение 4 летнего периода наблюдения [74]. В ходе многофакторного анализа было установлено, что эффект хирургической изоляции УЛП проявлялся в раннем периоде (ОР 0,82, 95% ДИ 0,57–1,18 в течение первых 30 дней) и усиливался в среднесрочном периоде наблюдения (ОР 0,58, 95% ДИ 0,43–0,8 через 30 дней) [74].

Результаты исследования LAAOS III подтверждают необходимость хирургической изоляции УЛП при выполнении кардиохирургических вмешательств в качестве дополнительной меры профилактики к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП при $CHA2DS_2$-VASc ≥ 2 баллов [74].

Метаанализ, представленный Martín Gutiérrez E. и соавт. [75] является на сегодняшний день самым крупным по оценке эффективности хирургической изоляции УЛП, как метода профилактики развития инсульта, с включением 25 исследований и 280 585 пациентов. Частота инсультов/эмболических событий достоверно была ниже у пациентов, перенесших хирургическую изоляцию УЛП (ОР 0,71, 95% ДИ 0,58–0,87; p = 0,001; I2 = 44%). РКИ не выявили существенных различий между группами (ОР 0,46, 95% ДИ 0,17–1,21; p = 0,12; I2 = 0%), однако когортные исследования показали значительное преимущество изоляции УЛП в плане защиты от инсульта/эмболических событий (ОР 0,72, 95% ДИ 0,58–0,90; p = 0,003; I2 = 52%) [75].

Изоляция УЛП статистически значимо снижала частоту инсультов/эмболических событий как в периоперационном периоде (ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,82; p = 0,0001; I2 = 0%), так и в отдаленном периоде наблюдения (ОР 0,67, 95% ДИ 0,51–0,89; p < 0,005; I2 = 40%) в течение двухлетнего периода наблюдения [75].

Что касается частоты предоперационной ФП, то хирургическая изоляция УЛП продемонстрировала протективный эффект в отношении снижения числа инсультов/эмболических событий в тех исследованиях, где пациенты имели > 70% предоперационной ФП (ОР 0,64, 95% ДИ 0,53–0,77; p < 0,00001). В подгруппе исследований с дооперационной частотой ФП < 30% не было показано значимого преимущества (ОР 0,77, 95% ДИ 0,46–1,28; p = 0,31; I2 = 18%) [75].

Частота летальности не зависела от метода хирургической изоляции УЛП (ОР 0,86, 95% ДИ 0,17–4,49; p = 0,86; I2 = 96%). Однако в группе изоляции УЛП статистически значимо летальность была ниже (ОР 0,72, 95% ДИ 0,67–0,78; p < 0,00001; I2 = 0%) в течение 2-х летнего периода наблюдения [75].

Стоит отметить, что количество исследований, в которых представлены оптимальные показатели окклюзии УЛП, очень ограничены, в связи с этим сравнение результатов различных хирургических подходов в настоящее время не представляется возможным [75, 76].

Результаты мета-анализа Martín Gutiérrez E. и соавт. [75] аналогичны результатам предыдущего мета-анализа Atti и соавт. [76], в котором сравнивались хирургическая изоляция УЛП и отсутствие его изоляции. Однако статистическая мощность первого анализа выше за счет включения большего числа исследований и пациентов.

В мета-анализе Atti и соавт. [76], только в трех исследованиях было представлено наблюдение более 2 лет, а в мета-анализе Martín Gutiérrez E. и соавт. [75] долгосрочные результаты были представлены в 9 исследованиях.

Ввиду наблюдаемой пользы без повышенного риска осложнений применение хирургической изоляции УЛП во время кардиохирургических вмешательств получило место в современных клинических рекомендациях, которая дополняет антикоагулятную терапию для пациентов с ФП с высоким риском инсульта, перенесших кардиохирургические операции.

Устройства для хирургической изоляции УЛП

В связи с недостатками первоначальных методов хирургической изоляции УЛП были разработаны устройства для изоляции ушка. Технологический прогресс способствовал развитию процедур изоляции УЛП в двух направлениях: (1) использование устройств, ранее предназначенных для других резекционных процедур, таких как желудочно-кишечные степлеры или эндо-петли, и (2) использование устройств, специально разработанных для изоляции УЛП [77].

Несмотря на ранее представленные доказательства в пользу полного удаления УЛП в сравнении с другими методами на сегодняшний день в клинической практике представлены специализированные устройства исключительно окклюзии УЛП. Эффективность этих устройств зависит в первую очередь от их способности поддерживать высокое окклюзионное давление по сравнению с шовным лигированием и сшиванием.

В 2013 г. FDA одобрило первую систему для окклюзии УЛП Tiger Paw System (Maquet Medical Systems, Wayne, NJ), а в 2015 г. устройство было исключено из клинического использования в связи с разрывами УЛП, приведших к интраоперационным осложнениям и летальным исходам [78, 79]. В связи с этим, данное устройство в настоящий момент находится в стадии доработки.

На сегодняшний день, единственным эффективным и безопасным устройством по эпикардильной изоляции УЛП является AtriClip (Atricure, Dayton, OH), разработанное как параллельный, самозакрывающийся зажим с тканевым покрытием, который оказывает равномерное давление в области основания УЛП. Это устройство направлено на достижение клипирования и последующей атрофии УЛП за счет давления окклюзии с дополнительными предполагаемыми преимуществами по сравнению с традиционными методами, включая быстрое развертывание, возможность переориентации и повторного применения, электрическую изоляцию УЛП (для потенциального снижения аритмогенности УЛП), а также минимальные риски осложнений (разрывов, кровотечений и повреждений огибающей коронарной артерии) [80]. На территории Российской Федерации данное устройство не зарегистрировано.

В исследовании EXCLUDE 70 пациентам с риском развития ФП и инсульта после кардиохирургических операций была выполнена окклюзия УЛП с помощью устройства AtriClip [81]. Эффективность изоляции УЛП оценивали с помощью интраоперационной ЧП ЭхОКГ и компьютерной томографии (КТ) через 3 месяца. Процедура считалась успешной при остаточной ампулярной части УЛП не более 1 см, при отсутствии «эндоликов» и миграции клипсы. Успех был достигнут у 95% пациентов, при этом не зарегистрировано ни процедуральных осложнений, ни летальных исходов, ассоциированных с устройством [81]. Через 3 месяца у 98% пациентов, прошедших ЧП ЭхоКГ или КТ, наблюдалась полная окклюзия УЛП. Первые долгосрочные результаты применения устройства AtriClip были получены при оценке 40 пациентов с ФП, подвергшихся плановой кардиохирургической операции с запланированной одновременной абляцией и клипированием УЛП с помощью устройства AtriClip [82]. 10% пациентов умерли по причинам, не связанным с устройством, оставшиеся 36 пациентов, были проанализированы с помощью КТ через 3, 12, 24 и 36 месяцев. При средней продолжительности наблюдения 3,5 года было выявлено, что 100% клип УЛП были стабильны без смещения, не было зарегистрировано ни внутрисердечных тромбов, ни реканализации УЛП, ни остаточной культи УЛП. В исследовании не зарегистрировано ни одного инсульта, ТИА или других неврологических событий (за исключением одного случая ТИА, не связанного с операцией) в течение двухлетнего периода наблюдения [81, 82].

Представленный опыт использования метода клипирования, имеет ряд ограничений и противопоказаний, несмотря на высокие показатели эффективности наиболее изученного устройства AtriClip [83–85].

Видеоассистированные торакоскопические подходы эпикардиальной изоляции УЛП

Сопутствующая процедура аблации ФП. С появлением видеоассистированных торакоскопических методов лечения ФП, часть хирургических технологий по изоляции УЛП стала применяться в минимальноинвазивной хирургии, а именно: (1) клипирование и (2) ампутация УЛП эндостеплером [70, 86–88].

Успешная минимальноинвазивная торакоскопическая ампутация УЛП с помощью эндостеплера была описана в работе Blackshear J.L. и соавт. [89]. В исследование были включены 15 пациентов с высоким риском развития инсульта и наличием противопоказаний к приему антикоагулятной терапии. Среди 11 пациентов с предшествующими ТЭ событиями в анамнезе частота инсультов после ампутации УЛП составила 5,2% в год [89].

Другое исследование, авторов из Японии, про-

демонстрировало, что торакоскопическая ампутация УЛП является безопасным и эффективным методом профилактики ТЭ событий у пациентов с высокими рисками [89]. После отмены антикоагулянтной терапии не было зарегистрировано ни одного цереброваскулярного события в течение 16 месяцев наблюдения [89].

Согласно многочисленным исследованиям, изоляция УЛП с помощью AtriClip высокоэффективна и является многообещающим и перспективным методом изоляции УЛП, в частности при торакоскопической аблации (ТА) [90, 91]. Данный метод уменьшает общее время операции и обеспечивает полную окклюзию УЛП в 93,9% [88]. Другая группа авторов, в своей работе описала полную окклюзию УЛП с помощью торакоскопического клипирования у 97,5% пациентов, но у 45% пациентов по данным ЧП ЭхоКГ сохранялась ампулярная часть УЛП более 1 см [92].

Согласно данным Ревишвили А.Ш. и соавт. [93] эффективность одномоментной ампутации УЛП при ТА согласно данным интраоперационной ЧП ЭхоКГ составила 98/100 (98%) пациентов, у 2 (2%) пациентов после ампутации УЛП визуализировалась остаточная ампулярная часть более 1 см. Среднее значение остаточной ампулярной части ушка ЛП после ампутации по данным интраоперационной ЧП ЭхоКГ составило 3,13 ± 3,51 мм. Осложнений, ассоциированных с ампутацией УЛП при помощи эндостеплера в исследовании не зарегистрировано [93].

Стоит отметить, что в серии исследований по эффективности ТА ФП с одномоментной ампутацией УЛП не представлено прогностической значимости изоляции УЛП, как метода профилактики развития ТЭ событий в отдаленном периоде наблюдения. Учитывая данный факт, ряд исследований по ТА ФП с одномоментной изоляцией УЛП не вошли в представленный обзор.

Автономная эпикардиальная изоляция УЛП. Автономный метод эпикардиальной изоляции УЛП описан некоторыми авторами в ряде работ [30–33]. В систематическом анализе успех самостоятельного клипирования УЛП составил 97% [94]. Важно отметить, что в представленных зарубежных работах по самостоятельной процедуре изоляции УЛП – оценивается эффективность исключительно клипы, как единственного на сегодняшний день одобренного FDA специализированного устройства для изоляции УЛП.

Первое описание автономной изоляции УЛП было представлено в 2015 г. Suwalski P. и соавт., которые в своей работе описали 4 клинических случая [95].

В тезисной работе Smith N.E. и соавт. [96] описан опыт малоинвазивного хирургического удаления УЛП с помощью эпикардиального зажима, как самостоятельной процедуры у пациентов пожилого возраста (средний возраст 73,6 лет), при высоких рисках инсульта и кровотечения: среднее значение CHA_2DS_2-VASc 4,7 балла и значения HAS-BLED 3,8 балла. Всего было выполнено 24 хирургических клипирований УЛП (12 пациентам с персистирующей формой ФП и 12 пациентам с пароксизмальной ФП) [96].

Через 10 дней после операции 1 пациент умер от инсульта, у 2-их пациентов развился плевральный выпот, потребовавший дренирования. По данным ЧП ЭхоКГ ампулярная часть УЛП после клипирования была менее 1 см у всех пациентов [96].

Ретроспективное многоцентровое исследование Cartledge R. и соавт. [31] с включением 175 пациентов с ФП, продемонстрировало 99,4% успех изоляции УЛП [31]. Наиболее частым периоперационным осложнением был плевральный выпот (2,3%); 1 периоперационный геморрагический инсульт (0,6%) произошел у пациента с исультом в анамнезе. После изоляции УЛП частота ишемического инсульта составила 0 на 100 пациент-лет, что значительно ниже прогнозируемой по CHA_2DS_2-VASc частоты инсульта 4,8 на 100 пациент-лет. Примерно 90% пациентов были выписаны без антикоагулянтной терапии [31].

В недавней работе Marini M. и соавт. [33] авторы оценили изменение функционального состояния ЛП с помощью «спекл-трекинг» ЭхоКГ после изолированного торакоскопического клипирования УЛП. В исследование было включено 26 пациентов с высокими рисками развития ТЭ событий и высоким риском кровотечения. Средний возраст пациентов составил 77,3 ± 6 лет, средние значения HAS-BLED и CHA_2DS_2-VASc составили 2,4 ± 0,6 и 4,6 ± 1,1, соответственно. Персистирующая форма регистрировалась у 8 пациентов (30,8%). Среднее время операции составило 69,2 ± 18,5 мин, при этом у всех пациентов операция была успешной с сохранением ампулярной части УЛП менее 1 см по данным интраоперационной ЧП ЭхоКГ [33].

Период наблюдения составил 10,3 ± 4,7 месяца, после операции всем пациентам была отменена антикоагулятная терапия. Осложнения в отдаленном периоде наблюдения были представлены: 1 (3,8%) смертельный исход, не связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 1 (3,8%) инсульт и 4 (15,4%) госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. Согласно данным ЧП ЭхоКГ или компьютерной томографии (КТ) через 3 месяца после процедуры, у всех 26 пациентов было стабильное и правильное положение клипы, ампулярная часть УЛП была менее 1 см [33].

Rose D.Z. и соавт. [32] провели сравнительный анализ эффективности профилактики ТЭ за счет изолированного клипирования УЛП у пациентов с ФП и группы пациентов, которым изоляция

УЛП не выполнялась. В двух группах исследования пациенты имели высокий риск ишемического инсульта и кровотечения (ОАК пациенты не принимали) [32]. В исследование Rose D.Z. и соавт. были включены преимущественно пациенты с персистирующей формой ФП (70%). Средний балл CHA_2DS_2-VASc составил 5,4 ± 1,6, средний балл HAS-BLED составил 4,2 ± 1,1 у 50% пациентов в анамнезе был инсульт [32].

Частота ТЭ событий в течение 1 года наблюдения в группе клипирования УЛП и контрольной группе составила 7,3% (95% ДИ 4,3–11,1%) и 12,1% (95% ДИ 9,5–14,8%), соответственно. Абсолютный показатель снижения риска развития ТЭ событий составил 4,8% (95 % ДИ 0,6–8,9%; p = 0,028). Отношение рисков развития ТЭ событий для пациентов с клипированием УЛП против контрольной группы после корректировки на возраст, пол, данные CHA_2DS_2-VASc составило 0,672 (95% ДИ 0,394–1,146; p = 0,144). Летальность составила 12,4% в группе изоляции УЛП и 34,1% в группе контроля в течение одного года наблюдения. Значительно короткий показатель среднего периода наблюдения в контрольной группе скорей всего связан с высоким показателем смертности по всем причинам [32].

Учитывая описанные характеристики пациентов и данные шкал риска, прогнозируемая частота ТЭ событий составила 10,0–13,6%. Наблюдаемая частота ТЭ событий составила 7,3% в группе клипирования УЛП и 12,1% в контрольной группе исследования. Частота системных ТЭ в группе изоляции УЛП составила 5,1%, а остальная часть ТЭ событий состояла из ишемического инсульта/ТИА, составивших 7,8% от общего числа ТЭ событий. В контрольной группе частота системной эмболии составила 10,1 %, на долю ишемических инсультов и ТИА пришлось 13,7 % от общей частоты ТЭ событий [32].

Примечательно, что ни один пациент не получал ОАК, и только 20,2% (49/243) и 27,1% (263/972) пациентов группы изоляции УЛП и контрольной группы, соответственно, получали антитромбоцитарную терапию в течение 12 месяцев наблюдения [32].

Всего в анализ Branzoli S. и соавт. [30] было включено 152 пациента, средний возраст которых составил 76,9 ± 6,7, показатели CHA_2DS_2VASc 5,4 ± 1,6 балла и HAS-BLED 3,8 ± 1,1 балла. Изолированное клипирование УЛП было выполнено 150 пациентам [30]. В работе не сообщалось о процедуральных осложнения и летальных исходах. Средний размер остаточной «культи» УЛП составил 2,4 ± 2,3 мм, а полная изоляция УЛП регистрировалась у 81% пациентов. Среднее время операции составило 30,7 ± 16,6 мин [30].

Средний период наблюдения после операции составил 38,2 ± 18,8 месяцев. Фактический показатель частоты инсультов составил 1,3% по сравнению с ожидаемой скорректированной средней частотой инсультов 6,8% в год. У 1 (0,6%) пациента зарегистрировано кровоизлияние в головной мозг за счет артериовенозной мальформации, при ожидаемой частоте кровотечений 6,9% в год [30].

Эпикардиальная видеоассистированная торакоскопическая ампутация УЛП не зависит от анатомии последнего, что было отражено в работе Branzoli S. с соавт. [30]. В некоторых работах отмечено, что эпикардиальное клипирование УЛП было успешным даже у пациентов, которым было отказано в имплантации окклюдера. В работе Branzoli S. с соавт. полное отсутствие культи УЛП регистрировалось у 81% пациентов, аналогичные данные были приведены в работе Caliskan E. и соавт. [97], у которых процент успеха процедуры составил 72% при кардиохирургических вмешательствах через стернотомный доступ, что говорит о сравнительных результатах из минимальноинвазивного доступа.

Частота кардиоэмболических событий в работе Branzoli S. с соавт. [30] составила 1,3% против 10,7% и кровотечений 0,6% против 28,5% в группе с клипированием УЛП и в группе без изоляции УЛП.

В исследовании Branzoli S. с соавт. [30], за исключением 1 случая мозгового кровоизлияния, кровотечений не зарегистрировано. Среди пациентов с повторным кровотечением, требующим лечения, 33,3% ранее в анамнезе имели кровотечения ЖКТ. Результаты в работе Branzoli S. с соавт., [30] оказались лучше в сравнении с единственным на сегодняшний день отчетом о 151 пациенте с ЖКТ кровотечениями в анамнезе, которым была выполнена эндокардиальная окклюзия УЛП с последующим назначением антитромботической терапии. В этой работе 4% против 0,8% крупных перипроцедурных кровотечений среди пациентов с предшествующими кровотечениями из ЖКТ и без кровотечений из ЖКТ, соответственно, с общим количеством 4,6% против 1,5% крупных кровотечений при наблюдении в течение 1,3 лет и относительным снижением на 20,1 % по сравнению с ожидаемым показателем [98].

Эффективность профилактики кардиоэмболии в исследовании Branzoli S. с соавт. [30] при среднем значении CHA_2DS_2-VASc 5,3 ± 1,6 балла было зарегистрировано снижение относительного риска инсульта на 80,9% при полной отмене антитромботической терапии в течение трехлетнего периода наблюдения, что соответствует данным 63–86% при имплантации окклюдеров в УЛП, в которых все пациенты имели более низкие показатели CHA_2DS_2-VASc [48, 49], и сопоставимо с данными многоцентрового исследования по клипированию УЛП [99].

Результаты исследования Ohtsuka T. и соавт. [100], на наш взгляд, являются наиболее полными и перспективными в плане обоснования и подтверждения высокой эффективности профилактики ТЭ событий с эпикардиальной изоляции УЛП. Пациенты в ис-

следовании имели самым короткий период приема ОАК и отсутствием антитромботической терапии после операции. В работе зарегистрировано только два кардиоэмболических события и ни одного кровотечения у 201 пациента при среднем периоде наблюдения 48 месяцев [100].

Данные исследований по торакоскопическому клипированию УЛП сопоставимы с результатами хирургической изоляции УЛП при кардиохирургических вмешательствах, но выполнение последней процедуры в отношении пациентов с изолированной неклапанной ФП нецелесообразно, высокотравматично и сопряжено с высокими рисками интра- и периоперационных осложнений.

Автономная торакоскопическая изоляция УЛП может являться перспективным методом нефармакологической профилактики ТЭ событий для пациентов с неклапанной ФП, которым противопоказан пожизненный прием ОАК, невозможно выполнение транскатетерной имплантации окклюдера.

В отличие от чрескожных устройств, эпителизация устройства при эпикардиальной изоляции УЛП не требуется, что может позволить отменить антикоагулятную терапию сразу после операции.

Заключение

Профилактика инсульта является одним из фундаментальных аспектов лечения ФП. Представленный литературный обзор является первым комплексным анализом публикаций по перспективам развития автономной торакоскопической изоляции УЛП у пациентов с ФП с высокими рисками ТЭ событий и кровотечений. Данный метод применим вне зависимости от анатомии УЛП и допускает отмену антикоагулятных препаратов сразу после проведенной процедуры. В связи с этим, актуально проведение многоцентровых РКИ в отношении оценки эффективности самостоятельной торакоскопической изоляции УЛП у пациентов с неклапанной ФП и противопоказаниями к имплантации эндо-окклюдеров.

Конфликт интересов

Е.Д. Стребкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Артюхина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М. Кадырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ш. Ревишвили заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования статьи.

Информация об авторах

Стребкова Елизавета Дмитриевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник аритмологического отдела федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5837-7255

Артюхина Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор руководитель отделения электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7065-0250

Кадырова Мадина, кандидат медицинских наук заведующая отделением ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8231-6866

Ревишвили Амиран Шотаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального

Author Information Form

Strebkova Elizaveta D., PhD, Researcher at the Department of Arrhythmological Department, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5837-7255

Artyukhina Elena A., PhD, Professor, Head of the Department of Electrophysiological and Endovascular Image-guided Methods of Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A.V. Pokrovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7065-0250

Kadirova Madina, PhD, Head of the ultrasound department Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8231-6866

Revishvili Amiran S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State

государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

Budgetary Educational Institution "A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A.V. Pokrovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krijthe, B.P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin, G.Y. H. Lip, O.H. Franco, A. Hofman, J.C.M. Witteman, B.H. Stricker, J. Heeringa // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. - №35. – P. 2746-2751. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht280

2. Edgerton J.R., Brinkman W.T., Weaver T., Prince S.L., Culica D., Herbert M.A. et al. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140:823–8

3. Babapoor-Farrokhran S, Alzubi J, Port Z, Kaul R, Rasekhi RT, Farrokhran AB, Sooknanan N, Wiener PC, Khraisha O, Frishman WH, Mainigi SK, Aronow WS. Left Atrial Appendage Closure: What Do We Know? Cardiol Rev. 2025 Mar-Apr 01;33(2):153-159. https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000601

4. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176

5. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018.–№ 92. – С. 42–48

6. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. / Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. // Анналы аритмологии. - 2012. - № 2. - С.5-13

7. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T., Zheng Z.J., Flegal K., O'Donnell C., Kittner S., LloydJones D., Goff D.C. Jr., Hong Y., Adams R., Friday G., Furie K., Gorelick P., Kissela B., Marler J., Meigs J., Roger V., Sidney S., Sorlie P., Steinberger J., Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006;113(6):e85-151. PMID: 16407573. http://dx.doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.171600

8. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983-8. PMID: 1866765

9. Martín Gutiérrez E, Castaño M, Gualis J, Martínez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Feb 1;57(2):252-262. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz289

10. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001;285:2370–5

11. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 810-5

12. Deitelzweig S, Bergrath E, di Fusco M, Kang A, Savone M, Cappelleri JC, Russ C, Betts M, Cichewicz A, Schaible K, Tarpey J, Fahrbach K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022 May;18(5):393-405. doi: 10.2217/fca-2021-0120

13. Сердечная Е.В., Татарский Б. А., Казакевич Е.В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на северо-западе Российской Федерации. Клиническая медицина. 2009;87(1):17-20

14. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. Europace. 2016; 18: 1455-1490

15. Burdett, P. & Lip, G. Y. H. Atrial fibrillation in the United Kingdom: predicting costs of an emerging epidemic recognising and forecasting the cost drivers of atrial fibrillation-related costs. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa093

16. Brundel BJJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Primers. 2022 Apr 7;8(1):21. https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9

17. Deitelzweig S, Bergrath E, di Fusco M, Kang A, Savone M, Cappelleri JC, Russ C, Betts M, Cichewicz A, Schaible K, Tarpey J, Fahrbach K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022 May;18(5):393-405. https://doi.org/10.2217/fca-2021-0120

18. Мамчур СЕ, Иваницкий ЭА, Поликутина ОМ, Чичкова ТЮ, Мамчур ИН, Романова МП, Хоменко ЕА. Эффективность выявления мерцательной аритмии при криптогенном инсульте по данным имплантируемых мониторов электрокардиограммы: пилотное исследование. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(2):47-53. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-47-53

19. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: implications in clinical practice. Front Neurol 2016;7:37

20. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014;13:429–38

21. Martín Gutiérrez E, Castaño M, Gualis J, Martínez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Feb 1;57(2):252-262. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz289

22. Abstract 38: Hemorrhagic Strokes in Patients with Atrial Fibrillation: The Neuro-AFib Study. Stroke. 2021;52

23. Holmes DR Jr, Korsholm K, Rodés-Cabau J, Saw J, Berti S, Alkhouli MA. Left atrial appendage occlusion. EuroIntervention. 2023 Feb 6;18(13):e1038-e1065. https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00627

24. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, и соавт. Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e167. doi: 10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: Circulation. 2024 Feb 27;149(9):e936. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001193

25. Holmes, D.; Kar, S.; Price, M.; Whisenant, B.; Sievert, H.; Doshi, S.; Huber, K.; Reddy, V. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long term warfarin therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 2014, 8, 1–12

26. Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. Eur Heart J 2017;38:869–76. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw330

27. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. Circulation. 2010; 122: 109–118

28. Madden JL. Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. Journal of the American Medical Association. 1949; 140: 769

29. Agnino A, Giroletti L, Graniero A, Gerometta P, Parrinello M, Albano G, Celentano E, Cristiano E, Nasso G, de Groot NMS. Robotic-Assisted Epicardial Hybrid Ablation and Left Appendage Closure in Persistent Atrial Fibrillation: First European Experience. J Clin Med. 2024 Mar 8;13(6):1563.

30. Branzoli S, Guarracini F, Marini M, D'Onghia G, Catanzariti D, Merola E, Annicchiarico L, Casagranda G, Stegagno C, Fantinel M, La Meir M. Heart Team for Left Appendage Occlusion without the Use of Antithrombotic Therapy: The Epicardial Perspective. J Clin Med. 2022 Nov 1;11(21):6492 https://doi.org/10.3390/jcm11216492

31. R. Cartledge, G. Suwalski, A. Witkowska, et al. Standalone epicardial left atrial appendage exclusion for thromboembolism prevention in atrial fibrillation Interact Cardiovasc Thorac Surg, 34 (2022), pp. 548-555

32. Rose DZ, DiGiorgi P, Ramlawi B, Pulungan Z, Teigland C, Calkins H. Minimally invasive epicardial surgical left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation patients at high risk for stroke and for bleeding. Heart Rhythm. 2024 Jun;21(6):771-779. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.01.046

33. Marini M, Pannone L, Branzoli S, Tedoldi F, D'Onghia G, Fanti D, Sarao E, Guarracini F, Quintarelli S, Monaco C, Graffigna A, Bonmassari R, La Meir M, Chierchia GB, de Asmundis C. Left atrial function after standalone totally thoracoscopic left atrial appendage exclusion in atrial fibrillation patients with absolute contraindication to oral anticoagulation therapy. Front Cardiovasc Med. 2022 Nov 7;9:1036574. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1036574

34. Rozen G, Margolis G, Marai I, Roguin A, Rahamim E, Planer D, Heist EK, Amir O, Tahiroglu I, Ruskin J, Mansour M, Elbaz-Greener G. Left atrial appendage exclusion in atrial fibrillation. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 13;9:949732. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949732

35. PROTECT-AF Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374:534–42. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X

36. PREVAIL Waksman R, Pendyala LK. Overview of the Food and Drug Administration circulatory system devices panel meetings on WATCHMAN left atrial appendage closure therapy. Am J Cardiol 2015;115:378–84. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.011

37. мета-анализ Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. J Am Coll Cardiol 2017;70:2964–75. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021

38. PRAGUE-17 Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2020;75:3122–35. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.067

39. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left atrial appendage closure versus non-warfarin oral anticoagulation in atrial fibrillation: 4-year outcomes of PRAGUE-17. J Am Coll Cardiol 2022;79:1–14. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.023

40. Kim KS, Mandrola J, McIntyre WF, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Primary composite outcome in PRAGUE-17: an unintended butterfly effect. J Am Coll Cardiol 2022;79:e497. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.056

41. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2020;76:2795–7. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.089

42. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion—an update. EuroIntervention 2020;15:1133–80. https://doi.org/10.4244/EIJY19M08_01

43. D. Lakkireddy, D. Thaler, C.R. Ellis, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): a randomized, controlled trial Circulation, 144 (2021), pp. 1543-1552

44. Park, J.W. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience / J.W. Park, A. Bethencourt, H. Sievert, G. Santoro, B. Meier, K. Walsh, J.R. Lopez-Minguez, D. Meerkin, M. Valdés, O. Ormerod, B. Leithäuser // Catheter Cardiovasc Interv. – 2011. – Vol. 77. - № 5. – P. 700-6. https://doi.org/10.1002/ccd.22764

45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039

46. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806–17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432

47. Turagam, M.; Osmancik, P.; Neuzil, P.; Dukkipati, S.; Reddy, V. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation, A meta-analysis of randomized trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 76, 2795–2797

48. Boersma, L.; Ince, H.; Kische, S.; Pokushalov, E.; Scmitz, T.; Schmidt, B.; Gori, T.; Meincke, F.; Protopopov, A.; Betts, T.; et al. Evaluating real world clinical outcomes in atrial fibrillation patients receiving the WATCHMAN left atrial appendage closure technology. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2019, 12, e006841

49. Hildick-Smith, D.; Landmesser, U.; Camm, J.; Diener, H.; Paul, V.; Scmidt, B.; Settergren, M.; Teiger, N.; Nielsen-Kudsk, J.; Tondo, C. Left atrial appendage occlusion with the Amplatezer Amulet device: Full results of the prospective global observational study. Eur. Heart J. 2020, 41, 2894–2901

50. Li, X.; Wen, S.N.; Li, S.N.; Bai, R.; Liu, N.; Feng, L.; Ruan, Y.; Du, X.; Dong, J.; Ma, C. Over 1 year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. Heart Rhythm 2016, 13, 1203–1214

51. Holmes DR, Lakkireddy DR, Whitlock RP, Waksman R, Mack MJ. Left atrial appendage occlusion: opportunities and challenges. J Am Coll Cardiol. 2014;63:291-298

52. Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, Lelakowski J, Bartus S, Yakubov SJ, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. J Am Coll Cardiol. 2013;62:108-118

53. M.A. Miller, S.R. Gangireddy, S.K. Doshi, A. Aryana, J.S. Koruth, S. Sennhauser, et al. A Multi-Center Study on Acute and Long-Term Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure using an Epicardial Suture Snaring Device Heart Rhythm, 11 (2014), pp. 1853-1859

54. M.J. Price, D.N. Gibson, S.J. Yakubov, J.C. Schultz, L. Di Biase, A. Natale, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium J Am Coll Cardiol, 64 (2014), pp. 565-572

55. Dar T, Afzal MR, Yarlagadda B, Kutty S, Shang Q, Gunda S, Samanta A, Thummaluru J, Arukala KS, Kanmanthareddy A, Reddy M, Atkins D, Bommana S, Dawn B, Lakkireddy D. Mechanical function of the left atrium is improved with epicardial ligation of the left atrial appendage: Insights from the LAFIT-LARIAT Registry. Heart Rhythm. 2018;15:955-959

56. L. Di Biase, J.D. Burkhardt, D.N. Gibson, A. Natale 2D and 3D TEE evaluation of an early reopening of the LARIAT epicardial left atrial appendage closure device Heart Rhythm, 11 (2014), pp. 1087-1088

57. W.J. Mosley 2nd, M.R. Smith, M.J. Price Percutaneous management of late leak after lariat transcatheter ligation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation at high risk for stroke Catheter Cardiovasc Interv, 83 (2014), pp. 664-669

58. M.S. Baker, J. Paul Mounsey, A.K. Gehi, E.H. Chung Left atrial thrombus after appendage ligation with LARIAT Heart Rhythm, 85 (2015), pp. E54-E57

59. Litwinowicz, R.; Bartus, M.; Burysz, M.; Brzezinky, M.; Swalsky, P.; Kapelak, B.; Vuddanda, V.; Lakkireddy, D.; Lee, R.; Trabka, R.; et al. Long term outcomes after left atrial appendage closure with LARIAT device-Stroke risk reduction over five years follow up. PLoS ONE 2018, 13, e0208710

60. Parikh, V.; Bartus, K.; Litwinowicz, R.; Turagam, M.; Sadowsky, J.; Kapelak, B.; Bartus, M.; Podolec, J.; Brzezinsky, M.; Musat, D.; et al. Long Term clinical outcomes from real world experience of left atrial appendage exclusion with LARIAT device. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2019, 30, 2849–2857

61. Tilz, R.; Fink, T.; Bartus, K.; Wong, T.; Volger, J.; Netwich, K.; Panniker, S.; Fang, Q.; Piorkowsky, C.; Liosis, S.; et al. A collective European experience with left atrial appendage suture ligation using the lariat device. Europace 2020, 22, 924–931

62. Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Melduni RM, Johnsrud DO, Sangaralingham LR, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. JAMA 2018;319:2116–26. https://doi.org/10.1001/jama.2018.6024

63. Landmesser U, Skurk C, Tzikas A, Falk V, Reddy VY, Windecker S. Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: current status and perspectives. Eur Heart J. 2024 Aug 21;45(32):2914-2932. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae398

64. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2016;5:e003074. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074

65. Squiers, J.J. Surgical Closure of the Left Atrial Appendage: The Past, The Present, The Future / J.J. Squiers, J.R. Edgerton // J Atr Fibrillation. – 2018. – Vol. 10. - № 5. – P. 1642. https://doi.org/10.4022/jafib.1642

66. Johnson, W.D. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications / W.D. Johnson, A.K. Ganjoo, C.D. Stone, R.C. Srivyas, M. Howard // Eur J Cardiothorac Surg. – 2000. – Vol. 17. - № 6. – P. 718-22. https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00419-x

67. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 2008;52:924–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.067

68. Katz, E.S. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: A transesophageal echocardiographic study / E.S. Katz, T. Tsiamtsiouris, R.M. Applebaum, A. Schwartzbard, P.A. Tunick, I. Kronzon // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 36. - № 2. – P. 468-471. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00765-8

69. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. Am Heart J. 2005;150:288–293. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.054

70. Lee Richard, JivanArif, KruseJane, McGeeEdwin C, MalaisrieS Chris, BernsteinRichard, LapinBrittany, PassmanRod, KnightBradley P, McCarthyPatrick M. Late neurologic events after surgery for atrial fibrillation: rare but relevant. Ann. Thorac. Surg. 2013;95 (1):126–31

71. Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Melduni RM, Johnsrud DO, Sangaralingham LR, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. JAMA 2018;319:2116–26. https://doi.org/10.1001/jama.2018.6024

72. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, Zheng J, Malaisrie SC,

Holmes DR, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. JAMA 2018;319:365–74. https://doi.org/10.1001/jama.2017.20125

73. Gerdisch MW, Garrett HE Jr, Mumtaz MA, Grehan JF, Castillo-Sang M, Miller JS, et al. Prophylactic left atrial appendage exclusion in cardiac surgery patients with elevated CHA(2)DS(2)-VASc score: results of the randomized ATLAS trial. Innovations (Phila) 2022;17:463–70. https://doi.org/10.1177/15569845221123796

74. LAAOS III Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. N Engl J Med 2021;384:2081–91. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101897

75. Martín Gutiérrez E. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients / E. Martín Gutiérrez, M. Castaño, J. Gualis, J.M. Martínez-Comendador, P. Maiorano, L. Castillo, G. Laguna // Eur J Cardiothorac Surg. – 2020. – Vol. 57. - № 2. – P. 252-262. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz289

76. Atti V, Anantha-Narayanan M, Turagam MK, Koerber S, Rao S, Viles-Gonzalez JF et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. World J Cardiol 2018;10:242–9

77. Emmert MY, Firstenberg MS, Martella AT, Lau L, Zlock S, Mohan A, Spangler T, Currie S, Salzberg SP, Caliskan E. Epicardial left atrial appendage occlusion with a new medical device: assessment of procedural feasibility, safety and efficacy in a large animal model. J Cardiothorac Surg. 2020 Apr 3;15(1):56. https://doi.org/10.1186/s13019-020-01096-0

78. Ventosa-Fernandez G, Quintana E, Castellá M, Pereda D. Exclusion of the left atrial appendage with the TigerPaw II system: a word of caution. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015 Dec;21(6):803-4. https://doi.org/10.1093/icvts/ivv256

79. Suwalski G, Emery R, Gryszko L, Kaczejko K, Żegadło A, Frankowska E, Mróz J, Skrobowski A. Early operative comparison of two epicardial left atrial appendage occluding systems applied during off-pump coronary revascularisation in patients with persistent atrial fibrillation. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2016 Mar;13(1):10-4. https://doi.org/10.5114/kitp.2016.58958

80. Salzberg Sacha P, Gillinov Alan Marc, Anyanwu Anelechi, Castillo Javier, Filsoufi Farzan, Adams David H. Surgical left atrial appendage occlusion: evaluation of a novel device with magnetic resonance imaging. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34 (4):766–70

81. Ailawadi Gorav, Gerdisch Marc W, Harvey Richard L, Hooker Robert L, Damiano Ralph J, Salamon Thomas, Mack Michael J. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011;142 (5):1002–9, 1009.e1

82. Emmert Maximilian Y, Puippe Gilbert, Baumüller Stephan, Alkadhi Hatem, Landmesser Ulf, Plass Andre, Bettex Dominique, Scherman Jacques, Grünenfelder Jürg, Genoni Michele, Falk Volkmar, Salzberg Sacha P. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45 (1):126–31

83. Ramlawi B, Bedeir K, Edgerton JR. Totally Thoracoscopic Closure of the Left Atrial Appendage. Ann Thorac Surg. 2019 Jan;107(1):e71-e73. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.07.046

84. van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, Longoria J, Hofman FH, Pierce CM, Kotecha D, van Putte BP. Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping: A Multicenter Cohort Analysis. JACC Clin Electrophysiol. 2018 Jul;4(7):893-901. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.03.009

85. Inui R, Yoshimoto T, Ishiyama H, Kurashima S, Nakagawa S, Kitai T, Izumi C, Ihara M. Cardioembolism after thoracoscopic left atrial appendage clipping in a patient on oral anticoagulation therapy. J Cardiol Cases. 2023 Sep 9;29(1):5-6. https://doi.org/10.1016/j.jccase.2023.08.016

86. Bedeir, K. Left atrial appendage exclusion: An alternative to anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation / K. Bedeir, D.R. Holmes, J.L. Cox, B. Ramlawi // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2017. – Vol. 153. - № 5. – P. 1097-1105. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.040

87. Deitelzweig, S. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis / S. Deitelzweig, E. Bergrath, M. di Fusco, A. Kang, M. Savone, J. C. Cappelleri, C. Russ, M. Betts, A. Cichewicz, K. Schaible, J. Tarpey, K. Fahrbach // Future Cardiol. – 2022. – Vol. 18. - №5. – P. 393-405. https://doi.org/10.2217/fca-2021-0120

88. Ellis, C.R. Angiographic efficacy of the Atriclip left atrial appendage exclusion device placed by minimally invasive thoracoscopic approach / C.R. Ellis, S.G. Aznaurov, N.J. Patel, J.R. Williams, K.L. Sandler, S.J. Hoff, S.K. Ball, S.P. Whalen, J.J. Carr // JACC Clin Electrophysiol. – 2017. – Vol. 3. - № 12. – P. 1356-65. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.008

89. Blackshear, J.L. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation / J.L. Blackshear, W.D. Johnson, J.A. Odell, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 42. - № 7. – P. 1249-1252. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00953-7

90. Ailawadi, G. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial / G. Ailawadi, M.W. Gerdisch, R.L. Harvey, R.L. Hooker, R.J. Jr Damiano, T. Salamon, M.J. Mack // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 142. - № 5. – P. 1002-9. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.07.052

91. Salzberg, S.P. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results / S.P. Salzberg, A. Plass, M.Y. Emmert, L. Desbiolles, H. Alkadhi, J. Grünenfelder, M. Genoni // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2010. – Vol. 139. - № 5. – P. 1269-74. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.06.033

92. Osmancik, P. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device / P. Osmancik, P. Budera, J. Zdarska, D. Herman, R. Petr, R. Fojt, Z. Straka // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2018. – Vol. 26. - № 6. – P. 919-925. https://doi.org/10.1093/icvts/ivx427

93. Ревишвили А.Ш., Кадырова М., Стребкова Е.Д., Малышенко Е.С., Новиков М.А., Ялова Е.В., Бабаджанова К.А., Бондурко К.Э., Кармазановский Г.Г. Ампутация ушка левого предсердия с использованием эндостеплера при торакоскопической аблации фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1):58-71. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-1-58-71

94. C. Toale, G.J. Fitzmaurice, D. Eaton, J. Lyne, K.C. Redmond Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review Interact Cardiovasc Thorac Surg, 29 (2019), pp. 655-662

95. Suwalski P, Witkowska A, Drobiński D, Rozbicka J, Sypuła S, Liszka I et al. Stand-alone totally thoracoscopic left atrial appendage exclusion using a novel clipping system in patients with high risk of stroke—initial experience and literature review. Kardiochir Torakochirurgia Pol 2015;12:298–303

96. Smith NE, Joseph J, Morgan J, Masroor S. Initial experience with minimally invasive surgical exclusion of the left atrial appendage with an epicardial clip. Innovations (Phila) 2017;12:28–32

97. Caliskan, E.; Eberhard, M.; Alkadhi, V.F.H.; Emmert, M. Incidence and characteristics of left atrial appendage stumps after device-enabled epicardial closure. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2019, 29, 663–669

98. Lempereur, M.; Aminian, A.; Freixa, X.; Gafoor, S.; Kefer, J.; Tzikas, A.; Legrand, V.; Saw, J. Device-associated

thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac plug and the Amulet. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2018, 92, e216–e217

99. Cartledge, R.; Suwalski, G.; Witkowska, A.; Gottlieb, G.; Cioci, A.; Chidiac, G.; Ilsin, B.; Merrill, B.; Suwalsky, P. Standalone epicardial left atrial appendage exclusion for thromboembolism prevention in atrial fibrillation. Interact. Cardiovasc. Thor. Surg. 2021, 34, 548–555

100. Ohtsuka, T.; Nonaka, T.; Hisagi, M.; Ninomiya, N.; Masukawa, A.; Ota, T. Thoracoscopic stapler-and-loop technique for left atrial appendage closure in nonvalvular atrial fibrillation: Mid-term outcomes in 201 patients. Heart Rhythm. 2018, 15, 1314–1320

REFERENCES

1. Krijthe, B.P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin, G.Y. H. Lip, O.H. Franco, A. Hofman, J.C.M. Witteman, B.H. Stricker, J. Heeringa // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. - №35. – P. 2746-2751. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht280

2. Edgerton J.R., Brinkman W.T., Weaver T., Prince S.L., Culica D., Herbert M.A. et al. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140:823–8

3. Babapoor-Farrokhran S, Alzubi J, Port Z, Kaul R, Rasekhi RT, Farrokhran AB, Sooknanan N, Wiener PC, Khraisha O, Frishman WH, Mainigi SK, Aronow WS. Left Atrial Appendage Closure: What Do We Know? Cardiol Rev. 2025 Mar-Apr 01;33(2):153-159. https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000601

4. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176

5. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018.–№ 92. – С. 42–48

6. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. / Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. // Анналы аритмологии. - 2012. - № 2. - С.5-13

7. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T., Zheng Z.J., Flegal K., O'Donnell C., Kittner S., LloydJones D., Goff D.C. Jr., Hong Y., Adams R., Friday G., Furie K., Gorelick P., Kissela B., Marler J., Meigs J., Roger V., Sidney S., Sorlie P., Steinberger J., Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006;113(6):e85-151. PMID: 16407573. http://dx.doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.171600

8. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983-8. PMID: 1866765

9. Martín Gutiérrez E, Castaño M, Gualis J, Martínez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Feb 1;57(2):252-262. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz289

10. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001;285:2370–5

11. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 810-5

12. Deitelzweig S, Bergrath E, di Fusco M, Kang A, Savone M, Cappelleri JC, Russ C, Betts M, Cichewicz A, Schaible K, Tarpey J, Fahrbach K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022 May;18(5):393-405. doi: 10.2217/fca-2021-0120

13. Сердечная Е.В., Татарский Б. А., Казакевич Е.В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на северо-западе Российской Федерации. Клиническая медицина. 2009;87(1):17-20

14. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. Europace. 2016; 18: 1455-1490

15. Burdett, P. & Lip, G. Y. H. Atrial fibrillation in the United Kingdom: predicting costs of an emerging epidemic recognising and forecasting the cost drivers of atrial fibrillation-related costs. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa093

16. Brundel BJJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Primers. 2022 Apr 7;8(1):21. https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9

17. Deitelzweig S, Bergrath E, di Fusco M, Kang A, Savone M, Cappelleri JC, Russ C, Betts M, Cichewicz A, Schaible K, Tarpey J, Fahrbach K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022 May;18(5):393-405. https://doi.org/10.2217/fca-2021-0120

18. Мамчур СЕ, Иваницкий ЭА, Поликутина ОМ, Чичкова ТЮ, Мамчур ИН, Романова МП, Хоменко ЕА. Эффективность выявления мерцательной аритмии при криптогенном инсульте по данным имплантируемых мониторов электрокардиограммы: пилотное исследование. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(2):47-53. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-47-53

19. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: implications in clinical practice. Front Neurol 2016;7:37

20. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014;13:429–38

21. Martín Gutiérrez E, Castaño M, Gualis J, Martínez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Feb 1;57(2):252-262. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz289

22. Abstract 38: Hemorrhagic Strokes in Patients with Atrial Fibrillation: The Neuro-AFib Study. Stroke. 2021;52

23. Holmes DR Jr, Korsholm K, Rodés-Cabau J, Saw J, Berti S, Alkhouli MA. Left atrial appendage occlusion. EuroIntervention. 2023 Feb 6;18(13):e1038-e1065. https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00627

24. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, и соавт. Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e167. doi: 10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: Circulation. 2024 Feb 27;149(9):e936. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001193

25. Holmes, D.; Kar, S.; Price, M.; Whisenant, B.; Sievert, H.; Doshi, S.; Huber, K.; Reddy, V. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long term warfarin therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 2014, 8, 1–12

26. Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. Eur Heart J 2017;38:869–76. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw330

27. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. Circulation. 2010; 122: 109–118

28. Madden JL. Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. Journal of the American Medical Association. 1949; 140: 769

29. Agnino A, Giroletti L, Graniero A, Gerometta P, Parrinello M, Albano G, Celentano E, Cristiano E, Nasso G, de Groot NMS. Robotic-Assisted Epicardial Hybrid Ablation and Left Appendage Closure in Persistent Atrial Fibrillation: First European Experience. J Clin Med. 2024 Mar 8;13(6):1563.

30. Branzoli S, Guarracini F, Marini M, D'Onghia G, Catanzariti D, Merola E, Annicchiarico L, Casagranda G, Stegagno C, Fantinel M, La Meir M. Heart Team for Left Appendage Occlusion without the Use of Antithrombotic Therapy: The Epicardial Perspective. J Clin Med. 2022 Nov 1;11(21):6492 https://doi.org/10.3390/jcm11216492

31. R. Cartledge, G. Suwalski, A. Witkowska, et al. Standalone epicardial left atrial appendage exclusion for thromboembolism prevention in atrial fibrillation Interact Cardiovasc Thorac Surg, 34 (2022), pp. 548-555

32. Rose DZ, DiGiorgi P, Ramlawi B, Pulungan Z, Teigland C, Calkins H. Minimally invasive epicardial surgical left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation patients at high risk for stroke and for bleeding. Heart Rhythm. 2024 Jun;21(6):771-779. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.01.046

33. Marini M, Pannone L, Branzoli S, Tedoldi F, D'Onghia G, Fanti D, Sarao E, Guarracini F, Quintarelli S, Monaco C, Graffigna A, Bonmassari R, La Meir M, Chierchia GB, de Asmundis C. Left atrial function after standalone totally thoracoscopic left atrial appendage exclusion in atrial fibrillation patients with absolute contraindication to oral anticoagulation therapy. Front Cardiovasc Med. 2022 Nov 7;9:1036574. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1036574

34. Rozen G, Margolis G, Marai I, Roguin A, Rahamim E, Planer D, Heist EK, Amir O, Tahiroglu I, Ruskin J, Mansour M, Elbaz-Greener G. Left atrial appendage exclusion in atrial fibrillation. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 13;9:949732. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949732

35. PROTECT-AF Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374:534–42. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X

36. PREVAIL Waksman R, Pendyala LK. Overview of the Food and Drug Administration circulatory system devices panel meetings on WATCHMAN left atrial appendage closure therapy. Am J Cardiol 2015;115:378–84. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.011

37. мета-анализ Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. J Am Coll Cardiol 2017;70:2964–75. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021

38. PRAGUE-17 Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2020;75:3122–35. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.067

39. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left atrial appendage closure versus non-warfarin oral anticoagulation in atrial fibrillation: 4-year outcomes of PRAGUE-17. J Am Coll Cardiol 2022;79:1–14. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.023

40. Kim KS, Mandrola J, McIntyre WF, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Primary composite outcome in PRAGUE-17: an unintended butterfly effect. J Am Coll Cardiol 2022;79:e497. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.056

41. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2020;76:2795–7. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.089

42. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion—an update. EuroIntervention 2020;15:1133–80. https://doi.org/10.4244/EIJY19M08_01

43. D. Lakkireddy, D. Thaler, C.R. Ellis, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): a randomized, controlled trial Circulation, 144 (2021), pp. 1543-1552

44. Park, J.W. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience / J.W. Park, A. Bethencourt, H. Sievert, G. Santoro, B. Meier, K. Walsh, J.R. Lopez-Minguez, D. Meerkin, M. Valdés, O. Ormerod, B. Leithäuser // Catheter Cardiovasc Interv. – 2011. – Vol. 77. - № 5. – P. 700-6. https://doi.org/10.1002/ccd.22764

45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039

46. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806–17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432

47. Turagam, M.; Osmancik, P.; Neuzil, P.; Dukkipati, S.; Reddy, V. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation, A meta-analysis of randomized trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 76, 2795–2797

48. Boersma, L.; Ince, H.; Kische, S.; Pokushalov, E.; Scmitz, T.; Schmidt, B.; Gori, T.; Meincke, F.; Protopopov, A.; Betts, T.; et al. Evaluating real world clinical outcomes in atrial fibrillation patients receiving the WATCHMAN left atrial appendage closure technology. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2019, 12, e006841

49. Hildick-Smith, D.; Landmesser, U.; Camm, J.; Diener, H.; Paul, V.; Scmidt, B.; Settergren, M.; Teiger, N.; Nielsen-Kudsk, J.; Tondo, C. Left atrial appendage occlusion with the Amplatezer Amulet device: Full results of the prospective global observational study. Eur. Heart J. 2020, 41, 2894–2901

50. Li, X.; Wen, S.N.; Li, S.N.; Bai, R.; Liu, N.; Feng, L.; Ruan, Y.; Du, X.; Dong, J.; Ma, C. Over 1 year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. Heart Rhythm 2016, 13, 1203–1214

51. Holmes DR, Lakkireddy DR, Whitlock RP, Waksman R, Mack MJ. Left atrial appendage occlusion: opportunities and challenges. J Am Coll Cardiol. 2014;63:291-298

52. Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, Lelakowski J, Bartus S, Yakubov SJ, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. J Am Coll Cardiol. 2013;62:108-118

53. M.A. Miller, S.R. Gangireddy, S.K. Doshi, A. Aryana, J.S. Koruth, S. Sennhauser, et al. A Multi-Center Study on Acute and Long-Term Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure using an Epicardial Suture Snaring Device Heart Rhythm, 11 (2014), pp. 1853-1859

54. M.J. Price, D.N. Gibson, S.J. Yakubov, J.C. Schultz, L. Di Biase, A. Natale, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium J Am Coll Cardiol, 64 (2014), pp. 565-572

55. Dar T, Afzal MR, Yarlagadda B, Kutty S, Shang Q, Gunda S, Samanta A, Thummaluru J, Arukala KS, Kanmanthareddy A, Reddy M, Atkins D, Bommana S, Dawn B, Lakkireddy D. Mechanical function of the left atrium is improved with epicardial ligation of the left atrial appendage: Insights from the LAFIT-LARIAT Registry. Heart Rhythm. 2018;15:955-959

56. L. Di Biase, J.D. Burkhardt, D.N. Gibson, A. Natale 2D and 3D TEE evaluation of an early reopening of the LARIAT epicardial left atrial appendage closure device Heart Rhythm, 11 (2014), pp. 1087-1088

57. W.J. Mosley 2nd, M.R. Smith, M.J. Price Percutaneous management of late leak after lariat transcatheter ligation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation at high risk for stroke Catheter Cardiovasc Interv, 83 (2014), pp. 664-669

58. M.S. Baker, J. Paul Mounsey, A.K. Gehi, E.H. Chung Left atrial thrombus after appendage ligation with LARIAT Heart Rhythm, 85 (2015), pp. E54-E57

59. Litwinowicz, R.; Bartus, M.; Burysz, M.; Brzezinky, M.; Swalsky, P.; Kapelak, B.; Vuddanda, V.; Lakkireddy, D.; Lee, R.; Trabka, R.; et al. Long term outcomes after left atrial appendage closure with LARIAT device-Stroke risk reduction over five years follow up. PLoS ONE 2018, 13, e0208710

60. Parikh, V.; Bartus, K.; Litwinowicz, R.; Turagam, M.; Sadowsky, J.; Kapelak, B.; Bartus, M.; Podolec, J.; Brzezinsky, M.; Musat, D.; et al. Long Term clinical outcomes from real world experience of left atrial appendage exclusion with LARIAT device. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2019, 30, 2849–2857

61. Tilz, R.; Fink, T.; Bartus, K.; Wong, T.; Volger, J.; Netwich, K.; Panniker, S.; Fang, Q.; Piorkowsky, C.; Liosis, S.; et al. A collective European experience with left atrial appendage suture ligation using the lariat device. Europace 2020, 22, 924–931

62. Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Melduni RM, Johnsrud DO, Sangaralingham LR, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. JAMA 2018;319:2116–26. https://doi.org/10.1001/jama.2018.6024

63. Landmesser U, Skurk C, Tzikas A, Falk V, Reddy VY, Windecker S. Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: current status and perspectives. Eur Heart J. 2024 Aug 21;45(32):2914-2932. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae398

64. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2016;5:e003074. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074

65. Squiers, J.J. Surgical Closure of the Left Atrial Appendage: The Past, The Present, The Future / J.J. Squiers, J.R. Edgerton // J Atr Fibrillation. – 2018. – Vol. 10. - № 5. – P. 1642. https://doi.org/10.4022/jafib.1642

66. Johnson, W.D. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications / W.D. Johnson, A.K. Ganjoo, C.D. Stone, R.C. Srivyas, M. Howard // Eur J Cardiothorac Surg. – 2000. – Vol. 17. - № 6. – P. 718-22. https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00419-x

67. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 2008;52:924–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.067

68. Katz, E.S. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: A transesophageal echocardiographic study / E.S. Katz, T. Tsiamtsiouris, R.M. Applebaum, A. Schwartzbard, P.A. Tunick, I. Kronzon // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 36. - № 2. – P. 468-471. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00765-8

69. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. Am Heart J. 2005;150:288–293. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.054

70. Lee Richard, JivanArif, KruseJane, McGeeEdwin C, MalaisrieS Chris, BernsteinRichard, LapinBrittany, PassmanRod, KnightBradley P, McCarthyPatrick M. Late neurologic events after surgery for atrial fibrillation: rare but relevant. Ann. Thorac. Surg. 2013;95 (1):126–31

71. Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Melduni RM, Johnsrud DO, Sangaralingham LR, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. JAMA 2018;319:2116–26. https://doi.org/10.1001/jama.2018.6024

72. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, Zheng J, Malaisrie SC, Holmes DR, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. JAMA 2018;319:365–74. https://doi.org/10.1001/jama.2017.20125

73. Gerdisch MW, Garrett HE Jr, Mumtaz MA, Grehan JF, Castillo-Sang M, Miller JS, et al. Prophylactic left atrial appendage exclusion in cardiac surgery patients with elevated CHA(2)DS(2)-VASc score: results of the randomized ATLAS trial. Innovations (Phila) 2022;17:463–70. https://doi.org/10.1177/15569845221123796

74. LAAOS III Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. N Engl J Med 2021;384:2081–91. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101897

75. Martín Gutiérrez E. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients / E. Martín Gutiérrez, M. Castaño, J. Gualis, J.M. Martínez-Comendador, P. Maiorano, L. Castillo, G. Laguna // Eur J Cardiothorac Surg. – 2020. – Vol. 57. - № 2. – P. 252-262. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz289

76. Atti V, Anantha-Narayanan M, Turagam MK, Koerber S, Rao S, Viles-Gonzalez JF et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. World J Cardiol 2018;10:242–9

77. Emmert MY, Firstenberg MS, Martella AT, Lau L, Zlock S, Mohan A, Spangler T, Currie S, Salzberg SP, Caliskan E. Epicardial left atrial appendage occlusion with a new medical device: assessment of procedural feasibility, safety and efficacy in a large animal model. J Cardiothorac Surg. 2020 Apr 3;15(1):56. https://doi.org/10.1186/s13019-020-01096-0

78. Ventosa-Fernandez G, Quintana E, Castellá M, Pereda D. Exclusion of the left atrial appendage with the TigerPaw II system: a word of caution. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015 Dec;21(6):803-4. https://doi.org/10.1093/icvts/ivv256

79. Suwalski G, Emery R, Gryszko L, Kaczejko K, Żegadło A, Frankowska E, Mróz J, Skrobowski A. Early operative comparison of two epicardial left atrial appendage occluding systems applied during off-pump coronary revascularisation in patients with persistent atrial fibrillation. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2016 Mar;13(1):10-4. https://doi.org/10.5114/kitp.2016.58958

80. Salzberg Sacha P, Gillinov Alan Marc, Anyanwu Anelechi, CastilloJavier, FilsoufiFarzan, AdamsDavid H. Surgical left atrial appendage occlusion: evaluation of a novel device with magnetic resonance imaging. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34 (4):766–70

81. Ailawadi Gorav, GerdischMarc W, HarveyRichard L, HookerRobert L, DamianoRalph J, SalamonThomas, MackMichael J. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011;142 (5):1002–9, 1009.e1

82. EmmertMaximilianY, PuippeGilbert, BaumüllerStephan, AlkadhiHatem, LandmesserUlf, PlassAndre, BettexDominique, SchermanJacques, GrünenfelderJürg, GenoniMichele, FalkVolkmar, SalzbergSacha P. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45 (1):126–31

83. Ramlawi B, Bedeir K, Edgerton JR. Totally Thoracoscopic Closure of the Left Atrial Appendage. Ann Thorac Surg. 2019 Jan;107(1):e71-e73. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.07.046

84. van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, Longoria J, Hofman FH, Pierce CM, Kotecha D, van Putte BP. Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping: A Multicenter Cohort Analysis. JACC Clin Electrophysiol. 2018 Jul;4(7):893-901. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.03.009

85. Inui R, Yoshimoto T, Ishiyama H, Kurashima S, Nakagawa S, Kitai T, Izumi C, Ihara M. Cardioembolism after thoracoscopic left atrial appendage clipping in a patient on oral anticoagulation therapy. J Cardiol Cases. 2023 Sep 9;29(1):5-6. https://doi.org/10.1016/j.jccase.2023.08.016

86. Bedeir, K. Left atrial appendage exclusion: An alternative to anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation / K. Bedeir, D.R. Holmes, J.L. Cox, B. Ramlawi // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2017. – Vol. 153. - № 5. – P. 1097-1105. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.040

87. Deitelzweig, S. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis / S. Deitelzweig, E. Bergrath, M. di Fusco, A. Kang, M. Savone, J. C. Cappelleri, C. Russ, M. Betts, A. Cichewicz, K. Schaible, J. Tarpey, K. Fahrbach // Future Cardiol. – 2022. – Vol. 18. - №5. – P. 393-405. https://doi.org/10.2217/fca-2021-0120

88. Ellis, C.R. Angiographic efficacy of the Atriclip left atrial appendage exclusion device placed by minimally invasive thoracoscopic approach / C.R. Ellis, S.G. Aznaurov, N.J. Patel, J.R. Williams, K.L. Sandler, S.J. Hoff, S.K. Ball, S.P. Whalen, J.J. Carr // JACC Clin Electrophysiol. – 2017. – Vol. 3. - № 12. – P. 1356-65. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.008

89. Blackshear, J.L. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation / J.L. Blackshear, W.D. Johnson, J.A. Odell, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 42. - № 7. – P. 1249-1252. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00953-7

90. Ailawadi, G. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial / G. Ailawadi, M.W. Gerdisch, R.L. Harvey, R.L. Hooker, R.J. Jr Damiano, T. Salamon, M.J. Mack // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 142. - № 5. – P. 1002-9. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.07.052

91. Salzberg, S.P. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results / S.P. Salzberg, A. Plass, M.Y. Emmert, L. Desbiolles, H. Alkadhi, J. Grünenfelder, M. Genoni // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2010. – Vol. 139. - № 5. – P. 1269-74. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.06.033

92. Osmancik, P. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device / P. Osmancik, P. Budera, J. Zdarska, D. Herman, R. Petr, R. Fojt, Z. Straka // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2018. – Vol. 26. - № 6. – P. 919-925. https://doi.org/10.1093/icvts/ivx427

93. Revishvili A.Sh., Kadirova M., Strebkova E.D., Malishenko E.S., Novikov M.A., Yalova E.V., Babadjanova K.A., Bandurko K.E., Karmazanovsky G.G. Left atrial appendage exclusion using a stapler with thoracoscopic ablation of atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1):58-71. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-1-58-71

94. C. Toale, G.J. Fitzmaurice, D. Eaton, J. Lyne, K.C. Redmond Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review Interact Cardiovasc Thorac Surg, 29 (2019), pp. 655-662

95. Suwalski P, Witkowska A, Drobiński D, Rozbicka J, Sypuła S, Liszka I et al. Stand-alone totally thoracoscopic left atrial appendage exclusion using a novel clipping system in patients with high risk of stroke—initial experience and literature review. Kardiochir Torakochirurgia Pol 2015;12:298–303

96. Smith NE, Joseph J, Morgan J, Masroor S. Initial experience with minimally invasive surgical exclusion of the left atrial appendage with an epicardial clip. Innovations (Phila) 2017;12:28–32

97. Caliskan, E.; Eberhard, M.; Alkadhi, V.F.H.; Emmert, M. Incidence and characteristics of left atrial appendage stumps after device-enabled epicardial closure. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2019, 29, 663–669

98. Lempereur, M.; Aminian, A.; Freixa, X.; Gafoor, S.; Kefer, J.; Tzikas, A.; Legrand, V.; Saw, J. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac plug and the Amulet. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2018, 92, e216–e217

99. Cartledge, R.; Suwalski, G.; Witkowska, A.; Gottlieb, G.; Cioci, A.; Chidiac, G.; Ilsin, B.; Merrill, B.; Suwalsky, P. Standalone epicardial left atrial appendage exclusion for thromboembolism prevention in atrial fibrillation. Interact. Cardiovasc. Thor. Surg. 2021, 34, 548–555

100. Ohtsuka, T.; Nonaka, T.; Hisagi, M.; Ninomiya, N.; Masukawa, A.; Ota, T. Thoracoscopic stapler-and-loop technique for left atrial appendage closure in nonvalvular atrial fibrillation: Mid-term outcomes in 201 patients. Heart Rhythm. 2018, 15, 1314–1320

Для цитирования: *Стребкова Е.Д., Артюхина Е.А., Кадырова М., Ревишвили А.Ш. Нефармакологические методы в профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий: от интервенционных подходов к хирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 102-122. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-102-122*

To cite: *Strebkova E.D., Artyukhina E.A., Kadirova M., Revishvili A.Sh. Non-pharmacological methods in stroke management in patients with atrial fibrillation: from interventional methods to surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 102-122. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-102-122*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-123-134

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА КОНДУИТ-АРТЕРИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

А.В. Фролов

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

Основные положения

• В аналитическом обзоре предлагается рассмотреть морфофункциональную систему кондуит-артерия в контексте острого коронарного синдрома, представляющего одну из ведущих проблем современной ангиологии.

• На основе данных имеющихся в настоящее время фундаментальных и клиниче-ских исследований показаны возможные патофизиологические сценарии, потен-циально происходящие в элементах указанной системы.

Резюме

В обзоре рассмотрена аутобионическая морфофункциональная система кондуит-артерия, формируемая хирургическим путём в ходе коронарного шунтирования, включающая такие элементы, как приносящий (кондуит) и принимающий (коронарная артерия) сосуды, а также кровь, с позиции её функционирования в условиях острого коронарного события. Для фундаментального понимания текущего статуса открытой реваскуляризации миокарда, которая имеет множество нерешённых вопросов, включая, время выполнения оперативного вмешательства, объём, лекарственная терапия и другие, показаны различные патофизиологические аспекты, отражающие ответ системы и её элементов на сосудистую катастрофу. В данном контексте приоткрываются новые горизонты для дальнейшего изучения хирургической реваскуляризации, которые помогут оптимизировать подход к этому виду лечения у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова Морфофункциональная система • Острый коронарный синдром • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: *30.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.05.2025;* ***принята к печати:*** *11.06.2025*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

MORPHOFUNCTIONAL SYSTEM CONDUIT-ARTERY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

A.V. Frolov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The analytical review proposes to consider the morphofunctional conduit-artery system in the context of acute coronary syndrome, which is one of the leading problems of modern angiology.

• Based on the data of currently available fundamental and clinical studies, possible patho-physiological scenarios are shown that potentially occur in the elements of this system.

Abstract

The review considers the autobionic morphofunctional conduit-artery system, formed surgically during coronary artery bypass grafting, including such elements as the afferent (conduit) and receiving (coronary artery) vessels, as well as blood, from the position of its functioning in conditions of an acute coronary event. For a fundamental understanding of the current status of open myocardial revascularization, which has many unresolved issues, including the timing of surgery, volume, drug therapy, etc., various pathophysiological aspects reflecting

Для корреспонденции: *Алексей Витальевич Фролов, kjerne@yandex.ru, адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Aleksey V. Frolov, kjerne@yandex.ru, address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

the response of the system and its elements to a vascular catastrophe are shown. In this context, new horizons are opened for further study of surgical revascularization, which will help optimize the approach to this type of treatment in patients with acute coronary syndrome.

Keywords Morphofunctional system • Acute coronary syndrome • Coronary artery bypass grafting

Received: *30.04.2025;* ***received in revised form:*** *19.05.2025;* ***accepted:*** *11.06.2025*

Список сокращений

АС – атеросклероз
АСБ – атеросклеротическая бляшка
БПВ – большая подкожная вена
ВГА – внутренняя грудная артерия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарная артерия
КШ – коронарное шунтирование
МФС – морфофункциональная система
ОКС – острый коронарный синдрома
ОКТ – оптико-когерентная томография
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Морфофункциональная система (МФС) кондуит-артерия представляет собой аутобионическую систему, формируемую хирургическим путём в ходе коронарного шунтирования (КШ), наподобие тех, которые известны в клинической практике при реконструктивных вмешательствах с использованием аутотканей, например, процедуры Росса в виде замены пораженного аортального клапана собственным клапаном легочной артерии (аутографтом), кожной пластики собственным круглым стеблем («Филатовский стебель»), создания нёбного слизисто-надкостничного лоскута на сосудистой ножке для закрытия ороназального свища и других [1–4]. МФС кондуит-артерия, как известно, состоит из трёх базовых элементов, взаимодействующих между собой и включающих аутоартериальный или аутовенозный кондуит (шунт), целевую шунтируемую коронарную артерию (КА) и транспортируемую в дистальное русло кровь. Указанная система, как и в целом операция КШ, является одним из самых распространённых, биологически опосредованных и надёжных способов по преодолению окклюзионно-стенотических участков КА в ходе инвазивного лечения различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 6]. Несмотря на это, КШ используется только у 10% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), который существенно отличается своими клинико-патофизиологическими особенностями от хронической ИБС, требует особого внимания и имеет определённые ограничения в процессе курации такого профиля больных с учётом высокого риска развития фатального сценария, особенно в ранние сроки. По этой причине, наиболее быстрым, «точечным» и безопасным относительно перипроцедурального периода, а также активно развиваемым в технологическом смысле, стало чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), несколько отодвинув на второй план открытую хирургию ОКС [7–9]. Вместе с тем понимание того, как МФС кондуит-артерия в её различных вариантах адаптируется и функционирует в условиях острого процесса, возможно позволит повысить безопасность и улучшить результаты КШ в период развития коронарной катастрофы, а, следовательно, даст и фундаментальное обоснование, а также уверенность в выборе этого метода лечения.

Состояние коронарных артерий в момент острых событий

В большинстве случаев для развития ОКС необходим морфологический субстрат *in situ* в виде атеросклеротических бляшек (АСБ), а также их последовательных дистрофических и деструктивных изменений, обусловленных такими механизмами, как разрыв, эрозия или кальцинированный узел. Кроме этого, значительно реже вызывать острые события могут и неатеросклеротические причины, например, коронарный вазоспазм, микроваскулярная дисфункция, спонтанная диссекция коронарной артерии (КА), расслоение аорты, стресс-индуцированная кардиомиопатия, мышечный мостик и коронарная эмболия [10–12].

В целом, говоря об атеросклерозе (АС), различают несколько типов поражения или закономерных стадий его развития, отражающих эволюцию всего процесса, при котором в конечном счёте формируются АСБ. Согласно общепринятой гистологической классификации выделяют следующие стадии: I – начальные изменения (увеличение проницаемости эндотелия, особенно для атерогенных липопротеинов, повышение его адгезивных свойств, усиливающих хемотаксис и миграцию моноци-

тов в субэндотелиальное пространство, снижение способности к вазодилатации); II – образование жировых пятен и полосок (миграция моноцитов в субэндотелиальное пространство с последующей трансформацией их в макрофаги и нагруженные окисленными липопротеинами пенистые клетки, приводящие к постепенному депонированию липидов); III – патологическое утолщение интимы или преатерома (формирование липидного ядра и его постепенная изоляция от окружающих тканей фиброзной капсулой, являющейся по отношению к просвету сосуда покрышкой бляшки, содержащей коллаген, протеогликаны и активированные гладкомышечные клетки); IV – атерома или молодая АСБ (образование чётко оформленного липидного ядра, содержащего большое количество пенистых клеток и экстрацеллюлярных депозитов, включающих кристаллы холестерина, а также васкуляризация капсулы); V – фиброатерома или зрелая АСБ (прогрессирующий процесс коллагенизации, приводящий к формированию чёткой и толстой фиброзной капсулы, наряду с запуском апоптотических процессов в ядре, которые способствуют некрозу и деструкции); VI – осложнённые АСБ (появление кровоизлияния, трещин, надрыва или разрыва фиброзной покрышки с последующим развитием тромбоза *in situ*). Кроме этого, в рамках V стадии иногда выделяют Va (V) – собственно стадию фиброатеромы, Vb (VII) – бляшки с преобладанием процесса кальцификации, а также Vc (VIII) – бляшки с преимущественным фиброзным компонентом [13–15]. Интересно, что помимо чисто гистологической классификации была также представлена модифицированная классификация на основе данных магнитно-резонансной томографии, имеющая прикладное значение в виду возможности неинвазивно визуализировать атерогенный субстрат. В соответствии с ней различают следящие типы поражения: тип I – II – толщина стенки близка к нормальной без кальцификации; тип III – диффузное утолщение интимы или небольшая эксцентричная бляшка без кальцификации; тип IV – V – бляшка с липидным или некротическим ядром, окруженным фиброзной тканью с возможной кальцификацией; тип VI – бляшка с возможным дефектом поверхности, кровоизлиянием или тромбом; тип VII – кальцинированная бляшка; тип VIII – фиброзная бляшка без липидного ядра и с возможной небольшой кальцификацией [16]. Вполне очевидно, что процесс атерогенеза гетерогенен даже в пределах одной КА, а значит в каждый определённо взятый его момент наряду с начальными проявлениями АС имеются и осложнённые, более того, сами стадии способны переходить одна в другую без чёткой границы между собой, минуя некоторые из них.

Для развития ОКС ключевым моментом является определённое критическое деструктивное событие, приводящее к дестабилизации или разрушению АСБ с образованием её фрагментов, то есть течение осложнённой формы АС (VI стадия). По некоторым данным, разрыв бляшки является самым распространённым механизмом дестабилизации атеросклеротического субстрата и составляет около 75% случаев, тогда как эрозия АСБ достигает 20–40%, а кальцинированный узел всего 4–7% соответственно [17, 18]. Интересно, что в ходе реализации первого механизма клинически чаще возникает ОКС в виде инфаркта миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST, тогда как при втором – ИМ без подъёма этого сегмента на электрокардиограмме [19]. В целом в основу дестабилизации АСБ по типу её разрыва или эрозии положена концепция уязвимой бляшки или фиброатеромы с тонкой покрышкой менее 65 μm (Müller J.L., 1989), представляющей чаще гемодинамически незначимый или умеренный стеноз КА, и при наличии определённых факторов, она из своей стабильной формы, характерной для хронической ИБС, переходит в нестабильную, вызывая каскад морфофункциональных изменений, приводящих к ОКС [20]. С точки зрения патоморфологии принято выделять 3 типа уязвимых или нестабильных АСБ: 1) липидный (истончение фиброзной покрышки, крупное ядро, занимающее до 85% бляшки, представленное атеронекротическим детритом с большим содержанием липидов, кристаллов холестерина и скоплением пенистых клеток); 2) воспалительно-эрозивный (воспалительная или липидная эрозия фиброзой покрышки в виде скопления макрофагов, Т-лимфоцитов, деструкции эндотелиальных клеток (ЭК), большого количества пенистых клеток в субэндотелиальном пространстве, ядро небольших размеров); 3) дистрофически-некротический (толстая фиброзная покрышка, имеющая очаги некроза с воспалительной клеточной инфильтрацией или обызвествлением по их периферии, разрывом/надрывом, кровоизлияниями, незначительное ядро) [14].

С другой стороны, в основе разрушения АСБ по типу кальцинированного узла, также приводящего к развитию ОКС, лежит разрыв фиброзной капсулы в результате фрагментации и кратерообразной протрузии некротических кальцификатов ядра в просвет КА, которые чаще наблюдаются в проксимальных и средних сегментах правой, а также в бифуркациях левой КА, особенно у возрастных пациентов [10, 21, 22].

Известно, что непосредственно в период развития острых событий в коронарном русле происходит выраженная провоспалительная реакция, сопровождающая дестабилизацию АСБ и процесс тромбообразования, а также саму ишемию миокарда. Среди основных хорошо изученных классов цитокинов, участвующих в этой реакции, можно выделить интрелейкины (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12,

IL-17, IL-21), факторы некроза опухоли (TNF-α), хемокины (CXCL-1, CXCL-2, CXCL-8, CCL-2, CCL-3, CCL-5, CCL-11), адипокины (LEP) и интерфероны (IFN-γ) [23, 24]. В исследовании профиля 48 циркулирующих цитокинов в крови пациентов с хронической и острой формами ИБС Maaniitty E. et al. показали, что он значимо различается в группах. В частности, IL-6, фактор роста гепатоцитов (HGF) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) определялись выше у пациентов с ОКС, вместе с тем имеющаяся разница нивелировалась в динамике спустя 3 месяца, когда исходные показатели цитокинов приходили в норму в этой группе [25]. Изучение самих АСБ, с одной стороны, как особого агрессивного субстрата, может указывать на чёткую корреляцию, между их наличием и уровнем факторов воспаления. В небольшой работе Dósa E. et al. изучали взаимосвязь С-реактивного белка, фибриногена и выполненной каротидной эндартерэктомией, в котором авторами было показано, что после удаление АСБ из сонных артерий концентрация указанных веществ в сыворотке венозной крови достоверно снижалась [26]. Кроме этого, благодаря развитию в настоящее время методов виртуальной гистологии, в виде, например, оптико-когерентной томографии (ОКТ) КА, стала возможна визуализация признаков воспалительного процесса непосредственно в коронарном бассейне, включая его состояние при развитии острого сосудистого события [27]. Так, Araki M. et al., используя этот метод анализировали периваскулярную структуру в зоне расположения АСБ, вызвавшей развитие ОКС. Авторами было показано, что уровень воспаления стенки КА в этой зоне, а также, что очень важно, всего коронарного русла за счёт периваскулярной жировой ткани, оказался значительно выше у этих пациентов по сравнению с группой, имеющей хроническую ИБС [28]. В контексте рассматриваемой темы нужно отметить, что ранее также проводилась попытка оценки всей МФС кондуит-артерия при помощи ОКТ, которая позволила выявить даже определённые предикторы её дисфункции, однако эта работа была выполнена у пациентов со стабильным течением коронарного АС [29]. С другой стороны, не только заинтересованный сегмент КА в виде повреждённой бляшки и тромбоза *in situ*, но и сам процесс формирования некротического очага в миокарде также является важным донором различных молекулярно-клеточных составляющих воспаления. К примеру, ранее в экспериментах на мышах было показано, что первая волна «воспалительного шторма» на 2–3 сутки после ИМ характеризуется появлением моноцитов с очень высокой фагоцитарной и протеолитической активностью, а также высокой продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) [30].

Указанных выше исследований становиться достаточно, чтобы убедиться в том, что формируемая МФС кондуит-артерия у такой категории больных, и особенно её приводящий элемент в виде шунта (кондуита), испытывает на себе колоссальный биохимический и клеточный стресс, за счёт которого, вполне вероятно, инициируется конфликт между тканью уже находящейся в состоянии острого воспаления и тканью относительно интактной.

Потенциальная реакция коронарных шунтов на острые изменения

В настоящее время известно, что результаты КШ во многом определяются и коррелируют с проходимостью шунтов, что было показано в ряде исследований [31]. В контексте ОКС и потенциальных изменений в МФС кондуит-артерия большое значение имеет вопрос их проходимости в ранний период, поскольку он непосредственно следует за остро возникшей сосудистой катастрофой и может определять, в некоторой степени, их реакцию. С этих позиций статистика крупного мета-анализа Salikhanov I. et al., включившего свыше 35 000 пациентов, говорит о том, что дисфункция шунтов в виде их окклюзии в госпитальном периоде варьирует в широких пределах от 1% до 23% [32]. При этом, по некоторым данным, для большой подкожной вены (БПВ) эта цифра выше по сравнению с левой внутренней грудной артерией (ВГА) и составляет 15% и 8% соответственно [33]. Кроме этого, дисфункция в виде стеноза может встречаться чаще окклюзии, вероятно в силу её бессимптомности, и достигать почти 60% среди общего количества некомпетентных шунтов в эти сроки [34].

В целом по мнению многих исследователей, дисфункция аутоартериальных и аутовенозных шунтов в пределах первых 30 дней связана с острым тромбозом, который в большинстве случаев обусловлен техническими погрешностями хирургических манипуляций как на этапе забора кондуитов (неделикатная техника, неадекватная обработка, механическое перерастяжение), так и во время наложения анастомозов (создание ятрогенного стеноза, перекрут шунта, сдавление его по типу *ab extrinseco*, нецелевое шунтирование, неделикатное выделение КА). Но какими бы ни были причины, основным патогенетическим фактором, вызывающим тромбоз, является процесс повреждения эндотелия самих шунтов с последующим привлечением лейкоцитов и тромбоцитов на фоне локального снижения продукции оксида азота (NO), простациклина (PGI2), тканевого активатора плазминогена (t-PA), гепарин-сультфата (HSPG), а также повышения тромбоксана (TXA2), фактора фон Виллебранда (vWF), цитокинов из семейства фактора некроза опухоли (CD-40L) и других. Кроме этого, дисфункция может возникать и в связи с исходным состоянием самого кондуита, например,

при несоответствии размеров между ним и КА, наличии его поражения в виде варикозной болезни, АС, артериосклероза Mönckeberg`a, а также при перенесённых ранее ЧКВ [4, 35, 36].

Manchio V.J. et al. изучали интраоперационный кровоток коронарных шунтов методом ультрасонографии и их проходимость по данным компьютерной томографии спустя 5 дней, кроме того, морфологическое подтверждение целостности эндотелия забранных сегментов БПВ выполнялось посредством иммуногистохимического окрашивания на маркер межклеточных контактов ЭК CD31 (PECAM-1) у 125 пациентов, подвергшихся КШ на «работающем сердце». Авторы отметили, что окклюзия аутовенозных шунтов наблюдалась в раннем послеоперационном периоде в 4% случаев и была ассоциирована с нарушением целостности эндотелия [37]. В другой экспериментальной работе Tseng C.-N. et al. изучали вклад эндотелиального повреждения и воспалительной реакции на ранней стадии имплантации у мышей сегмента нижней полой вены в качестве кондуита в аортальную позицию. Было продемонстрировано, что эндотелий имел признаки повреждения, включая частичную его денудацию и адгезию тромбоцитов, причём спустя 7 дней указанные проявления усилились в виде значительного увеличения площади поражения, а субэндотелиальные структуры имели на своей поверхности тромбоциты, эритроциты и лейкоциты [38].

Определённой точкой соприкосновения в плане реакции шунтов на острые коронарные события может являться активная антитромботическая терапия у пациентов с ОКС, которая, с одной стороны, направлена на предотвращение дальнейшего прогрессирования осложнённого течения АС в КА, с другой, представляет профилактическое мероприятие в отношении ранней дисфункции шунтов в виде их окклюзии или стеноза после проведения КШ. Существует достаточно большое количество проведённых исследований, касающихся этого вопроса, а именно, монотерапии аспирином, клопидогрелем или тикагрелором, двойной антитромбоцитарной терапии в виде сочетания аспирина с клопидогрелем, тикагрелором или прасугрелем, приёму антикоагулянтов типа варфарина или фондапаринукса. В аналитическом обзоре Mauro M.S. et al. было показано, что проведённые к настоящему времени рандомизированные контролируемые исследования, посвященные добавлению ингибитора $P2Y_{12}$ (клопидогрель, тикагрелор или прасугрель) к аспирину, имеют противоречивые результаты. Однако в большинстве случаев двойная антитромбоцитарная терапия демонстрирует значительные преимущества в снижении числа окклюзий БПВ и улучшении её проходимости, особенно у пациентов с ОКС [39]. Последнее может говорить о том, что шунт, находящийся в прямом контакте с высоко тромбогенным коронарным руслом в условиях сосудистой и миокардиальной катастрофы, также со своей стороны способен отвечать высокой комплементарной протромботической активностью, следовательно, риски его дисфункции превышают таковые по сравнению с КШ, проведённым у пациентов с хронической формой ИБС. Интересным в этом отношении являются работы, посвящённые трансплантации сердца у человека, в свете проблемы АС, передающегося от донора реципиенту. Так, Tuzcu E.M. et al. ранее продемонстрировали, что в ходе коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования у половины реципиентов в первые несколько недель после трансплантации сердца фиксируются признаки АС, которые появились у них благодаря изначальному заболеванию в сосудах донора [40]. Всё это косвенно может также указывать на высокую восприимчивость и более выраженную ответную реакцию коронарных шунтов на АС в условиях ОКС, включая различные защитно-приспособительные механизмы.

Коронарное шунтирование при остром коронарном синдроме

На сегодняшний день интерес к КШ при ОКС медленно, но продолжает возрождаться, выводя открытую хирургию на более активную позицию, вместе с тем доказательная база, основанная на клинических и некоторых фундаментальных исследованиях, требует их продолжения в виду неоднозначности полученных результатов, касающихся как минимум двух основных вопросов: тактической стороны процедуры, включая сроки проведения, и антитромботической терапии [41]. В целом порядка 20–30% пациентов с ИМ считаются неподходящими для ЧКВ и потенциально могут быть рассмотрены для КШ, при этом на долю самого КШ, например, при ОКС без подъёма сегмента ST приходиться до 10%, а с подъёмом чуть менее 8%, что говорит о сдержанном отношении к выполнению такого рода вмешательств в ранние сроки коронарной катастрофы, сопровождаемой выраженной провоспалительной и протромботической реакциями, а также высокой вероятностью фатальной нестабильности гемодинамики [42, 43].

В мета-анализе Lang Q. et al., включившим 19 исследований, в которых суммарно приняло участие свыше 113 000 пациентов, было показано, что риск раннего КШ может быть выше у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, и поэтому операцию, насколько это возможно, следует откладывать до 24 часов, когда минует острейший период, ассоциированный с высокой степенью летальности. Вопрос, касающийся времени выполнения у этих пациентов, имеет, возможно, определяющее значение в силу обширности поражения и наличия оче-

видной инфаркт-связанной артерии, которая почти всегда может быть подвергнута ЧКВ как наиболее быстрому и менее травматичному вмешательству. Однако, с другой стороны, время выполнения КШ у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, как показывает это же исследование, не влияет на смертность, а развитие таких осложнений, как периоперационный ИМ и инсульт статистически не различается между ранним и поздним вмешательством в этой группе [44]. В другом крупном ретроспективном исследовании Elbadawi A. et al., включившем более 3 000 000 пациентов с ОКС в виде ИМ с подъёмом сегмента ST, получивших изолированное КШ, продемонстрировали, что хирургическое вмешательство в 1-е сутки ассоциировано с более высокой госпитальной смертностью по сравнению с выполнением КШ на 3й день. Кроме этого, авторы отметили намечающийся нисходящий тренд по количеству выполняемых процедур, и если, например, в 2002 г. доля КШ составляла у этих пациентов 9,2%, то в 2016 г. она равнялась уже 5,5% соответственно [43]. Вместе с тем также в ретроспективном исследовании Kim H.-H. et al. подчеркнули, что, хотя у пациентов с острым ИМ КШ лучше проводить на 3-е сутки в связи с более благоприятным течением послеоперационного периода, однако сама по себе скорейшая реваскуляризация этим методом ассоциируется со значительным уменьшением миокардиального повреждения [45]. С другой стороны, учитывая меньшую зависимость от времени выполнения реваскуляризации, в настоящее время обнадёживающие и не столь спорные результаты наблюдаются в когорте пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST. Так, в работе Huckaby L.V. et al. было показано, что КШ в указанной группе с многососудистым поражением, включая ствол левой КА, по сравнению с ЧКВ, превосходит последнее в виду более низкой госпитальной смертности, а также лучшей отдалённой выживаемости в сроки 1 и 5 лет [46]. Кроме этого, у этих же пациентов после КШ статистически реже отмечались большие сердечно-сосудистые осложнения и повторная реваскуляризация [46]. Что касается назначения антитромботической терапии, то неоднозначным является факт применять ли два и более препарата, вместе с тем было доказано, что сама по себе активная коррекция тромбоцитарного звена гемостаза позволяет профилактировать дисфункцию коронарных шунтов, улучшая тем самым последующие результаты хирургического лечения [47, 48].

Как же рассматривают опцию КШ при ОКС современные рекомендации по реваскуляризации миокарда? В соответствие с Американским кардиологическим сообществом (ACC/AHA/SCAI guidelines, 2021) в случаев ОКС с подъёмом сегмента ST, а также при кардиогенном шоке или нестабильности гемодинамики, рекомендовано КШ, если ЧКВ не может быть проведено вне зависимости от начала острого состояния (класс I, уровень доказательности B-R), кроме этого, КШ показано с целью улучшения выживаемости, если имеют место механические осложнения (разрыв межжелудочковой перегородки, митральная регургитация, разрыв свободной стенки) (класс I, уровень доказательности B-NR), а в ситуации, когда ЧКВ не успешно, при существующей угрозе вовлечения большого участка в инфарцированную зону, экстренное или срочное КШ может быть эффективно в качестве варианта реперфузии, улучшающего последующие клинические результаты (класс IIA, уровень доказательности B-NR). В случае ОКС без подъёма сегмента ST, наряду с ЧКВ, срочное КШ также может быть рассмотрено с учётом особенностей анатомии КА, продолжающейся ишемии, состояния гемодинамики на основе решения кардио-команды [49]. Согласно Европейскому научному сообществу (ESC/EACTS guidelines, 2018) КШ также следует рассматривать у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST и кардиогенным шоком, если анатомия коронарного русла не позволяет выполнить ЧКВ (класс I, уровень доказательности B), а также при нестабильной гемодинамике и механических осложнениях на основе решения кардио-команды (класс I, уровень доказательности C). В случае ОКС без подъёма сегмента ST стратегию реваскуляризации, включая КШ, рекомендуется основывать на оценке клиники заболевания, сопутствующей патологии, анатомической тяжести поражения (например, SYNTAX), и проводить вмешательство в соответствие с принципами лечения хронической формы ИБС [50].

Артерио-артериальный континуум в условиях острой коронарной катастрофы

МФС кондуит-артерия, исходя из гистологической принадлежности её кондуита, представлена двумя типами: артерио-артериальным и венозно-артериальным континуумами. Во многом устойчивость всей системы к дисфункциям обусловлена способностью шунта сопротивляться АС после выполненной процедуры, поэтому КШ с использованием аутоартерий представляет определённое преимущество для создания такого континуума, а сами шунты принято считать коронаропротективными [51–53]. Учитывая, что во время острого коронарного события помимо провоспалительной и протромботической реакций происходит катехоламиновый сдвиг крови, которая является одним из важнейших элементов самой системы, очевидно, что относительно интактный приводящий её элемент в виде шунта (кондуита) становится уязвимым и склонным к эндотелиальному повреждению, а также отвечает на это изменение вазокон-

стрикцией.

В работе Ostrowski S.R. et al. изучали уровни катехоламинов и их влияние на эндотелий и гликокаликс у 678 пациентов с ОКС в виде ИМ с подъёмом сегмента ST и кардиогенным шоком. Авторы определили, что уровень циркулирующих в крови адреналина и норадреналина имел незначительную корреляцию с биомаркером повреждения ЭК тромбомодулином, однако такая зависимость существенно увеличивалась у пациентов, находящихся в шоке, включая и синдекан-1 в качестве биомаркера повреждения гликокаликса [54]. Ранее в исследовании Mutin M. et al., посвящённому сосудистому повреждению, анализировали возможность десквамации эндотелия как следствие острого патологического процесса в КА, и его последующую циркуляцию в кровотоке. В соответствии с полученными данными, количество ЭК в 1 мл крови было статистически больше у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией по сравнению с хронической формой ИБС, что указывало на значительное нарушение целостности внутренней выстилки коронарного русла, в том числе, за счёт мощного выброса биогенных аминов [55]. Кроме этого, в своём аналитическом обзоре Schömig A. указал на то, что в острейший период неосложнённого ИМ в момент возникновения ишемии катехоламины могут повышаться в крови в 5 раз, отражая увеличение активности всей симпатической нервной системы, и спустя уже 30 минут только один норадреналин может достигать в 100–1 000 раз большей концентрации, повреждая уже не только эндотелий, но и исходно неишемизированный миокард, играя при этом определённую роль в развитии фибрилляции желудочков [56]. Подобные изменения ЭК вследствие массированного воздействия катехоламинов могут отражаться не только на их структурном уровне, но и всецело и динамически влиять на функции. Так, изучая транскриптом эндотелия Basu C. et al. пришли к выводам, что его реакция на 2-й день после ИМ заключается в метаболических изменениях, а также приобретении провоспалительного фенотипа, инициировании S-фазы клеточного цикла, активации путей реакции на стресс с последующим переходом к митозу (фаза M/G_2) и приобретением проангиогенных и мезенхимальных свойств уже во время формирования рубца на 7-й день [57]. В целом в контексте изучения МФС кондуит-артерия представляется весьма интересным и важным степень повреждения эндотелия в ответ на катехоламиновый сдвиг у аутовенозных и аутоартериальных кондуитов в сравнительном аспекте, однако таких работ в доступных нам научных библиотеках и базах данных мы не нашли. По всей вероятности, аутоартерии в позиции коронарных шунтов при ОКС могут иметь большую степень защищенности в отношении целостности своего эндотелиального монослоя, учитывая и тот факт, что они, в отличие от аутовен, испытывающих на себе «артериализацию» и дополнительную нагрузку на эндотелий, пребывают в привычных гемодинамических условиях [58].

С другой стороны, бытует мнение, что использование именно аутоартериальных кондуитов во время острых коронарных событий, сопряжено с высоким риском вазоспазма, а значит, увеличивает и вероятность неблагоприятного течения послеоперационного периода после КШ. Действительно, артерии по своей природе, в отличие от вен, имеют более выраженный медиальный слой и более реактивны в отношении сокращений гладкомышечной мускулатуры. В указанном контексте He G.W. предложил оригинальную классификацию аутоартериальных кондуитов, в зависимости от склонности их к спазму, а также анатомического расположения, которые разделил на три типа. Первый – соматические артерии, менее склонные к ответу на вазоконстрикторы (ВГА, нижняя надчревная, подлопаточная, межрёберная артерии), второй – висцеральные артерии, существенно склонные (правая желудочно-сальниковая, селезёночная, нижняя брыжеечная артерии) и третий – артерии конечностей, которые наиболее склонны к вазоспазму (лучевая, локтевая, латеральная огибающая бедро артерии) [59]. Опасения по поводу того, что артериальный шунт может спазмироваться у пациентов с ОКС небеспочвенны, и, образно выражаясь, представляют собой «ночной кошмар» для хирурга даже при стабильной форме ИБС. В сообщении Sugiyama K. et al. представлен, в частности, клинический опыт, касающийся использования лекарственных препаратов, включая фасудил, и их механизмы для профилактики и лечения вазоспазма ВГА, где авторы также упоминают о наименьшей склонности данного кондуита к такой реакции [60]. Вместе с тем важно помнить, что ВГА наиболее часто используемый аутоартериальный кондуит и по-прежнему является «золотым стандартом» для реваскуляризации в бассейне передней нисходящей артерии, включая острые коронарные события. Вопреки имеющимся убеждениям, частота встречаемости вазоспазма невелика и составляет около 0,43% от общего количества КШ, в том числе, и случаи, приводящие к летальному исходу у 0,12% пациентов [61].

В целом фундаментальной основой, объясняющей вазоспастическую реакцию артерий на воздействие катехоламинов, являются различные исследования в области дисфункции эндотелия и регуляции сосудистого тонуса [62]. В экспериментальной работе Beyhoff N. et al. изучали возможности тензорной магнитной резонансной томографии и гистологического анализа миокарда ex vivo на мышах, стимулируя их β-адреномиметиками (изопреналином). Хотя их основной целью стали диа-

гностические подходы, касающиеся методик, авторы отметили, что введение препарата приводило к более сильному ответу миокарда на воздействие катехоламинов, кроме того, он провоцировал возникновение тромбоэмболической коронарной окклюзии, а также вызывал расслоение КА [63]. Позже, проводя также эксперименты на мышах, Davel A.P. et al. подтвердили активное участие сигнального пути β2-адренорецептора-Giα в вазоконстрикторном ответе, вызванном изопреналином, а также оксидативном стрессе, опосредованным нарушением работы синтазы оксида азота (eNOS). Данный факт указывал на то, что избыток катехоламинов способен вызывать спазм сосудов, влияя на эндотелиальную функцию [64].

Учитывая выше сказанное, возникает ситуация, когда, с одной стороны, на чаше весов высокая чувствительность аутоартериальных кондуитов к спазму в сравнении с аутовенами, а с другой, значительная способность аутоартерий к протективному эффекту в отношении АС, который отсутствует у вторых. Очевидно, что воздействие на такой баланс, включая применение различных фармакологических средств, например, антипролиферативных и антиспастических растворов, по всей вероятности, позволит активнее использовать весь биологический потенциал аутоартерий, наиболее физиологично адаптировать аутовены к непривычному для них кровотоку, а само КШ значительно чаще использовать у пациентов при ОКС. Однако для реализации этого требуются дальнейшие фундаментальные и клинические исследования в контексте функционирования МФС кондуит-артерия в состоянии острой сосудистой катастрофы.

Конфликт интересов

А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш). № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

Информация об авторах

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Author Information Form

Frolov Aleksey V., Doct. of Med. Sci., Cardiovascular Surgeon, Leading Researcher of the Laboratory of Reconstructive and Interventional Surgery of Heart and Vessels, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002 -1746-8895

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galzerano D., Kholaif N., Al Amro B., Al Admawi M., Eltayeb A., Alshammari A., Di Salvo G., Al-Halees Z.Y. The Ross Procedure: Imaging, Outcomes and Future Directions in Aortic Valve Replacement. J Clin Med. 2024;13(2):630. DOI: 10.3390/jcm13020630

2. Поляков А.В., Богданов С.Б., Савченко Ю.П., Фоменко О.М. Актуальность использования филатовского стебля в хирургическом лечении пациентов с ранами и рубцовыми деформациями кожи. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25 (1):111-116. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-111-116

3. Honda K., Nishimura K., Tsujimura T., Miura M. Palatal mucoperiosteal flap for oro-nasal fistula following maxillectomy for maxillary sinus cancer. Auris Nasus Larynx. 2023;50(2):266-271. DOI: 10.1016/j.anl.2022.06.003

4. Фролов А.В. Морфофункциональная система кондуит-артерия: клинико-патофизиологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования: дисс. … док. мед. наук. Кемерово, 2023. 388 с.

5. Ghandakly E.C., Iacona G.M., Bakaeen F.G. Coronary Artery Surgery: Past, Present, and Future. Rambam Maimonides Med J. 2024;15(1):e0001. DOI: 10.5041/RMMJ.10515

6. Mack M.J., Squiers J.J., Lytle B.W., DiMaio J.M., Mohr F.W. Myocardial Revascularization Surgery: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):365-383. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.099. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2022;80(16):1582-1583. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.003

7. Patlolla S.H., Crestanello J.A., Schaff H.V., Pochettino A., Stulak J.M., Daly R.C., Greason K.L., Dearani J.A., Saran N. Timing of coronary artery bypass grafting after myocardial infarction influences late survival. JTCVS Open. 2024;20:40-48. DOI: 10.1016/j.xjon.2024.05.008

8. Kirov H., Caldonazo T., Rahouma M., Robinson N.B., Demetres M., Serruys P.W., Biondi-Zoccai G., Gaudino M., Doenst T. A systematic review and meta-analysis of percutaneous coronary intervention compared to coronary artery bypass grafting in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Sci Rep. 2022;12:5138. DOI: 10.1038/s41598-022-09158-0

9. Farmer D., Jimenez E. Re-evaluating the Role of CABG in Acute Coronary Syndromes. Curr Cardiol Rep. 2020;22(11):148. DOI: 10.1007/s11886-020-01386-y

10. Yuan D., Chu J., Qian J., Lin H., Zhu G., Chen F., Liu X. New Concepts on the Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(4):112. DOI: 10.31083/j.rcm2404112

11. Cecchini A., Qureshi M.H., Peshin S., Othman A., Gajjar B. Type A Aortic Dissection Presenting as Acute Coronary Syndrome in a Young Male Patient: A Case Report. Cureus. 2022;14(11):e31578. DOI: 10.7759/cureus.31578

12. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M.J., Dan G.A., Dweck M.R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E.A., Jüni P., Kimura T., Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R.F.E., Rigopoulos A.G., Rubini Gimenez M., Thiele H., Vranckx P., Wassmann S., Wenger N.K., Ibanez B.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191

13. Melaku L., Dabi A. The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classifcation and biomarkers. Bulletin of the National Research Centre. 2021;45:225. DOI: 10.1186/s42269-021-00685-w

14. 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;5(103):88-95. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95

15. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from Sudden Coronary Death a Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1262-1275. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1262

16. Cai J.M., Hatsukami T.S., Ferguson M.S., Small R., Polissar N.L., Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. Circulation. 2002;106(11):1368-73. DOI: 10.1161/01.cir.0000028591

17. Theofilis P., Oikonomou E., Chasikidis C., Tsioufis K., Tousoulis D. Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes-Diagnostic and Treatment Considerations. Life (Basel). 2023;13(7):1543. DOI: 10.3390/life13071543

18. Nardin M., Verdoia M., Laera N., Cao D., De Luca G. New Insights into Pathophysiology and New Risk Factors for ACS. J Clin Med. 2023;12(8):2883. DOI: 10.3390/jcm12082883

19. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. Cardiovasc Res. 2021;117(13):2525-2536. DOI: 10.1093/cvr/cvab303

20. van Veelen A., van der Sangen N.M.R., Henriques J.P.S., Claessen B.E.P.M. Identification and treatment of the vulnerable coronary plaque. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(1):39. DOI: 10.31083/j.rcm2301039

21. Torii S., Sato Y., Otsuka F., Kolodgie F.D., Jinnouchi H., Sakamoto A., Park J., Yahagi K., Sakakura K., Cornelissen A., Kawakami R., Mori M., Kawai K., Amoa F., Guo L., Kutyna M., Fernandez R., Romero M.E., Fowler D., Finn A.V., Virmani R. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. J Am Coll Cardiol. 2021;77(13):1599-1611. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.016

22. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8Suppl):C13-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065

23. Zhang H., Dhalla N.S. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1082. DOI: 10.3390/ijms25021082

24. Mourouzis K., Oikonomou E., Siasos G., Tsalamadris S., Vogiatzi G., Antonopoulos A., Fountoulakis P., Goliopoulou A., Papaioannou S., Tousoulis D. Pro-inflammatory Cytokines in Acute Coronary Syndromes. Curr Pharm Des. 2020;26(36):4624-4647. DOI: 10.2174/1381612826666200413083353

25. Maaniitty E., Jalkanen J., Sinisilta S., Gunn J., Vasankari T., Biancari F., Jalkanen S., Airaksinen K.E.J., Hollmen M., Kiviniemi T. Differential circulating cytokine profiles in acute coronary syndrome versus stable coronary artery disease. Sci Rep. 2024;14(1):17269. DOI: 10.1038/s41598-024-68333-7

26. Dósa E., Rugonfalvi-Kiss S., Prohászka Z., Szabó A., Karádi I., Selmeci L., Romics L., Füst G., Acsády G., Entz L. Marked decrease in the levels of two inflammatory markers, hs-C-reactive protein and fibrinogen in patients with severe carotid atherosclerosis after eversion carotid endarterectomy. Inflamm Res. 2004;53(11):631-5. DOI: 10.1007/s00011-004-1304-y

27. Yonetsu T., Jang I.K. Cardiac Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Perspective. JACC Asia. 2023;4(2):89-107. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.10.001

28. Araki M., Sugiyama T., Nakajima A., Yonetsu T., Seegers L.M., Dey D., Lee H., McNulty I., Yasui Y., Teng Y., Nagamine T., Kakuta T., Jang I.K. Level of Vascular Inflammation Is Higher in Acute Coronary Syndromes Compared with Chronic Coronary Disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2022;15(11):e014191. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014191

29. Кочергин Н.А., Загородников Н.И., Фролов А.В., Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Оптическая когерентная томография как метод оценки системы «кондуит – анастомоз – артерия» у пациентов после коронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):151-157. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-151-157

30. Bulnes J.F., González L., Velásquez L., Orellana M.P., Venturelli P.M., Martínez G. Role of inflammation and evidence for the use of colchicine in patients with acute coronary syndrome. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1356023. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1356023

31. Gaudino M., Di Franco A., Bhatt D.L., Alexander J.H., Abbate A., Azzalini L., Sandner S., Sharma G., Rao S.V., Crea F., Fremes S.E., Bangalore S. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2021;42(14):1433-1441. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab096

32. Salikhanov I., Koechlin L., Gahl B., Zellweger M.J., Haaf P., Müller C., Berdajs D. In-Hospital Graft Occlusion in Post-Coronary Artery Bypass Grafting Patients in the Early Postoperative Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2024;13(18):5514. DOI: 10.3390/jcm13185514

33. Turk T. Early graft failure after coronary artery bypass grafting: diagnosis and treatment. Eur Res J. 2016;2(2):85-92. DOI: 10.18621/eurj.2016.5000183008

34. D'Alessio A., Akoumianakis I., Kelion A., Terentes-Printzios D., Lucking A., Thomas S., Verdichizzo D., Keiralla A., Antoniades C., Krasopoulos G. Graft flow assessment and early coronary artery bypass graft failure: a computed tomography analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;34(6):974-981. DOI: 10.1093/icvts/ivab298

35. Harik L., Perezgrovas-Olaria R., Soletti G. Jr., Dimagli A., Alzghari T., An K.R., Cancelli G., Gaudino M., Sandner S. Graft thrombosis after coronary artery bypass surgery and current practice for prevention. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1125126. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1125126

36. Gaudino M., Antoniades C., Benedetto U., Deb S., Di Franco A., Di Giammarco G., Fremes S., Glineur D., Grau J., He G.W., Marinelli D., Ohmes L.B., Patrono C., Puskas J., Tranbaugh R., Girardi L.N., Taggart D.P.; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. Circulation. 2017;136(18):1749-1764. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597

37. Manchio J.V., Gu J., Romar L., Brown J., Gammie J., Pierson R.N. 3rd, Griffith B., Poston R.S. Disruption of graft endothelium correlates with early failure after off-pump coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2005;79(6):1991-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.12.054

38. Tseng C.N., Karlöf E., Chang Y.T., Lengquist M., Rotzius P., Berggren P.O., Hedin U., Eriksson E.E. Contribution of endothelial injury and inflammation in early phase to vein graft failure: the causal factors impact on the development of intimal hyperplasia in murine models. PLoS One. 2014;9(6):e98904. DOI: 10.1371/journal.pone.0098904

39. Mauro M.S., Finocchiaro S., Calderone D., Rochira C., Agnello F., Scalia L., Capodanno D. Antithrombotic strategies for preventing graft failure in coronary artery bypass graft. J Thromb Thrombolysis. 2024;57(4):547-557. DOI: 10.1007/s11239-023-02940-5

40. Tuzcu E.M., Hobbs R.E., Rincon G., Bott-Silverman C., De Franco A.C., Robinson K., McCarthy P.M., Stewart R.W., Guyer S., Nissen S.E. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. Circulation. 1995;91(6):1706-13. DOI: 10.1161/01.cir.91.6.1706

41. Sandner S., Florian A., Ruel M. Coronary artery bypass grafting in acute coronary syndromes: modern indications and approaches. Curr Opin Cardiol. 2024;39(6):485-490. DOI: 10.1097/HCO.0000000000001172

42. Головина Т.С., Неверова Ю.Н., Тарасов Р.С. Аортокоронарное шунтирование в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: современная доказательная база и не

решенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):4259. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4259

43. Elbadawi A., Elzeneini M., Elgendy I.Y., Megaly M., Omer M., Jimenez E., Ghanta R.K., Brilakis E.S., Jneid H. Coronary artery bypass grafting after acute ST-elevation myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165(2):672-683.e10. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.081

44. Lang Q., Qin C., Meng W. Appropriate Timing of Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Acute Myocardial Infarction Patients: A Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:794925. DOI: 10.3389/fcvm.2022.794925

45. Kim H.H., Lee M., Yoo K.J. Optimal Revascularization Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction. Clin Cardiol. 2024;47(8):e24325. DOI: 10.1002/clc.24325

46. Huckaby L.V., Sultan I., Mulukutla S., Kliner D., Gleason T.G., Wang Y., Thoma F., Kilic A. Revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in multivessel coronary disease. J Card Surg. 2020;35(6):1195-1201. DOI: 10.1111/jocs.14539

47. Choi K.H., Song Y.B., Jeong D.S., Jang Y.H., Hong D., Lee S.Y., Youn T., Bak M., Min K.M., Lee J.M., Park T.K., Yang J.H., Hahn J.Y., Choi J.H., Choi S.H., Chung S.R., Cho Y.H., Sung K., Kim W.S., Gwon H.C., Lee Y.T. Differential effects of dual antiplatelet therapy in patients presented with acute coronary syndrome vs. stable ischaemic heart disease after coronary artery bypass grafting. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(6):517-526. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa080

48. Sandner S., Redfors B., Gaudino M. Antiplatelet therapy around CABG: the latest evidence. Curr Opin Cardiol. 2023;38(6):484-489. DOI: 10.1097/HCO.0000000000001078

49. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S. Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3):e4-e17. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001039

50. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

51. Kraler S., Libby P., Evans P.C., Akhmedov A., Schmiady M.O., Reinehr M., Camici G.G., Lüscher T.F. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316256

52. Dimitrova K.R., Hoffman D.M., Geller C.M., Dincheva G., Ko W., Tranbaugh R.F. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. Ann Thorac Surg. 2012;94(2):475-481. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.035

53. Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С., Григорьев Е.В., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Коронаропротективный эффект внутренней грудной артерии в отдалённом послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(1): 80-92. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-1-80-92

54. Ostrowski S.R., Pedersen S.H., Jensen J.S., Mogelvang R., Johansson P.I. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. Crit Care. 2013;17(1):R32. DOI: 10.1186/cc12532

55. Mutin M., Canavy I., Blann A., Bory M., Sampol J., Dignat-George F. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. Blood. 1999;93(9):2951-8

56. Schömig A. Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. Circulation. 1990 Sep;82(3 Suppl):II13-22

57. Basu C., Cannon P.L., Awgulewitsch C.P., Galindo C.L., Gamazon E.R., Hatzopoulos A.K. Transcriptome analysis of cardiac endothelial cells after myocardial infarction reveals temporal changes and long-term deficits. Sci Rep. 2024;14(1):9991. DOI: 10.1038/s41598-024-59155-8

58. Xenogiannis I., Zenati M., Bhatt D.L., Rao S.V., Rodés-Cabau J., Goldman S., Shunk K.A., Mavromatis K., Banerjee S., Alaswad K., Nikolakopoulos I., Vemmou E., Karacsonyi J., Alexopoulos D., Burke M.N., Bapat V.N., Brilakis E.S. Saphenous Vein Graft Failure: From Pathophysiology to Prevention and Treatment Strategies. Circulation. 2021;144(9):728-745. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163

59. He G.W. Arterial grafts: clinical classification and pharmacological management. Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(4):507-18. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.12

60. Sugiyama K., Matsuyama K. Has the surgeon's nightmare of graft spasm been solved? J Thorac Dis. 2024;16(7):4832-4835. DOI: 10.21037/jtd-24-185

61. Vyas V., Khan A., Singh A. Intractable Left Internal Mammary Artery Spasm After Coronary Artery Bypass Grafting. Cureus. 2020;12(2):e7045. DOI: 10.7759/cureus.7045

62. Mangana C., Lorigo M., Cairrao E. Implications of Endothelial Cell-Mediated Dysfunctions in Vasomotor Tone Regulation. Biologics. 2021;1(2):231-251. DOI: 10.3390/biologics1020015

63. Beyhoff N., Lohr D., Thiele A., Foryst-Ludwig A., Klopfleisch R., Schreiber L.M., Kintscher U. Myocardial Infarction After High-Dose Catecholamine Application-A Case Report From an Experimental Imaging Study. Front Cardiovasc Med. 2020;7:580296. DOI: 10.3389/fcvm.2020.580296

64. Fan X., Yang G., Yang Z., Uhlig S., Sattler K., Bieback K., Hamdani N., El-Battrawy I., Duerschmied D., Zhou X., Akin I. Catecholamine induces endothelial dysfunction via Angiotensin II and intermediate conductance calcium activated potassium channel. Biomed Pharmacother. 2024;177:116928. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116928

REFERENCES

1. Galzerano D., Kholaif N., Al Amro B., Al Admawi M., Eltayeb A., Alshammari A., Di Salvo G., Al-Halees Z.Y. The Ross Procedure: Imaging, Outcomes and Future Directions in Aortic Valve Replacement. J Clin Med. 2024;13(2):630. DOI: 10.3390/jcm13020630

2. Поляков А.В., Богданов С.Б., Савченко Ю.П., Фоменко О.М. Актуальность использования филатовского стебля в хирургическом лечении пациентов с ранами и рубцовыми деформациями кожи. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25 (1):111-116. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-111-116

3. Honda K., Nishimura K., Tsujimura T., Miura M. Palatal mucoperiosteal flap for oro-nasal fistula following maxillectomy for maxillary sinus cancer. Auris Nasus Larynx. 2023;50(2):266-271. DOI: 10.1016/j.anl.2022.06.003

4. Фролов А.В. Морфофункциональная система кондуит-артерия: клинико-патофизиологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования: дисс. … док. мед. наук. Кемерово, 2023. 388 с.

5. Ghandakly E.C., Iacona G.M., Bakaeen F.G. Coronary Artery Surgery: Past, Present, and Future. Rambam Maimonides Med J. 2024;15(1):e0001. DOI: 10.5041/RMMJ.10515

6. Mack M.J., Squiers J.J., Lytle B.W., DiMaio J.M., Mohr F.W. Myocardial Revascularization Surgery: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):365-383. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.099. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2022;80(16):1582-1583. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.003

7. Patlolla S.H., Crestanello J.A., Schaff H.V., Pochettino A., Stulak J.M., Daly R.C., Greason K.L., Dearani J.A., Saran N. Timing of coronary artery bypass grafting after myocardial infarction influences late survival. JTCVS Open. 2024;20:40-48. DOI: 10.1016/j.xjon.2024.05.008

8. Kirov H., Caldonazo T., Rahouma M., Robinson N.B., Demetres M., Serruys P.W., Biondi-Zoccai G., Gaudino M., Doenst T. A systematic review and meta-analysis of percutaneous coronary intervention compared to coronary artery bypass grafting in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Sci Rep. 2022;12:5138. DOI: 10.1038/s41598-022-09158-0

9. Farmer D., Jimenez E. Re-evaluating the Role of CABG in Acute Coronary Syndromes. Curr Cardiol Rep. 2020;22(11):148. DOI: 10.1007/s11886-020-01386-y

10. Yuan D., Chu J., Qian J., Lin H., Zhu G., Chen F., Liu X. New Concepts on the Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(4):112. DOI: 10.31083/j.rcm2404112

11. Cecchini A., Qureshi M.H., Peshin S., Othman A., Gajjar B. Type A Aortic Dissection Presenting as Acute Coronary Syndrome in a Young Male Patient: A Case Report. Cureus. 2022;14(11):e31578. DOI: 10.7759/cureus.31578

12. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M.J., Dan G.A., Dweck M.R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E.A., Jüni P., Kimura T., Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R.F.E., Rigopoulos A.G., Rubini Gimenez M., Thiele H., Vranckx P., Wassmann S., Wenger N.K., Ibanez B.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191

13. Melaku L., Dabi A. The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classifcation and biomarkers. Bulletin of the National Research Centre. 2021;45:225. DOI: 10.1186/s42269-021-00685-w

14. 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;5(103):88-95. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95

15. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from Sudden Coronary Death a Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1262-1275. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1262

16. Cai J.M., Hatsukami T.S., Ferguson M.S., Small R., Polissar N.L., Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. Circulation. 2002;106(11):1368-73. DOI: 10.1161/01.cir.0000028591

17. Theofilis P., Oikonomou E., Chasikidis C., Tsioufis K., Tousoulis D. Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes-Diagnostic and Treatment Considerations. Life (Basel). 2023;13(7):1543. DOI: 10.3390/life13071543

18. Nardin M., Verdoia M., Laera N., Cao D., De Luca G. New Insights into Pathophysiology and New Risk Factors for ACS. J Clin Med. 2023;12(8):2883. DOI: 10.3390/jcm12082883

19. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. Cardiovasc Res. 2021;117(13):2525-2536. DOI: 10.1093/cvr/cvab303

20. van Veelen A., van der Sangen N.M.R., Henriques J.P.S., Claessen B.E.P.M. Identification and treatment of the vulnerable coronary plaque. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(1):39. DOI: 10.31083/j.rcm2301039

21. Torii S., Sato Y., Otsuka F., Kolodgie F.D., Jinnouchi H., Sakamoto A., Park J., Yahagi K., Sakakura K., Cornelissen A., Kawakami R., Mori M., Kawai K., Amoa F., Guo L., Kutyna M., Fernandez R., Romero M.E., Fowler D., Finn A.V., Virmani R. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. J Am Coll Cardiol. 2021;77(13):1599-1611. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.016

22. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8Suppl):C13-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065

23. Zhang H., Dhalla N.S. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1082. DOI: 10.3390/ijms25021082

24. Mourouzis K., Oikonomou E., Siasos G., Tsalamadris S., Vogiatzi G., Antonopoulos A., Fountoulakis P., Goliopoulou A., Papaioannou S., Tousoulis D. Pro-inflammatory Cytokines in Acute Coronary Syndromes. Curr Pharm Des. 2020;26(36):4624-4647. DOI: 10.2174/1381612826666200413082353

25. Maaniitty E., Jalkanen J., Sinisilta S., Gunn J., Vasankari T., Biancari F., Jalkanen S., Airaksinen K.E.J., Hollmen M., Kiviniemi T. Differential circulating cytokine profiles in acute coronary syndrome versus stable coronary artery disease. Sci Rep. 2024;14(1):17269. DOI: 10.1038/s41598-024-68333-7

26. Dósa E., Rugonfalvi-Kiss S., Prohászka Z., Szabó A., Karádi I., Selmeci L., Romics L., Füst G., Acsády G., Entz L. Marked decrease in the levels of two inflammatory markers, hs-C-reactive protein and fibrinogen in patients with severe carotid atherosclerosis after eversion carotid endarterectomy. Inflamm Res. 2004;53(11):631-5. DOI: 10.1007/s00011-004-1304-y

27. Yonetsu T., Jang I.K. Cardiac Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Perspective. JACC Asia. 2023;4(2):89-107. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.10.001

28. Araki M., Sugiyama T., Nakajima A., Yonetsu T., Seegers L.M., Dey D., Lee H., McNulty I., Yasui Y., Teng Y., Nagamine T., Kakuta T., Jang I.K. Level of Vascular Inflammation Is Higher in Acute Coronary Syndromes Compared with Chronic Coronary Disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2022;15(11):e014191. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014191

29. Кочергин Н.А., Загородников Н.И., Фролов А.В., Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Оптическая когерентная томография как метод оценки системы «кондуит – анастомоз – артерия» у пациентов после коронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):151-157. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-151-157

30. Bulnes J.F., González L., Velásquez L., Orellana M.P., Venturelli P.M., Martínez G. Role of inflammation and evidence for the use of colchicine in patients with acute coronary syndrome. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1356023. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1356023

31. Gaudino M., Di Franco A., Bhatt D.L., Alexander J.H., Abbate A., Azzalini L., Sandner S., Sharma G., Rao S.V., Crea F., Fremes S.E., Bangalore S. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2021;42(14):1433-1441. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab096

32. Salikhanov I., Koechlin L., Gahl B., Zellweger M.J., Haaf P., Müller C., Berdajs D. In-Hospital Graft Occlusion in Post-Coronary Artery Bypass Grafting Patients in the Early Postoperative Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2024;13(18):5514. DOI: 10.3390/jcm13185514

33. Turk T. Early graft failure after coronary artery bypass grafting: diagnosis and treatment. Eur Res J. 2016;2(2):85-92. DOI: 10.18621/eurj.2016.5000183008

34. D'Alessio A., Akoumianakis I., Kelion A., Terentes-Printzios D., Lucking A., Thomas S., Verdichizzo D., Keiralla A., Antoniades C., Krasopoulos G. Graft flow assessment and early coronary artery bypass graft failure: a computed tomography analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;34(6):974-981. DOI: 10.1093/icvts/ivab298

35. Harik L., Perezgrovas-Olaria R., Soletti G. Jr., Dimagli A., Alzghari T., An K.R., Cancelli G., Gaudino M., Sandner S. Graft thrombosis after coronary artery bypass surgery and current practice for prevention. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1125126. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1125126

36. Gaudino M., Antoniades C., Benedetto U., Deb S., Di Franco A., Di Giammarco G., Fremes S., Glineur D., Grau J., He G.W., Marinelli D., Ohmes L.B., Patrono C., Puskas J., Tranbaugh R., Girardi L.N., Taggart D.P.; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. Circulation. 2017;136(18):1749-1764. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597

37. Manchio J.V., Gu J., Romar L., Brown J., Gammie J., Pierson R.N. 3rd, Griffith B., Poston R.S. Disruption of graft endothelium correlates with early failure after off-pump coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2005;79(6):1991-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.12.054

38. Tseng C.N., Karlöf E., Chang Y.T., Lengquist M., Rotzius P., Berggren P.O., Hedin U., Eriksson E.E. Contribution of endothelial injury and inflammation in early phase to vein graft failure: the causal factors impact on the development of intimal hyperplasia in murine models. PLoS One. 2014;9(6):e98904. DOI: 10.1371/journal.pone.0098904

39. Mauro M.S., Finocchiaro S., Calderone D., Rochira C., Agnello F., Scalia L., Capodanno D. Antithrombotic strategies for preventing graft failure in coronary artery bypass graft. J Thromb Thrombolysis. 2024;57(4):547-557. DOI: 10.1007/s11239-023-02940-5

40. Tuzcu E.M., Hobbs R.E., Rincon G., Bott-Silverman C., De Franco A.C., Robinson K., McCarthy P.M., Stewart R.W., Guyer S., Nissen S.E. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. Circulation. 1995;91(6):1706-13. DOI: 10.1161/01.cir.91.6.1706

41. Sandner S., Florian A., Ruel M. Coronary artery bypass grafting in acute coronary syndromes: modern indications and approaches. Curr Opin Cardiol. 2024;39(6):485-490. DOI: 10.1097/HCO.0000000000001172

42. Головина Т.С., Неверова Ю.Н., Тарасов Р.С. Аортокоронарное шунтирование в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: современная доказательная база и не решенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):4259. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4259

43. Elbadawi A., Elzeneini M., Elgendy I.Y., Megaly M., Omer M., Jimenez E., Ghanta R.K., Brilakis E.S., Jneid H. Coronary artery bypass grafting after acute ST-elevation myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165(2):672-683.e10. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.081

44. Lang Q., Qin C., Meng W. Appropriate Timing of Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Acute Myocardial Infarction Patients: A Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:794925. DOI: 10.3389/fcvm.2022.794925

45. Kim H.H., Lee M., Yoo K.J. Optimal Revascularization Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction. Clin Cardiol. 2024;47(8):e24325. DOI: 10.1002/clc.24325

46. Huckaby L.V., Sultan I., Mulukutla S., Kliner D., Gleason T.G., Wang Y., Thoma F., Kilic A. Revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in multivessel coronary disease. J Card Surg. 2020;35(6):1195-1201. DOI: 10.1111/jocs.14539

47. Choi K.H., Song Y.B., Jeong D.S., Jang Y.H., Hong D., Lee S.Y., Youn T., Bak M., Min K.M., Lee J.M., Park T.K., Yang J.H., Hahn J.Y., Choi J.H., Choi S.H., Chung S.R., Cho Y.H., Sung K., Kim W.S., Gwon H.C., Lee Y.T. Differential effects of dual antiplatelet therapy in patients presented with acute coronary syndrome vs. stable ischaemic heart disease after coronary artery bypass grafting. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(6):517-526. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa080

48. Sandner S., Redfors B., Gaudino M. Antiplatelet therapy around CABG: the latest evidence. Curr Opin Cardiol. 2023;38(6):484-489. DOI: 10.1097/HCO.0000000000001078

49. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S. Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3):e4-e17. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001039

50. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

51. Kraler S., Libby P., Evans P.C., Akhmedov A., Schmiady M.O., Reinehr M., Camici G.G., Lüscher T.F. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316256

52. Dimitrova K.R., Hoffman D.M., Geller C.M., Dincheva G., Ko W., Tranbaugh R.F. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. Ann Thorac Surg. 2012;94(2):475-481. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.035

53. Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С., Григорьев Е.В., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Коронаропротективный эффект внутренней грудной артерии в отдалённом послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(1): 80-92. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-1-80-92

54. Ostrowski S.R., Pedersen S.H., Jensen J.S., Mogelvang R., Johansson P.I. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. Crit Care. 2013;17(1):R32. DOI: 10.1186/cc12532

55. Mutin M., Canavy I., Blann A., Bory M., Sampol J., Dignat-George F. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. Blood. 1999;93(9):2951-8

56. Schömig A. Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. Circulation. 1990 Sep;82(3 Suppl):II13-22

57. Basu C., Cannon P.L., Awgulewitsch C.P., Galindo C.L., Gamazon E.R., Hatzopoulos A.K. Transcriptome analysis of cardiac endothelial cells after myocardial infarction reveals temporal changes and long-term deficits. Sci Rep. 2024;14(1):9991. DOI: 10.1038/s41598-024-59155-8

58. Xenogiannis I., Zenati M., Bhatt D.L., Rao S.V., Rodés-Cabau J., Goldman S., Shunk K.A., Mavromatis K., Banerjee S., Alaswad K., Nikolakopoulos I., Vemmou E., Karacsonyi J., Alexopoulos D., Burke M.N., Bapat V.N., Brilakis E.S. Saphenous Vein Graft Failure: From Pathophysiology to Prevention and Treatment Strategies. Circulation. 2021;144(9):728-745. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163

59. He G.W. Arterial grafts: clinical classification and pharmacological management. Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(4):507-18. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.12

60. Sugiyama K., Matsuyama K. Has the surgeon's nightmare of graft spasm been solved? J Thorac Dis. 2024;16(7):4832-4835. DOI: 10.21037/jtd-24-185

61. Vyas V., Khan A., Singh A. Intractable Left Internal Mammary Artery Spasm After Coronary Artery Bypass Grafting. Cureus. 2020;12(2):e7045. DOI: 10.7759/cureus.7045

62. Mangana C., Lorigo M., Cairrao E. Implications of Endothelial Cell-Mediated Dysfunctions in Vasomotor Tone Regulation. Biologics. 2021;1(2):231-251. DOI: 10.3390/biologics1020015

63. Beyhoff N., Lohr D., Thiele A., Foryst-Ludwig A., Klopfleisch R., Schreiber L.M., Kintscher U. Myocardial Infarction After High-Dose Catecholamine Application-A Case Report From an Experimental Imaging Study. Front Cardiovasc Med. 2020;7:580296. DOI: 10.3389/fcvm.2020.580296

64. Fan X., Yang G., Yang Z., Uhlig S., Sattler K., Bieback K., Hamdani N., El-Battrawy I., Duerschmied D., Zhou X., Akin I. Catecholamine induces endothelial dysfunction via Angiotensin II and intermediate conductance calcium activated potassium channel. Biomed Pharmacother. 2024;177:116928. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116928

Для цитирования: *Фролов А.В. Морфофункциональная система кондуит-артерия при остром коронарном синдроме. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 123-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-123-134*

To cite: *Frolov A.V. Morphofunctional system conduit-artery in acute coronary syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 123-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-123-134*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-135-155

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

В.Е. Маркова[1], Д.К. Шишкова[1], А.В. Фролов[1], А.Б. Малашичева[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Тихорецкий проспект, 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194064

Основные положения

• Приобретение и поддержание тканеспецифичности ЭК зависит от биомеханических воздействий, биохимических параметров циркулирующей крови, молекулярных сигналов от других клеточных популяций и от компонентов внеклеточного матрикса, а также от патологических процессов в окружающих тканях.

• В силу широкого спектра возможной специализации эндотелиальные клетки капилляров обладают наиболее выраженной гетерогенностью и имеют наибольший потенциал молекулярной пластичности.

• Гетерогенность различных типов эндотелиальных клеток *in vivo* очевидна, однако молекулярная гетерогенность эндотелиальных клеток артерий, вен и сосудов микроциркуляторного русла *in vitro* и ее патофизиологическая значимость остаются неясными.

Резюме

В данном обзоре анализируется молекулярная гетерогенность эндотелиальных клеток (ЭК) различных направлений дифференцировки и различной анатомической локализации и рассматривается ее патогенетическая значимость. Последние исследования с использованием секвенирования одиночных клеток продемонстрировали выраженную молекулярную гетерогенность ЭК в физиологических и патологических условиях функционирования организма, при этом молекулярная гетерогенность ЭК различных направлений дифференцировки ниже таковой в различных органах, а гетерогенность ЭК кровеносных сосудов выше, чем лимфатических. Приобретение и поддержание тканеспецифичности ЭК зависит от нескольких основных факторов: 1) характерного для того или иного органа биомеханического воздействия (параметров напряжения сдвига, циклического растяжения сосудов и плотности внеклеточного матрикса); 2) биохимических параметров циркулирующей крови (газового состава и концентрации различных молекул); 3) юкстакринных и паракринных молекулярных сигналов от других клеточных популяций в составе органа и от компонентов внеклеточного матрикса; 4) патологических процессов внутри самого органа (в особенности воспаления, гипоксии или фиброза). В силу широкого спектра возможной специализации, оптимальной для нужд того или иного органа, именно ЭК капилляров обладают наиболее выраженной гетерогенностью и имеют наибольший потенциал молекулярной пластичности. В то время как ЭК капилляров не имеют общих маркеров, менее пластичные ЭК вен и ЭК артерий имеют относительно специфичные маркеры дифференцировки в эмбриональном периоде (транскрипционный фактор COUP-TFII и рецептор B-типа к эфрину 4 (EPHB4) в ЭК вен; транскрипционные факторы сигнального пути Notch HEY1, HEY2 и HES1, белки щелевых межклеточных контактов GJA4 и GJA5, семафорин 3G (SEMA3G) и эфрин B2 (EFNB2) в ЭК артерий). Вопрос о наличии и степени выраженности молекулярной гетерогенности различных типов ЭК in vitro, а также ее патофизиологической значимости в отсутствие характерных для организма биофизических и биохимических факторов остается открытым.

Ключевые слова Эндотелиальные клетки • Артерии • Вены • Капилляры • Сосуды микроциркуляторного русла • Гетерогенность эндотелия • Молекулярная пластичность

Поступила в редакцию: *11.07.2025;* ***поступила после доработки:*** *30.07.2025;* ***принята к печати:*** *08.08.2025*

Для корреспонденции: *Виктория Евгеньевна Маркова, marvika97@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Victoria E. Markova, marvika97@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL HETEROGENEITY

V.E. Markova[1], D.K. Shishkova[1], A.V. Frolov[1], A.B. Malashicheva[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, 4, Tikhoretsky Ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 194064

Highlights

• Acquisition and maintenance of organ-specific endothelial signatures depend on the flow- and matrix-derived biophysical stimuli, juxtracrine, paracrine and endocrine biochemical cues, and comorbid conditions.

• Being tailored to the organ-specific needs, capillary endothelial cells have significant heterogeneity and high molecular plasticity.

• Whilst endothelial heterogeneity in vivo is evident, molecular heterogeneity of arterial, venous, and microvascular endothelial cells in vitro and its pathophysiological significance still remain unclear.

Abstract

In this review, we consider molecular and pathophysiological heterogeneity of distinct endothelial cell (EC) lineages and organ-specific ECs. Recent single-cell sequencing studies showed a significant endothelial heterogeneity at physiological and pathological conditions and found that molecular heterogeneity of arterial, venous, and microvascular ECs is lower than in ECs of different organs, also showing higher heterogeneity of vascular as compared with lymphatic ECs. Acquisition and maintenance of organ-specific endothelial signatures depend on organ-specific biophysical setup (i.e., shear stress, cyclic loading, and extracellular matrix stiffness); 3) biochemical profile of circulating blood (including blood gas composition and molecular profile); 3) juxtacrine and paracrine molecular signals from adjacent cell populations and surrounding extracellular matrix; 4) concomitant pathological conditions within the organ such as inflammation, hypoxia, and fibrosis. Because of tailoring to the organ-specific needs, capillary endothelial cells have significant heterogeneity and molecular plasticity, exhibiting the highest adaptation potential in comparison with arterial and venous ECs. Whilst capillary ECs lack common molecular signatures, arterial and venous ECs have specific markers in the embryonic state (COUP-TFII transcription factor and ephrin type-B receptor 4 (EPHB4) in venous ECs; HEY1, HEY2, and HES1 transcription factors, gap junction proteins GJA4 и GJA5, semaphorin 3G, and ephrin B2 (EFNB2) in arterial ECs). Nevertheless, molecular heterogeneity of distinct EC specifications in vitro and its pathophysiological significance in the absence of confounding biophysical and biochemical factors remains obscure.

Keywords Endothelial cells • Arteries • Veins • Capillaries • Microvessels • Endothelial heterogeneity • Molecular plasticity

Received: *11.07.2025;* ***received in revised form:*** *30.07.2025;* ***accepted:*** *08.08.2025*

Список сокращений

ЭК – эндотелиальные клетки

Функции ЭК и патологические последствия нарушений эндотелиального гомеостаза

ЭК формируют внутреннюю выстилку кровеносных и лимфатических сосудов, обеспечивая их атромбогенность, контролируя их проницаемость для макромолекул и форменных элементов крови, а также регулируя тонус сосудов для поддержания физиологических параметров артериального давления [1–3]. Помимо этого, ЭК играют незаменимую роль в формировании кровеносных сосудов *de novo* (васкулогенезе) и новых кровеносных сосудов из уже имеющихся (ангиогенезе) [1–3]. Воздействие биомеханических (напряжение сдвига, циклическое растяжение) и биохимических (лиганд-рецепторные взаимодействия, колебания газового состава крови) сигналов стимулирует юкстакринное (контакт-зависимое) и паракринное взаимодействие ЭК с гладкими миоцитами артерий, вен, артериол и венул, а также с перицитами капилляров, способствуя поддержанию сосудистого гомеостаза [1–3]. Вследствие большого количества ЭК в организме человека (по различным оценкам, от 1 до 60 триллионов), их высокой секреторной активности и их непосредственного контакта с кровотоком ЭК

играют одну из главных ролей в нормальной и патологической физиологии системы кровообращения [1–3]. Выделяемый ЭК в местный и системный кровоток широкий спектр ангиокринных молекул непосредственно влияет на сократительную способность гладких миоцитов, а также на функционирование других органов [1–3].

Дисфункция ЭК является пусковым фактором развития атеросклероза (способствуя повышению проницаемости эндотелиального монослоя для липидов и иммунных клеток) [4], основной причиной развития микро- и макроангиопатии при сахарном диабете [4] и хронической болезни почек (в результате потери атромбогенности в сочетании с провоспалительной активацией) [5], а также вносит существенный вклад в развитие хронического низкоинтенсивного системного стерильного воспаления при патологическом старении (несоответствии биологического возраста хронологическому) [6], вследствие избыточного выделения провоспалительных цитокинов [7]. В настоящее время дисфункцию ЭК рассматривают как один из ведущих этиологических факторов патологических процессов, в конечном счете приводящих к развитию наиболее распространенных болезней системы кровообращения – артериальной гипертензии [4], в том числе легочной [8], ишемической болезни сердца [4], ишемической кардиомиопатии [4], хронической сердечной недостаточности [4], хронической ишемии головного мозга [4], заболеваний периферических артерий [9], тромбоза глубоких вен [10] и стеноза аортального клапана сердца [11]. В качестве показательного примера патофизиологической и клинической важности дисфункции ЭК также можно привести тромботические последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой поражающим ЭК вирусом SARS-CoV-2 [12]. При этом устойчивость ЭК к развитию дисфункции рассматривают как один из ключевых факторов, необходимых для поддержания гомеостаза кровеносных сосудов [13]. Различия биомеханических и биохимических условий функционирования ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла, накапливающиеся по мере старения организма нарушения гомеостаза различных сосудистых бассейнов и способствующие развитию дисфункции эндотелия коморбидные состояния естественным образом приводят к молекулярной гетерогенности ЭК.

Понятие о молекулярной гетерогенности ЭК и ее патофизиологическая значимость

Гетерогенность является неотъемлемой чертой живых систем на всех уровнях организации – от различных видов при макроэволюции до генетических различий, расположенных друг рядом с другом клеток, принадлежащих к одной популяции [1–3]. Хотя биоразнообразие в целом как феномен является необходимым для выживания организмов и для их приспособления к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды, функциональная значимость структурной гетерогенности зачастую остается неясной. Подходы к изучению молекулярной гетерогенности клеточных популяций *in vivo* и *in vitro* включают в себя исследование эпигенома, генома, транскриптома, протеома и метаболома при помощи различных высокопроизводительных методов (полнотранскриптомное секвенирование, жидкостная и газовая хромато-масс-спектрометрия). При этом молекулярная гетерогенность на одном из указанных уровней регуляции не обязательно отражает функциональную гетерогенность на другом – к примеру, гетерогенность на уровне транскриптома не обязательно влечет за собой аналогичные изменения белковой экспрессии. Изначально несколько абстрактное, понятие гетерогенности может быть упорядочено в виде качественных и количественных различий экспрессии генов и белков внутри молекулярных категорий, отражающих развитие тех или иных биологических (в том числе физиологических или патофизиологических) процессов [1–3].

В процессе эволюции ЭК впервые появляются у хордовых животных (надкласса круглоротых – миног и миксин) [14]. Уже на данной эволюционной ступени отмечается молекулярная гетерогенность, различный профиль гликозилирования поверхностных рецепторов и различная лектин-связывающая способность ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров [14]. Дальнейшая эволюция хордовых потребовала более выраженной специализации ЭК, и уже у класса пресмыкающихся (аллигаторов и черепах) отмечается внутриорганная гетерогенность ЭК аэроцитарного подтипа и канонических ЭК капилляров альвеол [15]. Несмотря на схожесть основных характеристик, *in vivo* ЭК обладают значительной структурной и молекулярной гетерогенностью вследствие различий напряжений сдвига и циклического растяжения в артериях, артериолах, капиллярах, венулах, венах и лимфатических сосудах [16]. Вариабельность данных параметров обеспечивает молекулярную гетерогенность ЭК даже внутри различных сегментов одного и того же сосуда (к примеру, в дуге аорты, нисходящей аорте и в области бифуркации аорты); считается, что даже находящиеся друг рядом с другом ЭК могут обладать существенными различиями [1–3]. Еще большей гетерогенностью обладают дисфункциональные ЭК, которые могут иметь целый ряд патологических фенотипов: с повышенной или пониженной способностью к ангиогенезу, синтезу вазодилататоров, провоспалительных цитокинов, белков внеклеточного матрикса (ВКМ), в том числе, базальной мембраны (БМ) и компонентов гликокаликса [4].

Внедрение в научно-исследовательскую практику технологий секвенирования одиночных клеток (single-cell RNA sequencing) позволило принципиально повысить разрешение исследований молекулярной гетерогенности ЭК (позволяя анализировать даже различия транскриптомов соседних ЭК) [16], однако вместе с этим данная технология обладает лишь ограниченными возможностями для анализа патологических последствий этого феномена. Изучение патофизиологической значимости молекулярной гетерогенности ЭК является одним из актуальных вопросов фундаментальной кардиологии, требуя сочетания моделирования патологических (в частности, коморбидных) состояний с биоинформатическим анализом полнотранскриптомных и протеомных данных. При этом для такого моделирования могут быть использованы как культуры ЭК различных направлений дифференцировки (ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла), так и ЭК сосудов с различной склонностью к развитию патологических состояний (к примеру, ЭК атерочувствительных коронарных или сонных артерий и ЭК атерорезистентной внутренней грудной артерии). Влияние молекулярной гетерогенности ЭК на патологические процессы может быть оценено по выраженности экспрессии генов или белков патофизиологически значимых молекулярных категорий (в частности, по количеству молекул, относящихся к тем или иным категориям, в составе перечня из определенного количества наиболее экспрессируемых молекул). Так как юкстакринное, паракринное и системное влияние дисфункциональных ЭК в значительной степени обусловлено их патологической активацией и выделяемыми в микроокружение и системный кровоток провоспалительными молекулами, также представляется целесообразным определение различий профилей цитокинов, выделяемых ЭК клапанов сердца, ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла. При этом следует отметить необходимость сопоставления данных, полученных при анализе генной экспрессии и при полуколичественном или количественном измерении собственно цитокинов в культуральной среде. Потенциальную патофизиологическую значимость гетерогенности дисфункциональных ЭК подчеркивают данные о возможности управления фенотипом иных клеточных популяций, составляющих элементы системы кровообращения – гладких миоцитов, фибробластов, клапанных интерстициальных клеток или адипоцитов [17], а также форменных элементов крови [18] при помощи выделяемых ЭК молекул (к примеру, провоспалительных цитокинов или стимулов различных направлений дифференцировки). Сокультивирование указанных клеточных популяций непосредственно с ЭК или с кондиционированной средой от ЭК способно изменять их фенотип с физиологического на патологический или в обратную сторону [17], что может быть использовано не только в патологической физиологии [19], но и в регенеративной медицине [7], а также в экспериментальной медицине, в том числе фармакологии [20]. Концепция использования эндотелиального секретома (совокупности выделяемых ЭК молекул) и феномена гетерогенности ЭК в тканевой инженерии и экспериментальной терапии при моделировании патологических состояний в настоящее время находится в состоянии развития.

Фенотипирование и характеризация выделяемых из биологических тканей ЭК (в особенности ЭК взрослых пациентов с сочетанием нескольких патологических состояний) требует детального анализа закономерностей пан-эндотелиальной дифференцировки, а также дифференцировки ЭК в клапанном, артериальном, венозном и микрососудистом направлениях, включая рассмотрение патологических последствий ее нарушения. Определение специфичных молекулярных признаков ЭК клапанов сердца, ЭК артерий, ЭК вен и ЭК микроциркуляторного русла является обязательным условием для моделирования воздействия повреждающих факторов и для последующего анализа вклада молекулярной гетерогенности ЭК в развитие дисфункции эндотелия.

Общие закономерности дифференцировки ЭК

Все ЭК имеют мезодермальное происхождение и независимо от направления своей дифференцировки с самого начала эмбрионального развития экспрессируют набор общих (пан-эндотелиальных) маркеров: белок межклеточных контактов VE-кадгерин (кодируемый геном *CDH5*), рецепторы к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, кодируемый геном *FLT1* и VEGFR2, кодируемый геном *KDR*), тирозинкиназные рецепторы TIE1 (кодируемый одноименным геном) и TIE2 (кодируемый геном *TEK*) и транскрипционные факторы FLI1 и ERG (также кодируемые одноименными генами) [21]. На ранней стадии эмбрионального развития (между E7.5 и E8.5 на модели эмбриона мыши) дифференцировка ЭК мыши индуцируется транскрипционным фактором ETV2 (принадлежащему к семейству ETS) по сигнальному пути циклического аденозинмонофосфата и протеинкиназы А [22]. Приблизительно на середине эмбрионального периода экспрессия ETV2 прекращается, и управление поддержанием и развитием эндотелиального фенотипа переходит под контроль конститутивно экспрессируемых пан-эндотелиальных транскрипционных факторов ERG и FLI1 (ERGB), которые также кодируются одноименными генами и принадлежат к семейству транскрипционных факторов ETS [21]. Делеция гена *Fli1* или *Erg* на стадии эмбрионального развития мыши является летальной [21]. Эндотелийспецифическая делеция

гена *Erg* у взрослых мышей не приводит к их гибели, однако приводит к нарушениям коагуляции – причем как к спонтанным тромбозам, так и к кровотечениям – а также к провоспалительной активации эндотелия, в то время как делеция *Fli1* в ЭК не приводит к развитию патологического фенотипа [23]. Сочетанная экспрессия генов *Erg* и *Fli1* у взрослых мышей и в ЭК человека необходима для экспрессии ряда других эндотелиальных транскрипционных факторов (*SOX17*, *TAL1*, *GATA2*, *HOPX*, *FOXC2*, *MEF2C* и *SOX7*) [21]. Таким образом, правомерно говорить о принципиальной важности транскрипционного фактора ETV2 для эмбрионального развития ЭК и о важности транскрипционных факторов ERG и FLI1 для функционирования ЭК во взрослом возрасте. Знания о транскрипционной регуляции ЭК (запуск экспрессии транскрипционного фактора ETV2 с последующей индукцией экспрессии транскрипционных факторов ERG и FLI1) используются для репрограммирования других клеточных популяций (в том числе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток) в эндотелиальном направлении дифференцировки [21]. Выполнение различных эндотелиальных транскрипционных программ (то есть экспрессия ключевых для функционирования ЭК наборов генов) требует сочетанного функционирования пан-эндотелиальных транскрипционных факторов ERG и FLI1 и транскрипционных факторов, специфичных для различных подтипов ЭК [24]. Далее следует рассмотреть особенности дифференцировки и фенотипа ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров.

Дифференцировка ЭК артерий и ЭК вен

Независимо от того, идет ли речь о формировании кровеносных сосудов *de novo* или о ветвлении новых кровеносных сосудов из уже имеющихся, дифференцировка ЭК артерий контролируется через сигнальный путь Notch посредством соответствующих транскрипционных факторов HEY1, HEY2 и HES1 (кодируемых одноименными генами), дифференцировка ЭК вен – через транскрипционный фактор COUP-TFII (кодируемый геном *NR2F2*), лимфатическая – через транскрипционный фактор PROX1 (также кодируемый одноименным геном) [25]. VEGF активирует ангиогенез, в то время как активация сигнального пути Notch замедляет формирование новых сосудов [26]. При этом роль данных сигнальных путей не ограничивается дифференцировкой в артериальном или венозном направлении, также подразумевая прямое влияние на клеточный цикл и метаболизм [27]. В процессе формирования новых кровеносных сосудов поток крови запускает инициируемый напряжением сдвига сигнальный путь Notch и синтез белка щелевых межклеточных контактов коннексина-37 (кодируемого геном *GJA4*) [27], что в совокупности индуцирует экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы CDKN1B (кодируемой одноименным геном), останавливающей клеточный цикл и активирующей экспрессию генов артериального направления дифференцировки [27]. Аналогичная связь замедления пролиферации и артериального направления дифференцировки ЭК наблюдается при развитии сердца, причем в этом случае для ее запуска в одиночных ЭК даже не требуется воздействия пульсирующего потока [28]. Эксперименты по отслеживанию дальнейшей дифференцировки указанных ЭК выявили формирование ими коронарных артерий [28]. Активация сигнального пути Notch ускоряла процесс дифференцировки ЭК в артериальном направлении, а гиперэкспрессия транскрипционного фактора COUP-TFII блокировала его [28]. ЭК на поздней стадии G1-фазы клеточного цикла являются более чувствительными к стимуляции трансформирующим фактором роста β1 (TGF-β1), что выражается в более быстрой экспрессии артериоспецифичных генов в сравнении с клетками на ранней стадии G1-фазы в аналогичных условиях [29]. Исследования на карповых рыбах *Danio rerio* выявили активацию сигнального пути Notch на конце формирующегося кровеносного сосуда (то есть в «кончиковых ЭК», tip cells) и реципрокное повышение экспрессии хемокинового рецептора cxcr4a в следующих за «кончиковыми клетками» ЭК (stalk cells), что приводило к их присоединению к близлежащим артериолам и артериям [29]. Аналогичные молекулярные взаимодействия наблюдали в сетчатке мышей, где также наблюдали повышение экспрессии сигнального пути Notch, рецептора Cxcr4 и ускоренную миграцию ЭК при формировании сосудов артериального русла [30]. Данные секвенирования одиночных клеток также продемонстрировали сходство транскрипционных профилей «кончиковых» ЭК с артериальным направлением дифференцировки и профилем генной экспрессии ЭК артерий, поддерживая гипотезу о происхождении последних [32]. Помимо сигнального пути Notch, остановка клеточного цикла и запуск артериальной транскрипционной программы в «кончиковых ЭК» сетчатки мышей и сплетениях коронарных сосудов также запускается при помощи сигнального пути VEGF-ERK (митоген-активируемой протеинкиназы) [30, 31]. Наиболее высокая экспрессия VEGF на стадии эмбрионального развития сетчатки и миокарда была выявлена именно в формирующихся артериях [31]. Искусственная индукция гиперэкспрессии VEGFR2 или Notch в отдельных ЭК останавливала клеточный цикл, замедляла интенсивность внутриклеточного метаболизма (в частности, опосредованного транскрипционным фактором MYC) и ускоряла их дифференцировку в артериальном направлении [28, 31]. В совокупности данные работы убедительно показывают

связь артериального направления эндотелиальной дифференцировки с остановкой или замедлением клеточного цикла ЭК в эмбриональном периоде, что соответствует экспериментальным наблюдениям медленной и недолгой пролиферации зрелых ЭК артерий в условиях организма человека (в отличие от условий *in vitro* после их выделения) [26]. Активно пролиферирующие ЭК характеризуются экспрессией генов венозного направления дифференцировки в раннем периоде G1-фазы клеточного цикла, в то время как ЭК с низкой пролиферативной активностью экспрессируют гены, кодирующие специфичные для артерий маркеры [33].

Транскрипционный профиль вен существенно отличается от такого в артериях; большинство данных о венозном направлении дифференцировки получено в результате экспериментов на эмбрионах лабораторных животных на ранних сроках развития [34]. Развитие вен подразумевает активацию фосфоинозитид-3-киназного сигнального пути и экспрессию транскрипционного фактора COUP-TFII [34]. К формированию первых вен эмбриона и у *Danio rerio*, и у лабораторных мышей приводит индукция генной экспрессии по сигнальному пути костных морфогенетических белков BMP/SMAD [34]. Данное открытие было сделано в результате идентификации веноспецифичной энхансерной последовательности гена рецептора B-типа к эфрину *Ephb4* и участков связывания белков SMAD1 и SMAD5, которые также регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку в венозном направлении. Ген *Bmp4* характеризуется достаточно выраженной экспрессией в клетках вокруг ранних вен, также экспрессирующих ген соответствующего рецептора *Bmpr1a* [35]. Делеция генов *Smad4* или *Bmpr1a* в ЭК мышей приводила к потере экспрессии генов *Ephb4* и *Nr2f2* (кодирующего транскрипционный фактор COUP-TFII) и подавляла дифференцировку ЭК в венозном направлении [35]. Анализ участков связывания транскрипционного фактора COUP-TFII с энхансерными последовательностями ДНК показал его экспрессию в областях веноспецифичных энхансеров (большинство из которых располагалось недалеко от активно экспрессируемых генов клеточного цикла) и отсутствие таковой в областях артериоспецифичных энхансерных последовательностей [36]. При изучении развития головного мозга и аорты удалось выявить активно делящиеся ЭК с профилем генной экспрессии, характерным для дифференцировки в венозном направлении, что подтверждает гипотезу об ее связи с ускоренной пролиферацией [32].

Биомеханическое воздействие потока крови естественным образом способствует миграции ЭК в направлении вен, при этом в норме транскрипционная программа и профиль белковой экспрессии ЭК вынуждают их двигаться против направления потока – то есть в направлении артерий [26]. Ингибирование сигнальных путей костных морфогенетических белков (в частности, активинового рецептора), эндоглина или SMAD4 частично блокирует врожденную склонность эндотелиальных клеток мигрировать против направления потока [37]. Такое генетическое или фармакологическое вмешательство приводит к развитию артериовенозных мальформаций, то есть к формированию прямых шунтов между артериями и венами в отсутствие формирования капилляров [38]. Было показано, что гиперэкспрессия эндоглина и белка Dach1 усиливает исходную способность ЭК мигрировать против течения потока (то есть в артериальное, а не в венозное русло), причем искусственное повышение экспрессии белка Dach1 приводит к усилению ангиогенного ветвления в артериальном русле и к повышению количества артериальных ветвей [39]. Потеря рецепторов WNT5A и WNT11 приводила к увеличению поляризации ЭК и их миграции против направления потока [40], что даже вызывало регрессию отдельных сплетений микрососудов внутри сосудистой сети [41]. Вероятно, фармакологическая индукция миграции ЭК в артериальное русло может рассматриваться как один из вероятных способов клеточно-ориентированной терапии ишемической болезни сердца, хронической ишемии головного мозга и заболеваний периферических артерий [39].

К типичным маркерам артериального направления дифференцировки ЭК принято относить транскрипционные факторы сигнального пути Notch (HEY1, HEY2 и HES1), белки щелевых контактов GJA4 и GJA5 (кодируемые одноименными генами), эфрин B2 (кодируемый геном *EFNB2*), семафорин 3G (кодируемый геном *SEMA3G*) и Notch-рецептор 4 (кодируемый геном *NOTCH4*) [42, 15], к типичным маркерам венозного направления дифференцировки ЭК – транскрипционный фактор COUP-TFII (кодируемый геном *NR2F2*), рецептор B-типа к эфрину EPHB4 (кодируемый одноименным геном) атипичный хемокиновый рецептор 1 (кодируемый геном *ACKR1*) и сосудистая молекула клеточной адгезии VCAM1 (кодируемая одноименным геном) [42]. В ЭК артерий особенно выражена экспрессия различных транскрипционных факторов, в ЭК вен и ЭК капилляров – экспрессия генов антиоксидантной защиты и трансэндотелиальных молекулярных транспортеров; это может быть использовано в разработке подходов к направленной доставке лекарственных препаратов и к повышению эффективности их проникновения через гематоэнцефалический барьер [43].

Дифференцировка ЭК капилляров

В сравнении с ЭК артерий и ЭК вен о развитии и регуляции функционирования ЭК капилляров из-

вестно существенно меньше. Исходно ЭК капилляров являются менее дифференцированными, чем ЭК артерий или ЭК вен; степень дифференцировки и транскрипционная программа ЭК капилляров в значительной степени определяется их анатомической локализацией, примером чего являются различия строения капилляров различных органов [44–47]. К примеру, ЭК капилляров головного мозга, формирующие гематоэнцефалический барьер, характеризуются плотными межклеточными контактами для ограничения транспорта молекул из крови, в то время как ЭК капилляров почечных клубочков имеет широкие «окна», называемые фенестрами, для обеспечения фильтрации крови в пространство Боумена-Шумлянского (начальный отдел почечных канальцев) [42]. Несмотря на то, что капилляры составляют абсолютное большинство кровеносных сосудов, единого маркера ЭК капилляров не было выявлено даже при помощи секвенирования одиночных клеток и применения эпигенетических подходов [42]. Такие результаты могут быть связаны с тем, что ЭК внутри одного капилляра располагаются вдоль «артериовенозного градиента», вследствие чего их фенотип и транскрипционная программа изменяются соответствующим образом; данный феномен был впервые выявлен при изучении ЭК капилляров головного мозга и далее подтвержден при исследовании ЭК капилляров сердца [44], а также ЭК капилляров эмбрионов мышей и человека [45–47]. Интересно, что клетки стенки сосудов микроциркуляторного русла не показывают подобной транскрипционной закономерности; к примеру, гладкие миоциты артериол резко сменяются перицитами на границе артериол и капилляров и у мышей, и у человека [48]. Потеря контактов между перицитами и ЭК также ассоциирована с утратой ЭК капиллярного фенотипа и приобретения ими фенотипа, характерного для вен [49].

В то время как ЭК артерий и ЭК вен различных органов морфологически и функционально сходны между собой, эндотелий капилляров отличается значительным разнообразием, что позволяет условно разделить капилляры на три морфологических подтипа: непрерывные, фенестрированные (окончатые) и прерывистые [42]. Капилляры непрерывного подтипа, характерные для головного мозга, сердца и крупных артерий, имеют плотные межэндотелиальные контакты для минимизации проницаемости сосудов и тщательной регуляции водно-солевого обмена между кровью и тканями [42]. Фенестрированные капилляры, имеющие длинные и широкие «окна»-фенестры в плазматической мембране ЭК, наблюдаются в почечных клубочках (где обеспечивают надлежащую фильтрацию крови при образовании первичной мочи в сочетании с регуляцией кислотно-основного, водно-солевого и электролитного обмена), в ворсинках кишечника (способствуя всасыванию питательных веществ) и в поджелудочной железе (обеспечивая метаболизм и выделение гормонов) [42]. Прерывистые капилляры со значительными промежутками между ЭК обеспечивают экстравазацию липопротеиновых и кальципротеиновых частиц, а также миграцию гемопоэтических и иммунных клеток и присутствуют в печени, костном мозге и селезенке [42].

В отличие от ЭК артерий и ЭК вен, ЭК капилляров обладают достаточно большим потенциалом для ремоделирования и адаптации к изменению функционирования различных органов, в том числе в патологических условиях [50, 51]. Это находит свое отражение при различных патологиях: в частности, при кавернозных мальформациях головного мозга наиболее выраженные транскрипционные изменения происходят именно в ЭК капилляров, в то время как ЭК артерий остаются интактными [52]. В особенности изменчив молекулярный профиль ЭК синусоидных капилляров печени, которые постоянно подвергаются воздействию тех или иных факторов метаболического или токсического стресса (в частности, при химической трансформации ксенобиотиков), в том числе в результате транзиторной бактериемии (временного проникновения в кровоток представителей кишечной микрофлоры и ее белков) [53]. Тканеспецифический профиль ЭК также определяется экспрессией различных транскрипционных факторов. К примеру, ЭК почечных клубочков экспрессируют транскрипционные факторы TBX3, GATA5, PBX1 и PRDM1 [54], ЭК синусоидных капилляров печени – транскрипционные факторы GATA4, MEIS2 и c-MAF, рецептор маннозы С-типа (MRC1, MMR), стабилин-1 и стабилин-2 [50, 53], ЭК капилляров миокарда – транскрипционный фактор WT1 [55], а ЭК капилляров альвеол – транскрипционные факторы TBX2, TCF4 и SOX37 [15, 56], при этом ЭК аэроцитарного подтипа экспрессируют карбоангидразу 4 (кодируемую геном *CAR4*), рецептор типа В к эндотелину (кодируемый геном *EDNRB*), а канонические ЭК капилляров альвеол - рецептор к апелину (кодируемый геном *APLNR*) [56]. Развитие ЭК аэроцитарного подтипа в значительной степени зависит от выделения VEGF альвеолоцитами 1 типа [56]. ЭК капилляров головного мозга отличаются высокой экспрессией белка плотных контактов клаудина-5 [57]. Хотя единый маркер капиллярного направления дифференцировки так и не был достоверно идентифицирован, к типичным маркерам ЭК капилляров можно отнести упомянутую выше карбоангидразу 4 (CAR4), белок-регулятор клеточного цикла RGCC (кодируемый одноименным геном), транскрипционный фактор HEY1 (кодируемый одноименным геном) и активируемый протеазами рецептор PAR4 (кодируемый геном *F2RL3*) [57].

Наибольшие различия генной экспрессии наблюдаются между ЭК артерий и ЭК вен; микрокластеризация ЭК артерий, ЭК артериол, ЭК капилляров, ЭК венул и ЭК вен при секвенировании одиночных клеток соответствует различиям биомеханических параметров потока, значений артериального давления и биохимических параметров газового состава циркулирующей крови в этих сосудах [50]. Тем не менее, несмотря на все вышеуказанные различия между ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров, молекулярная гетерогенность эндотелия различных направлений дифференцировки существенно ниже таковой в различных органах, поскольку при секвенировании одиночных клеток ЭК артерий, ЭК вен, ЭК капилляров и ЭК лимфатических сосудов относятся к единому макрокластеру независимо от органа [50].

Дифференцировка и функционирование ЭК различных органов

Общие закономерности органоспецифичности ЭК

Во взрослом организме структурное и фенотипическое разнообразие ЭК между тканями и органами является следствием различия функций, необходимых для поддержания местного гомеостаза [43]. Исследование 11 органов крысы [50] и 12 органов мыши [58] при помощи транскриптомного анализа одиночных клеток привело к созданию атласа молекулярной гетерогенности ЭК в физиологических условиях [50]. К примеру, ЭК печени и селезенки характеризуются более выраженной экспрессией генов сигнальных путей иммуномодуляции и расщепления макромолекул, а ЭК сердца и скелетных мышц – экспрессией генов трансмембранных транспортеров [50]. Экспрессия генов в ЭК различных тканях зависит от различных транскрипционных факторов и связанных с ними генных сетей [50]. В частности, в ЭК печени и селезенки более экспрессированы транскрипционные факторы семейства GATA и активируемые ими гены, в ЭК легких – транскрипционный фактор *Foxf1* и связанные с ним гены, а в ЭК скелетных мышц – сигнальный путь Pparg (рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма) [50].

Принято считать, что ЭК различных органов (сердца, головного мозга, легких, печени и мышц) имеют тканеспецифичные маркеры, хотя их несоответствие между различными исследованиями пока что ограничивает их патофизиологическую ценность. Тем не менее, наличие органоспецифичных подтипов ЭК в целом сомнений не вызывает [50, 58]. Органоспецифичная специализация ЭК кровеносных сосудов более выражена, чем ЭК лимфатических сосудов, которые при секвенировании одиночных клеток формируют единый кластер вне зависимости от анатомического расположения [58]. Гетерогенность ЭК в значительной степени обусловлена различными транскрипционными программами ЭК капилляров, имеющих существенные различия в зависимости от органа, в то время как ЭК артерий и ЭК вен различных органов более схожи между собой [50]. Старение головного мозга также больше влияет на ЭК капилляров, чем на ЭК артерий или ЭК вен [59]. Профили генной экспрессии ЭК органов со специализированными капиллярами (головной мозг, печень, легкие и почки) имеют значительные различия, в то время как физиологические транскрипционные программы ЭК сердца, скелетных мышц, диафрагмы, молочной железы и жировой ткани частично пересекаются [51, 60]. Хотя ЭК различных органов имеют одни и те же сигнальные пути индивидуального развития (включая сигнальные пути метаболизма и цитокинового ответа), экспрессия регулируемых данными путями генов между органами существенно различается [50, 58]. Внутри одного органа ЭК также обладают выраженной молекулярной гетерогенностью: к примеру, внутри коркового и мозгового слоев почки были детектированы 24 различные субпопуляции ЭК [61]; аналогичные результаты были получены при анализе ЭК капилляров различных отделов легкого [15]. Далее будут рассмотрены особенности ЭК сосудов некоторых жизненно важных органов.

Сердце

ЭК коронарных артерий развиваются в результате конвергентной дифференцировки предшественников ЭК из двух различных источников: венозного синуса (ЭК которого в основном формируют сосуды эпикарда) и выстилающего камеры сердца эндокарда (ЭК которого главным образом образуют сосуды межжелудочковой перегородки и миокарда) [31, 62]. При этом формирование новых кровеносных сосудов ЭК венозного синуса управляется по сигнальному пути VEGF-C при участии транскрипционных факторов семейства SMAD, а ЭК эндокарда – по сигнальному пути VEGF-A [35, 62]. В процессе развития сердца ЭК венозного синуса и ЭК эндокарда дифференцируются в ЭК коронарных артерий, вен и капилляров [62]. После рождения желудочки сердца подвергаются быстрому развитию; трабекулярный миокард (не содержащий большого количества сосудов в процессе эмбриогенеза) становится компактным и подвергается активной Notch1-DLL4-зависимой васкуляризации за счет миграции ЭК эндокарда [31], активно экспрессирующих VEGFR3. Кроме того, в эксперименте на взрослых мышах была показана возможность ускорения формирования кровеносных сосудов миокарда за счет индукции гиперэкспрессии генов *VEGFB* и *KDR* (VEGFR2) [63]; реактивация зависимого от ЭК эндокарда ангиогенеза внутри миокарда также осуществлялась путем гиперэкспрессии гена

BMP2. Взрослые ЭК коронарных артерий, однако, теряют «молекулярные отпечатки», характерные для их предшественников (ЭК венозного синуса и ЭК эндокарда эмбриона) [64]. Анализ дифференцировки ЭК сердца мыши и человека и сопутствующего ангиогенеза показал сходство данных процессов у обоих видов [64], что свидетельствует о правомерности использования лабораторных мышей как физиологической и патофизиологической модели васкуляризации сердца.

Легкие

В физиологическом состоянии альвеолы человека окружены плотной сетью капилляров для обеспечения эффективного газообмена. ЭК сосудов микроциркуляторного русла легкого классифицируются на аэроцитарный и общий подтипы, оба из которых морфологически отличаются от ЭК капилляров бронхов [15]. Развитие альвеол в процессе позднего эмбриогенеза сопровождается появлением капилляров, сформированными CAR4-положительными ЭК аэроцитарного подтипа, перемежающихся с капиллярами, выстланными каноническими ЭК [15, 56]. Ген *CAR4 кодирует карбоангидразу 4, катализирующую реакцию обратимой гидратации углекислого газа (CO_2) до бикарбоната (HCO_3^-) и протонов (H^+)*. ЭК аэроцитарного подтипа обладают малой толщиной и большой длиной и анатомически колокализованы с респираторными альвеолоцитами I типа, имеющими неправильную форму, тонкий слой цитоплазмы и относительно небольшое количество органелл [15]. В таких ЭК особенно выражена экспрессия генов клеточной адгезии (в том числе рецептора ЭК для лейкоцитов ICAM1) и *EDNRB (рецептора B-типа к эндотелину)*; сочетание этих анатомических и молекулярных особенностей обусловливает уникальность капиллярных ЭК аэроцитарного подтипа для легких и их специализацию для газообмена и обеспечения миграции лейкоцитов [15, 56]. Напротив, ЭК общего подтипа локализованы в толстых участках легочной стромы, обладают выраженной экспрессией генов сигнальных путей вазореактивности и функционируют как специализированные стволовые клетки или клетки-предшественники, обеспечивающие регенерацию капилляров альвеол в физиологических и патологических условиях [15]. В свою очередь, ЭК бронхов человека характеризуются повышенной экспрессией генов компонентов ВКМ, фенестрации и клеточного цикла в сравнении с ЭК альвеол [65].

Анализ траекторий развития ЭК альвеол при помощи флюоресцентного мечения показал, что в процессе альвеолярного развития и при повреждении легких во взрослом возрасте [15] предшественниками ЭК аэроцитарного подтипа являются классические ЭК, происходящие из легочного ствола [15, 56]. Поскольку делеция гена *Vegf* приводит к снижению количества ЭК аэроцитарного подтипа, но не влияет на классические ЭК легких, можно сделать вывод о необходимости синтеза VEGF альвеолоцитами для надлежащего развития и поддержания аэроцитарного фенотипа [56]. Дифференцировка ЭК аэроцитарного подтипа также является обязательным условием для адекватного формирования легочной ткани, поскольку недостаточное их количество в результате делеции гена *Vegf* у мышей приводит к избыточному увеличению объема альвеол [56]. Все подтипы ЭК, ответственные за формирование капилляров альвеол у мышей (в том числе CAR4-положительные ЭК аэроцитарного подтипа), также наблюдаются и у человека на аналогичных сроках эмбрионального развития [15]. При развитии аденокарциномы легкого или тяжелой формы COVID-19 происходит гибель ЭК аэроцитарного подтипа и формирование промежуточной популяции с сочетанной экспрессией маркеров канонических ЭК альвеол и ЭК аэроцитарного подтипа [15]. При бронхолегочной дисплазии в ЭК аэроцитарного подтипа наблюдается повышенная экспрессия гена *INHBA*, кодирующего α-цепь β-ингибина (компонента сигнального пути TGF-β), а также сопряженный с развитием фиброза эндотелиально-мезенхимальный переход [66]. Именно у пациентов с бронхолегочной дисплазией, а также с хронической обструктивной болезнью легких [67] было показано, что большинство патологических изменений происходит именно в ЭК капилляров, а не в ЭК артерий или ЭК вен (иными словами, именно ЭК капилляров содержат условный «транскрипционный резервуар» эндотелиальной пластичности) [66]. Аналогичные выводы были получены при анализе патологических изменений генной экспрессии в ЭК капилляров головного мозга мышей и пациентов с болезнью Альцгеймера, ответственных за формирование гематоэнцефалического барьера [59].

Почки

Почки характеризуются большим разнообразием ЭК, которые обладают принципиальной значимостью для регуляции артериального давления, фильтрации макромолекул и электролитов, а также противодействия развитию местного воспаления [68]. Данные функции распределены между ЭК различных структур почки: ЭК капилляров почечных клубочков в большей степени выполняют барьерную функцию, в то время как ЭК капилляров почечных канальцев отвечают за абсорбцию и секрецию жидкости и макромолекул [68]. ЭК коркового вещества отличаются высокой экспрессией гена *Igfbp3* (кодирующего один из белков, связывающий инсулиноподобный фактор роста) и *Npr3* (кодирующего один из рецепторов к натрийуретическому пептиду), в то

время как ЭК мозгового вещества имеют высокую экспрессию гена *Igf1* (кодирующего инсулиноподобный фактор роста) и *Cd36* (кодирующий один из тромбоцитарных гликопротеинов). В свою очередь, ЭК почечных клубочков характеризуются повышенной экспрессией гена *Ehd3* (кодирующего один из EH-домен-содержащих белков), *Cyp4b1* (кодирующего цитохром P450 4B1) и *Tspan7* (кодирующего мембранный белок тетраспаннин-7) [61]. При моделировании патологических условий путем острой водной депривации наиболее выраженные транскрипционные изменения отмечаются в ЭК мозгового вещества, где с целью повышения клеточной выживаемости и эффективности концентрации мочи повышается экспрессия генов, ответственных за окислительное фосфорилирование [61]. Индуцированный у мышей нефрит вызывал провоспалительную активацию эндотелия, в отличие от сахарного диабета [69].

Влияние пола и возраста на гетерогенность ЭК

Взрослые самцы и самки мышей имеют значительные различия в профиле генной экспрессии и распределении эндотелия по субпопуляциям в головном мозге, сердце и легких [58]. Одним из наиболее ярких примеров таких гендерных различий является экспрессия гена *Lars2*, кодирующего митохондриальную лейцил-тРНК-синтетазу. При сравнении 3-месячных и 18-месячных мышей также отмечалось выраженное увеличение экспрессии гена *Lars2* у молодых самцов в сравнении с возрастными самцами (у которых наблюдалась повышенная экспрессия генов *S100a8* и *S100a9*) и с самками [70]. Однако в иных органах профиль экспрессии генов ЭК у самцов и самок мышей значимо не отличался.

Значительно более выраженными являются возраст-зависимые изменения эндотелиального фенотипа. Сравнение транскриптомов ЭК сердца 3-месячных и 18-месячных мышей выявило нарушения паракринной регуляции между ЭК и фибробластами сердца (в частности, подавление ангиогенной активности ЭК синтезируемыми фибробластами серпинами, ингибиторами сериновых протеаз), а также молекулярные признаки провоспалительной активации ЭК у возрастных животных [71]. Транскриптомный анализ ЭК головного мозга молодых (2-3 месяца) и возрастных (18–20 месяцев) мышей также выявил активацию провоспалительных генов (*Arhgap5, Pak2, Rdx, Gng5, Cdkn1a, Hnrnpk*), генов компонентов гематоэнцефалического барьера (*Afdn, Ctnna1, Iqgap1, Cgnl1, Nedd4, Ocln*) и генов метаболизма (*Cox6c, Cox7b, Ucp2, Hmgcs2, Pea15a*) в ЭК капилляров возрастных животных [59]. ЭК общего подтипа микрососудов легких возрастных мышей (в отличие от ЭК аэроцитарного подтипа) также имели повышенную экспрессию фактора фон Виллебранда [15]. Более широкий анализ ЭК 5 различных органов возрастных (18-месячных) мышей показал повышенную экспрессию генов иммунного ответа в сравнении с молодыми мышами [72]. В совокупности эти данные позволяют предположить гетерогенность различных популяций ЭК в процессе старения и вклад данного феномена в развитие артериальной гипертензии, атеросклероза и болезни Альцгеймера. Именно вкладу молекулярной гетерогенности ЭК в развитие патологических состояний и будут посвящены последующие разделы анализа современного состояния проблемы.

Вклад гетерогенности ЭК в развитие патологических состояний

Характерной чертой ряда заболеваний является изменение относительного соотношения различных подтипов ЭК. В частности, образцы кожи пациентов с атопическим дерматитом или псориазом содержат повышенное количество и большую долю ЭК посткапиллярных венул [73]. У пациентов с идиопатическим фиброзом легких повышена доля ЭК в околобронхиальной ткани в сравнении с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких или условно здоровыми субъектами, при этом в участках высокой концентрации ЭК наблюдается бронхиолизация (формирование эктопических очагов эпителия малых дыхательных путей в альвеолах) и фиброз [74]. Развитие ишемии миокарда вызывает тенденцию к преобладанию определенных клонов ЭК [75], которые имеют повышенную экспрессию гена мембрансвязанного белка *Plvap*, регулирующего пролиферацию и ангиогенез [75]. Аналогичный процесс наблюдается при регенерации аорты [76] и печени [77] после повреждения, при этом молекулярный профиль ЭК может несколько изменяться – в частности, в крупных сосудах печени наблюдается повышение доли CD157-положительных ЭК [77], а в аорте – ЭК, экспрессирующих прогениторный маркер *Ly6a/Sca1* и транскрипционный фактор *Aft3* [76]. В ЭК цирротической печени также можно выделить специфические популяции, в которых преобладает экспрессия генов компонентов ВКМ и провоспалительных цитокинов [78]. Следует отметить, что с повышением экспрессии генов провоспалительных цитокинов ассоциированы даже относительно легкие изменения, ассоциированные с турбулентным потоком в дуге или бифуркации аорты [79] или развитием атеросклеротических бляшек [80].

Важную роль в обеспечении гетерогенности эндотелия *in vivo* имеет контекст-зависимое воздействие различных провоспалительных стимулов на ЭК. При ламинарном потоке в ЭК наблюдается повышенная экспрессия атеропротективных транскрипционных факторов KLF2 и KLF4, при турбулентном потоке – провоспалительных транс-

крипционных факторов NF-κB, AP1, STAT1 и TEAD1 [81]. Было показано, что введение провоспалительного агента оксазолона в периферические лимфоузлы мышей приводит к повышению экспрессии провоспалительных генов *Sele* и *Cxcl9* в ЭК венул [82]; аналогичная провоспалительная активация была выявлена в ЭК аэроцитарного подтипа легких мышей [66]. При болезни Альцгеймера в ЭК наблюдается повышенная экспрессия генов MHC I класса [83], а при легочной гипертензии – генов MHC II класса [84]. Провоспалительная активация ЭК является типичным явлением в аорте ApoE-нокаутных мышей по причине турбулентного потока, постепенно развивающегося вследствие атеросклероза [79]. Архетипичным и для ЭК, и для воспаления процессом является ангиогенез, активность которого существенно изменяется при различных патологиях. Развитие системного склероза сопровождается снижением экспрессии генов, обеспечивающих формирование капилляров [85], а гипероксия – повышением экспрессии генов, кодирующих анти-ангиогенные молекулы [66]. Напротив, активация про-ангиогенных генов наблюдается при болезни Альцгеймера [83], циррозе печени [86] и отдельных подтипах ЭК капилляров при легочной гипертензии [84]. При этом в цирротической печени данная активация зависела от пораженного сегмента и была ограничена синусоидными ЭК [86]. В большинстве случаев физиологический ангиогенез подразумевает формирование базальной мембраны, которое напрямую зависит от синтеза компонентов ВКМ. Повышение в ЭК экспрессии генов, кодирующих белки ВКМ, наблюдается при циррозе печени [86], злокачественных опухолях (к примеру, раке легкого [87] и раке простаты [81]) и системном склерозе [85].

Еще одним молекулярным источником гетерогенности ЭК является эндотелиально-мезенхимальный переход, который происходит с различной интенсивностью при разных патологических процессах, включая патологии системы кровообращения [88], в частности, кальцинирующий аортальный стеноз [89], атеросклероз в крупных артериях человека [80] и атеросклероз аорты мышей, вызванный турбулентным потоком [79] или сочетанием врожденной гиперлипидемии и богатой липидами диеты у ApoE-нокаутных ($ApoE^{-/-}$) мышей [90]. Активация генов синтеза ВКМ через 7 дней после индуцированного инфаркта миокарда у мышей отражала идущий эндотелиально-мезенхимальный переход, приводя к увеличению доли клеток с переходными формами [91]. При этом в модели постишемической дисметаболической дисфункции эндотелия эндотелиально-мезенхимальный переход был обратимым [91], в отличие от модели атеросклероза – вероятно, вследствие хронического, а не острого воздействия стимула [79, 80, 90].

Потеря тканеспецифичных функций ЭК может приводить к нарушению гомеостаза соответствующих органов, в то время как восстановление органотипических сигналов может ускорить процесс восстановления. Исследования на различных моделях повреждения легких мышей показали, что внутривенное введение ЭК микрососудов легких способствовало регенерации легочной ткани, в то время как введение ЭК синусоидных капилляров печени не вызывало подобного эффекта [92]. Утрату экспрессии тканеспецифичных маркеров ЭК капилляров (к примеру, соответствующих транскрипционных факторов), а также вазомоторных и метаболических сигналов можно наблюдать при длительном культивировании ЭК из различных тканей и органов (к примеру, сердца, печени, легких или почек) [93]. Сходные молекулярные последствия наблюдаются при циррозе печени, который приводит к снижению экспрессии транскрипционных факторов c-Maf и GATA4 и потере ЭК синусоидных капилляров печени тканеспецифичного транскрипционного профиля [53]. Это, в свою очередь, приводит к патологической капилляризации, потере прерывистости и фенестр в ЭК и усугублению печеночной недостаточности [78]. ЭК центральных вен печеночных долек и воротной вены при циррозе печени также теряют характерный фенотип и подвергаются дедифференцировке с приобретением общих веноспецифических маркеров ЭК, подтверждая гипотезу о патологическом влиянии выраженных патологий органов на исходную гетерогенность эндотелия [78]. Сравнительный анализ молекулярных профилей ЭК нормальных и фиброзированных легких не выявил выраженной потери тканеспецифичного фенотипа ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров, однако обнаружил атипичную популяцию расположенных в околобронхиальной ткани ЭК, экспрессирующих маркеры дифференцировки в венозном направлении [74]. Данные наблюдения подтверждают большую чувствительность специализированных ЭК капилляров различных органов к патологическим воздействиям в сравнении с ЭК артерий и ЭК вен.

Влияние микроокружения на гетерогенность ЭК при патологических состояниях

Влияние биомеханических факторов

ЭК обладают достаточно высокой пластичностью, позволяющей им адаптироваться к физиологическим потребностям различных тканей и одновременно обусловливающей наличие молекулярного резервуара гетерогенности. Тканеспецифичные эндотелиальные транскрипционные программы часто регулируются по сигнальному пути Wnt и транскрипционными факторами семейств GATA, HOX и LIM [32]. Из внешних стимулов на гетерогенность ЭК капилляров различных органов наи-

более выраженным влиянием обладает напряжение сдвига, жесткость окружающих тканей и состав органоспецифичного ВКМ [94]. В частности, мягкие ткани печени характеризуются напряжением сдвига величиной 4-6 дин/см^2 и жесткостью ВКМ в 6 кПа, которое способствует увеличению экспрессии CD31 и механосенсорных ионных каналов Piezo1, TRPV2 и TRPV4, а также фенестрации ЭК синусоидных капилляров [94]. Помимо биомеханического воздействия, экспрессия механосенсорных ионных каналов Piezo1, TRPV2 и TRPV4 модулируется монооксидом азота (NO), вазопрессином и апелином [95]. Ткани головного мозга также обладают низкой жесткостью, но высоким напряжением сдвига [96]. Формирование тканеспецифичной проницаемости или плотных межэндотелиальных контактов в значительной степени зависит от уровня экспрессии белка PLVAP, ассоциированного с везикулами плазмалеммы и способствующего фенестрации ЭК, и рецептора к нетрину UNC5B, способствующего формированию плотных контактов [97]. Данные сигнальные пути играют ведущую роль в определении органоспецифичной микрососудистой проницаемости [97]. К примеру, в ЭК капилляров головного мозга с плотными контактами отмечается преобладание экспрессии UNC5B над PLVAP, а в ЭК капилляров желез внутренней секреции с фенестрированным эндотелием наблюдается обратная ситуация [97].

Органоспецифичность ЭК капилляров в значительной степени определяется качественным и количественным составом ВКМ, поскольку выделение ЭК сопровождается быстрой утратой большинства органотипических сигнатур [32]. Культивирование ЭК в условиях потока и их сокультивирование со стромальными клетками того же органа имитирует естественное напряжение сдвига и приводит к частичному восстановлению веноспецифичных признаков [32]. Выделение органоспецифичных ЭК и их сокультивирование в выделенном из других органов ВКМ приводит к приобретению ими признаков ЭК данных органов [32]. К примеру, ЭК из надпочечников приобретают фенестры при культивировании на почечном матриксе [32]. ЭК капилляров головного мозга мыши экспрессируют компонент гематоэнцефалического барьера P-гликопротеин в присутствии матрикса, выделенного из головного мозга, но не легких, почек или печени [32]. В присутствии астроцитов ЭК капилляров головного мозга формируют межклеточные контакты высокой плотности, характерные для гематоэнцефалического барьера [32]. Заселение децеллюляризированного ВКМ печени ЭК пупочной вены человека вызывало экспрессию некоторые специфичных для печени маркеров ЭК (в частности, Lyve1) [98]. На основании вышеуказанного можно предположить, что патологические изменения ВКМ (к примеру, фиброз) способствуют развитию дисфункции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [99]. Сохранение адаптивного потенциала ЭК капилляров является одной из обязательных предпосылок для сохранения гомеостаза различных органов, играя важную роль в обеспечении целостности гематоэнцефалического барьера и водно-солевого обмена в головном мозге, поддержании белкового и ионного баланса в почечных клубочках, всасывании питательных веществ в кишечнике и метаболизме питательных веществ и метаболитов в печени.

Влияние биохимических (юкстакринных и паракринных) факторов

Окружающие ЭК клеточные популяции и сами ЭК обладают реципрокным и контекст-зависимым воздействием друг на друга, а юкстакринные или паракринные взаимодействия паренхиматозных клеток и ЭК играют ключевую роль в приобретении последними тканеспецифичного фенотипа. К примеру, паракринные взаимодействия между опухоль-ассоциированными макрофагами и ЭК приводят к стимуляции ангиогенеза и ускорению метастазирования [X51]. Аналогичный про-ангиогенный эффект, ассоциированный с дестабилизацией фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, наблюдался и при взаимодействии миелоидных клеток и ЭК в рамках сигнального пути PDGF/PDGFRB [80]. Напротив, сокультивирование кондиционированной среды от фибробластов сердца возрастных крыс с ЭК снижало их ангиогенную активность [71]. Субпопуляции ЭК сердца экспрессируют ряд генов, специфичных для кардиомиоцитов, а экспрессия ЭК синусоидных капилляров печени относительно схожа с таковой у близлежащих гепатоцитов [58]. Функциональные последствия данных молекулярных взаимодействий в значительной степени остаются неясными; известно, что экспрессия ЭК капилляров головного мозга в значительной степени зависит от паракринного взаимодействия нижележащих перицитов и изменяется после их гибели, сопровождающей развитие нейродегенеративных заболеваний [49].

Выделяемые ЭК ангиокринные факторы играют важную роль в функционировании (в частности, в пролиферации и метаболизме) окружающих клеток [100]. Выделение лиганда Wnt2 (увеличивающееся по направлении от периферии к центру печеночных долек) [53] и гепатоцитарного фактора роста (HGF) ЭК синусоидных капилляров печени ускоряет ее регенерацию [101]. Выделяемый гепатоцитами стромально-клеточный фактор (SDF-1α/CXCL12) способствует экспрессии способствующих регенерации печени ангиокринных факторов в результате взаимодействия с эндотелиальным рецептором CXCR7 [92], в то время как хронизация

активации рецептора CXCR4 хемокином CXCL12 увеличивает экспрессию профибротических факторов TGF-β и эндотелина-1 [92]. Данный пример показательно иллюстрирует молекулярную пластичность ЭК синусоидных капилляров печени и ее важность для поддержания гомеостаза, репаративных и патологических процессов данного органа. Выделение эпидермального фактора роста, костных морфогенетических белков, лигандов семейства Wnt и MMP-14 ЭК легочной ткани способствует восстановлению альвеол [101], а выделение нейрегулина-1, агрина и лиганда сигнального пути Notch DLL4 ЭК капилляров миокарда ускоряет его регенерацию [101]. Восстановление тканей головного мозга после ишемического повреждения в значительной степени обеспечивается выделяемыми соответствующими ЭК нейротрофином-3 (NT3), нейротрофическим фактором мозга (BDNF), бетацеллюлином (BTC), серпином F1 (SERPINF1/PEDF) и лигандом сигнального пути Notch Jagged1 (JAG1) [101]. Говоря о метаболической гетерогенности эндотелия, также следует отметить то, что транспорт липидов и глюкозы из циркулирующей крови в ткани и органы зависит от молекулярного профиля мембранных транспортеров ЭК капилляров, состав которых существенно различается между различными органами [102]. Метаболизм сердца, печени, поджелудочной железы, скелетных мышц и жировой ткани в большей степени зависит от жирных кислот [103], метаболизм головного мозга – от глюкозы и эффективности ее транспорта [104].

В печени важную роль в регуляции фенотипа ЭК синусоидных капилляров играет костный морфогенетический белок 9 (BMP9), выделяемый звездчатыми клетками (также называемыми клетками Ито), который связывается с соответствующими рецепторами BMPR2 и ACVR1 (активиновым рецептором) на мембране ЭК и индуцирует экспрессию транскрипционных факторов GATA4 и c-Maf [53, 105]. Стимуляция ЭК синусоидных капилляров печени *in vitro* рекомбинантным BMP9 поддерживает формирование фенестр и экспрессию транскрипционного фактора GATA4 [53]. Помимо костных морфогенетических белков, звездчатые клетки и холангиоциты выделяют и ряд других молекул, модулирующих функционирование ЭК синусоидных капилляров: VEGF-B, VEGF-C, TGF-β), матриксные металлопротеиназы, ангиопоэтиноподобные белки (ANGPTL1 и ANGPTL4) и тромбоцитарные факторы роста (PDGF) [105]. В дополнение к VEGF-A и VEGF-B резидентные макрофаги печени (клетки Купфера) продуцируют тромбоспондины и эпирегулин (EREG), также поддерживающие гомеостаз синусоидных ЭК печени. Сокультивирование звездчатых клеток печени и ЭК после их выделения из пораженной циррозом печени ускоряет синтез коллагена звездчатыми клетками [78].

В почках структурно-функциональная (в том числе метаболическая) специализация ЭК поддерживается за счет тщательного регулируемого взаимодействия между факторами роста (VEGF-A и VEGF-B) и соответствующими пан-эндотелиальными рецепторами (VEGFR1 и VEGFR2) [54, 61], а также апелина и соответствующих рецепторов (APLNR) [106]. Подоциты почечных клубочков выделяют большое количество VEGF-A, костных морфогенетических белков, ANGPTL1, ANGPTL4, тромбоспондина и семафоринов, которые в совокупности индуцируют экспрессию транскрипционных факторов TBX3, GATA5, PRDM1 и PBX1 и способствуют формированию фенестр в высокоспециализированных капилляров почечных клубочков [54, 61]. Эпителиальные клетки проксимальных канальцев почек также выделяют VEGF-B, PDGF-C, ANGPTL3 и тромбоспондины, резидентные макрофаги почек – VEGF-B, PDGF-C и TGF-β, а интерстициальные клетки почек – VEGF-B, PDGF-A, MMP2 и MMP14, регулирующие метаболизм и ангиогенные функции околоканальцевых капилляров [51]. В то же время остается неясным, какие качественные и количественные сочетания данных молекул управляют дифференцировкой ЭК почечных капилляров и поддерживают их гетерогенность.

В отношении ЭК микроциркуляторного русла других внутренних органов следует отметить ЭК желез внутренней секреции, продуцирующих гормоны стероидной природы (яичников, яичек, надпочечников и плаценты), которые экспрессируют рецептор к прокинетицину-1 и вследствие этого отвечают на воздействие прокинетицина-1 и VEGF-A [107]. В свою очередь, ЭК головного мозга также характеризуются селективным ответом рецептора FGFR1 на FGF-4, а не на FGF-2 [108], в то время как выделение Wnt7a нейроэпителиальными клетками [109] и лиганда Sonic hedgehog (SHH) астроцитами усиливает экспрессию клаудинов и окклюдинов (белков плотных межэндотелиальных контактов) содействует поддержанию гематоэнцефалического барьера [110]. Выделяемые кардиомиоцитами факторы регулируют синтез агрина и нейрегулина ЭК микроциркуляторного русла миокарда [111], а механическое растяжение легких и содержание кислорода в них – выделение ЭК капилляров альвеол BMP-4 и эпидермального фактора роста, способствующих регенерации легочной ткани [112].

Помимо околососудистых и стромальных клеток, ЭК взаимодействуют с тканеспецифичными резидентными иммунными клетками (в частности, клетками Купфера и альвеолярными макрофагами) и форменными элементами крови (нейтрофилами,

лимфоцитами, моноцитами и тромбоцитами). В физиологических условиях целостный эндотелий препятствует аберрантной инфильтрации тканей циркулирующими иммунными клетками, а также патологической активации комплемента [113]. Инфекции, опухолевый рост и повреждение тканей индуцируют каскад событий, требующих участия тканеспецифичных ЭК сосудов микроциркуляторного русла в обеспечении миграции иммунных клеток в пораженные воспалением органы за счет выделения ими ангиокинов [100]. Ответ ЭК на провоспалительные стимулы также в значительной степени определяется специфичными для каждого органа взаимодействиями: к примеру, ЭК легких при воспалении активно выделяют ангиокринный фактор RSPO3, который индуцирует разрешение воспаления альвеолярными макрофагами [114], а ЭК скелетных мышц секретируют лактат, стимулирующий поляризацию макрофагов и регенеративный ответ при мышечных повреждениях [115]. Взаимодействия между ЭК и резидентными макрофагами также важны в белой жировой ткани, надлежащая васкуляризация которой препятствует развитию ожирения и метаболического синдрома [116]. Ассоциированные с микроциркуляторным руслом жировой ткани макрофаги экспрессируют рецептор маннозы С-типа (MRC1) и транскрипционные факторы MafB и c-Maf, модулируя ангиогенную и фибротическую активность ЭК [116]. Делеция гена *PTEN* в ЭК также вызывает повышение васкуляризации и препятствует развитию ожирения вследствие выделения ангиокринного полиамина, индуцирующего липолиз [117]. Экстравазация иммунных клеток, приводящая к их проникновению в окружающие ткани, главным образом происходит в посткапиллярных венулах [16], однако при развитии воспаления также наблюдается и в капиллярном русле [16]. К примеру, при COVID-19 проницаемыми для иммунных клеток становятся альвеолярные капилляры и посткапиллярные венулы, ЭК которых характеризуется повышенным уровнем межклеточной молекулы клеточной адгезии (ICAM1), Е-селектина и Р-селектина [118]. В печени ЭК синусоидных капилляров даже в физиологическом состоянии экспрессируют большое количество фагоцитарных рецепторов для поглощения липополисахарида и других компонентов бактериальной стенки (не только инфекционных патогенов, но и представителей кишечной микрофлоры, выходящих в кровь при транзиторной бактериемии) [119], однако ЭК воротной вены и кишечника приобретают признаки провоспалительной и протромботической активации лишь при патологических состояниях (к примеру, индуцированной фиброзом портальной гипертензии) [120].

Заключение

Молекулярная гетерогенность ЭК различных направлений дифференцировки существенно ниже таковой в различных органах, при этом гетерогенность ЭК кровеносных сосудов существенно выше, чем лимфатических. Приобретение и поддержание тканеспецифичности ЭК зависит от нескольких основных факторов: 1) характерного для того или иного органа биомеханического воздействия (в частности, параметров напряжения сдвига, циклического растяжения сосудов и плотности внеклеточного матрикса); 2) биохимических параметров циркулирующей крови (газового состава и концентрации различных молекул); 3) юкстакринных и паракринных молекулярных сигналов от других клеточных популяций в составе органа (в том числе мезенхимальных и иммунных) и от компонентов внеклеточного матрикса; 4) патологических процессов внутри самого органа (к примеру, септического или стерильного воспаления, гипоксии или фиброза). В свою очередь, тканеспецифичные ЭК отвечают на вышеуказанные механизмы регуляции изменением качественного и количественного состава выделяемых молекул, в том числе цитокинов и ангиокинов. Нарушения внутриорганного гомеостаза могут приводить к потере тканеспецифичных транскрипционных сигнатур ЭК и к их частичной дедифференцировке до более ранних фенотипов (в частности, общевенозного или общеартериального) и к потере ими способности выполнять специфическую функцию (к примеру, в результате утраты фенестрации). В силу широкого спектра возможной специализации (оптимальной для нужд того или иного органа) именно ЭК капилляров обладают наиболее выраженной гетерогенностью и имеют наибольший потенциал молекулярной пластичности. Вероятно, именно с этим связаны неудачные попытки идентификации молекулярных маркеров, общих для всех ЭК капилляров, в то время как менее пластичные ЭК вен и ЭК артерий имеют относительно специфичные маркеры дифференцировки в эмбриональном периоде (экспрессия транскрипционного фактора COUP-TFII, кодируемого геном *NR2F2*, и рецептора В-типа к эфрину EPHB4 в ЭК вен; экспрессия транскрипционных факторов сигнального пути Notch HEY1, HEY2 и HES1, белков щелевых межклеточных контактов GJA4 и GJA5, семафорина 3G (SEMA3G), а также эфрина B2 (EFNB2) в ЭК артерий). Пан-эндотелиальные маркеры ЭК и специфичные маркеры ЭК различных направлений дифференцировки представлены в *таблице*. Таким образом, правомерно сделать вывод о значительной молекулярной гетерогенности ЭК в физиологических и патологических условиях функционирования организма.

В то время как молекулярная гетерогенность ЭК *in vivo* не вызывает сомнений, вопрос о наличии и степени выраженности безусловной молекулярной гетерогенности различных направлений дифференцировки ЭК *in vitro*, а также ее патофизиологи-

ческой значимости в отсутствие характерных для организма человека биофизических и биохимических факторов остается открытым. Подтверждение или опровержение феномена «истинной» молекулярной гетерогенности ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла и ее патофизиологической значимости при воздействии различных пусковых факторов дисфункции эндотелия позволит определить, есть ли практический или теоретический смысл в оптимизации ряда параметров моделирования патологических процессов, связанных с нарушением функционирования ЭК. В частности, это позволит заключить, есть ли необходимость в подборе конкретного типа ЭК для изучения патологических событий, происходящих в том или ином сосудистом бассейне, а также в поиске специфичных маркеров дисфункции ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла. В контексте активно идущего импортозамещения высокотехнологичной продукции, необходимой для моделирования вышеуказанных патологических процессов, это позволит определить необходимость разработки питательных сред или иных химических реагентов для культивирования эндотелиальных клеток артериального, венозного или микроциркуляторного русла в условиях воздействия повреждающих факторов. Наконец, определение патофизиологической значимости молекулярной гетерогенности ЭК позволит выявить наличие или отсутствие потребности в разработке и тестировании фармакологических вмешательств, направленных на избирательную коррекцию дисфункции эндотелия преимущественно в артериальном, венозном или микрососудистом русле.

Маркеры пан-эндотелиальной дифференцировки и дифференцировки ЭК в артериальном, венозном и капиллярном направлении
Pan-endothelial markers and markers of distinct EC specifications

Пан-эндотелиальные маркеры / Pan-endothelial markers	**Маркеры артериальной дифференцировки ЭК / Arterial endothelial markers**
CD31/PECAM1	HEY2
ESAM	HES1
CD147/BSG	GJA4
CD146/MCAM	GJA5
CD144/CDH5/VE-cadherin	EFNB2
CD105/ENG/endoglin	NOTCH1
CD309/KDR/VEGFR2	NOTCH4
VEGFR1/FLT1	MECOM
TIE1	**Маркеры венозной дифференцировки ЭК / Venous endothelial markers**
EGFL7	NR2F2
vWF	EPHB4
ERG	**Маркеры капиллярной дифференцировки ЭК / Capillary endothelial markers**
FLI1	CAR4
ELK3	RGCC

***Примечание**: ЭК – эндотелиальные клетки.*

Установление значимости феномена молекулярной гетерогенности ЭК для патологической физиологии требует решения ряда научных задач. В первую очередь следует определить основные категории молекул, синтезируемых ЭК артерий и ЭК вен в физиологических и патологических условиях. С учетом важности атеросклероза для развития болезней системы кровообращения при моделировании патогенного действия биохимических факторов необходимо выявить изменения профиля экспрессии категорий молекул, отвечающих за ответ ЭК атерочувствительных артерий (к примеру, коронарной) и ЭК атерорезистентных артерий (к примеру, внутренней грудной) на провоспалительное воздействие и за адаптацию ЭК к патологически измененным условиям. Для определения паракринных последствий воздействия повреждающих факторов, лежащих в основе распространенных коморбидных состояний, требуется изучить качественный и количественный состав белковых молекул, выделяемых ЭК клапанов сердца, ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла в микроокружение. К таким повреждающим факторам можно отнести гликемический стресс, характерный для сахарного диабета; минеральный стресс, сопровождающий прогрессирование хронической болезни почек; генотоксический стресс, испытываемый вследствие неблагоприятной экологической обстановки; повышение концентрации провоспалительных цитокинов, способствующее патологическому старению организма. Принимая во внимание важность воспаления как типового патологического процесса для развития болезней системы кровообращения, следует также определить перечень провоспалительных цитокинов, выделяемых ЭК клапанов сердца пациентов с аортальным стенозом и ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла пациентов с ишемической болезнью сердца при их культивировании после выделения из организма. Наконец, изучение молекулярных инструментов детекции сосудов микроциркуляторного русла (артериол, венул и капилляров) подразумевает анализ представленности маркеров соответствующих направлений дифференцировки в околососудистой жировой ткани экспериментальных животных и пациентов с ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов

В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об от-

сутствии конфликта интересов. А.Б. Малашичева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-65-00039 «Идентификация циркулирующего маркера провоспалительной дисфункции эндотелия в контексте гетерогенности эндотелиальных клеток», https://rscf.ru/project/24-65-00039/.

Информация об авторах

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Малашичева Анна Борисовна, доктор биологических наук заведующая лабораторией регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Author Information Form

Markova Victoria E., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Frolov Alexey V., MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Malashicheva Anna B., DSc, Head of the Department of Regenerative Biomedicine, Laboratory for Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

MVE – 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

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

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

MAB – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

2. Becker LM, Chen SH, Rodor J, de Rooij LPMH, Baker AH, Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

3. Gomez-Salinero JM, Redmond D, Rafii S. Microenvironmental determinants of endothelial cell heterogeneity. Nat Rev Mol Cell Biol. 2025 Jan 28. doi: 10.1038/s41580-024-00825-w. Online ahead of print.

4. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

5. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

6. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-ageing: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020;41(31):2974-2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.

7. Shirinsky VP. Vascular Endothelium at the Molecular Level: From Fundamental Knowledge Toward Medical Implementation. Biomedicines. 2024;13(1):2. doi: 10.3390/biomedicines13010002.

8. Southgate L, Machado RD, Gräf S, Morrell NW. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol. 2020;17(2):85-95. doi: 10.1038/s41569-019-0242-x.

9. Kavurma MM, Bursill C, Stanley CP, Passam F, Cartland SP, Patel S, Loa J, Figtree GA, Golledge J, Aitken S, Robinson DA. Endothelial cell dysfunction: Implications for the pathogenesis of peripheral artery disease. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1054576. doi: 10.3389/fcvm.2022.1054576.

10. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, Jaffer IH, Agnelli G, Baglin T, Mackman N. Venous thrombosis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15006. doi: 10.1038/nrdp.2015.6.

11. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, Bönner F, Zimmer S, Nickenig G, Jansen F. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(4):885-900. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313067.

12. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, Kwan JM, Krause DS, Lee AI, Halene S, Martin KA, Chun HJ, Hwa J. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

13. Gao Y, Galis ZS. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

14. Feng J, Yano K, Monahan-Earley R, Morgan ES, Dvorak AM, Sellke FW, Aird WC. Vascular bed-specific endothelium-dependent vasomomotor relaxation in the hagfish, Myxine glutinosa. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;293(2):R894-900. doi: 10.1152/ajpregu.00080.2007.

15. Gillich A, Zhang F, Farmer CG, Travaglini KJ, Tan SY, Gu M, Zhou B, Feinstein JA, Krasnow MA, Metzger RJ. Capillary cell-type specialization in the alveolus. Nature. 2020;586(7831):785-789. doi: 10.1038/s41586-020-2822-7.

16. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(1):a006429. doi: 10.1101/cshperspect.a006429.

17. Perepletchikova D, Malashicheva A. Communication between endothelial cells and osteoblasts in regulation of bone homeostasis: Notch players. Stem Cell Res Ther. 2025;16(1):56. doi: 10.1186/s13287-025-04176-x.

18. Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N, Antonova O, Docenko J, Ermishkin V, Serebruany V. Effect of Sulodexide on Circulating Blood Cells in Patients with Mild COVID-19. J Clin Med. 2022;11(7):1995. doi: 10.3390/jcm11071995.

19. Chumakova SP, Urazova OI, Shipulin VM, Andreev SL, Denisenko OA, Gladkovskaya MV, Litvinova LS, Bubenchikov MA. Role of Angiopoietic Coronary Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Ischemic Cardiomyopathy. Biomedicines. 2023;11(7):1950. doi: 10.3390/biomedicines11071950.

20. Osipova ED, Semyachkina-Glushkovskaya OV, Morgun AV, Pisareva NV, Malinovskaya NA, Boitsova EB, Pozhilenkova EA, Belova OA, Salmin VV, Taranushenko TE, Noda M, Salmina AB. Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability. Rev Neurosci. 2018;29(5):567-591. doi: 10.1515/revneuro-2017-0092.

21. Gomez-Salinero JM, Itkin T, Houghton S, Badwe C, Lin Y, Kalna V, Dufton N, Peghaire CR, Yokoyama M, Wingo M, Lu TM, Li G, Xiang JZ, Hsu YS, Redmond D, Schreiner R, Birdsey GM, Randi AM, Rafii S. Cooperative ETS Transcription Factors Enforce Adult Endothelial Cell Fate and Cardiovascular Homeostasis. Nat Cardiovasc Res. 2022;1:882-899. doi: 10.1038/s44161-022-00128-3.

22. De Val S, Black BL. Transcriptional control of endothelial cell development. Dev Cell. 2009;16(2):180-95. doi: 10.1016/j.devcel.2009.01.014.

23. Shah AV, Birdsey GM, Randi AM. Regulation of endothelial homeostasis, vascular development and angiogenesis by the transcription factor ERG. Vascul Pharmacol. 2016;86:3-13. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.003.

24. Neal A, Nornes S, Louphrasitthiphol P, Sacilotto N, Preston MD, Fleisinger L, Payne S, De Val S. ETS factors are required but not sufficient for specific patterns of enhancer activity in different endothelial subtypes. Dev Biol. 2021;473:1-14. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.01.002.

25. Kohli V, Schumacher JA, Desai SP, Rehn K, Sumanas S. Arterial and venous progenitors of the major axial vessels originate at distinct locations. Dev Cell. 2013;25(2):196-206. doi: 10.1016/j.devcel.2013.03.017.

26. Red-Horse K, Siekmann AF. Veins and Arteries Build Hierarchical Branching Patterns Differently: Bottom-Up versus Top-Down. Bioessays. 2019;41(3):e1800198. doi: 10.1002/bies.201800198.

27. Fang JS, Coon BG, Gillis N, Chen Z, Qiu J, Chittenden TW, Burt JM, Schwartz MA, Hirschi KK. Shear-induced Notch-Cx37-p27 axis arrests endothelial cell cycle to enable arterial specification. Nat Commun. 2017;8(1):2149. doi: 10.1038/s41467-017-01742-7.

28. Luo W, Garcia-Gonzalez I, Fernández-Chacón M, Casquero-Garcia V, Sanchez-Muñoz MS, Mühleder S, Garcia-Ortega L, Andrade J, Potente M, Benedito R. Arterialization requires the timely suppression of cell growth. Nature. 2021;589(7842):437-441. doi: 10.1038/s41586-020-3018-x.

29. Hasan SS, Tsaryk R, Lange M, Wisniewski L, Moore JC, Lawson ND, Wojciechowska K, Schnittler H, Siekmann AF. Endothelial Notch signalling limits angiogenesis via control of artery formation. Nat Cell Biol. 2017;19(8):928-940. doi: 10.1038/ncb3574.

30. Pitulescu ME, Schmidt I, Giaimo BD, Antoine T, Berkenfeld F, Ferrante F, Park H, Ehling M, Biljes D, Rocha SF, Langen UH, Stehling M, Nagasawa T, Ferrara N, Borggrefe T, Adams RH. Dll4 and Notch signalling couples sprouting angiogenesis and artery formation. Nat Cell Biol. 2017;19(8):915-927. doi: 10.1038/ncb3555.

31. Tian X, Hu T, Zhang H, He L, Huang X, Liu Q, Yu W, He L, Yang Z, Yan Y, Yang X, Zhong TP, Pu WT, Zhou B. Vessel formation. De novo formation of a distinct coronary vascular population in neonatal heart. Science. 2014;345(6192):90-4. doi: 10.1126/science.1251487.

32. Sabbagh MF, Heng JS, Luo C, Castanon RG, Nery JR, Rattner A, Goff LA, Ecker JR, Nathans J. Transcriptional and epigenomic landscapes of CNS and non-CNS vascular endothelial cells. Elife. 2018;7:e36187. doi: 10.7554/eLife.36187.

33. Chavkin NW, Genet G, Poulet M, Jeffery ED, Marziano C, Genet N, Vasavada H, Nelson EA, Acharya BR, Kour A, Aragon J, McDonnell SP, Huba M, Sheynkman GM, Walsh K, Hirschi KK. Endothelial cell cycle state determines propensity for arterial-venous fate. Nat Commun. 2022;13(1):5891. doi: 10.1038/s41467-022-33324-7.

34. You LR, Lin FJ, Lee CT, DeMayo FJ, Tsai MJ, Tsai SY. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. Nature. 2005;435(7038):98-104. doi: 10.1038/nature03511.

35. Payne S, Gunadasa-Rohling M, Neal A, Redpath AN, Patel J, Chouliaras KM, Ratnayaka I, Smart N, De Val S. Regulatory pathways governing murine coronary vessel formation are dysregulated in the injured adult heart. Nat Commun. 2019;10(1):3276. doi: 10.1038/s41467-019-10710-2.

36. Sissaoui S, Yu J, Yan A, Li R, Yukselen O, Kucukural A, Zhu LJ, Lawson ND. Genomic Characterization of Endothelial Enhancers Reveals a Multifunctional Role for NR2F2 in Regulation of Arteriovenous Gene Expression. Circ Res. 2020;126(7):875-888. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316075.

37. Jin Y, Muhl L, Burmakin M, Wang Y, Duchez AC, Betsholtz C, Arthur HM, Jakobsson L. Endoglin prevents vascular malformation by regulating flow-induced cell migration and specification through VEGFR2 signalling. Nat Cell Biol. 2017;19(6):639-652. doi: 10.1038/ncb3534.

38. Deng H, Min E, Baeyens N, Coon BG, Hu R, Zhuang ZW, Chen M, Huang B, Afolabi T, Zarkada G, Acheampong A, McEntee K, Eichmann A, Liu F, Su B, Simons M, Schwartz MA. Activation of Smad2/3 signaling by low fluid shear stress mediates artery inward remodeling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(37):e2105339118. doi: 10.1073/pnas.2105339118.

39. Raftrey B, Williams M, Rios Coronado PE, Fan X, Chang AH, Zhao M, Roth R, Trimm E, Racelis R, D'Amato G, Phansalkar R, Nguyen A, Chai T, Gonzalez KM, Zhang Y, Ang LT, Loh KM, Bernstein D, Red-Horse K. Dach1 Extends Artery Networks and Protects Against Cardiac Injury. Circ Res. 2021;129(7):702-716. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318271.

40. Franco CA, Jones ML, Bernabeu MO, Vion AC, Barbacena P, Fan J, Mathivet T, Fonseca CG, Ragab A, Yamaguchi TP, Coveney PV, Lang RA, Gerhardt H. Non-canonical Wnt signalling modulates the endothelial shear stress flow sensor in vascular remodelling. Elife. 2016;5:e07727. doi: 10.7554/eLife.07727.

41. Franco CA, Jones ML, Bernabeu MO, Geudens I, Mathivet T, Rosa A, Lopes FM, Lima AP, Ragab A, Collins RT, Phng LK, Coveney PV, Gerhardt H. Dynamic endothelial cell rearrangements drive developmental vessel regression. PLoS Biol. 2015;13(4):e1002125. doi: 10.1371/journal.pbio.1002125.

42. Augustin HG, Koh GY. Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. Science. 2017;357(6353):eaal2379. doi: 10.1126/science.aal2379.

43. Aizarani N, Saviano A, Sagar, Mailly L, Durand S, Herman JS, Pessaux P, Baumert TF, Grün D. A human liver cell atlas reveals heterogeneity and epithelial progenitors. Nature. 2019;572(7768):199-204. doi: 10.1038/s41586-019-1373-2.

44. Su T, Stanley G, Sinha R, D'Amato G, Das S, Rhee S, Chang AH, Poduri A, Raftrey B, Dinh TT, Roper WA, Li G, Quinn KE, Caron KM, Wu S, Miquerol L, Butcher EC, Weissman I, Quake S, Red-Horse K. Single-cell analysis of early progenitor cells that build coronary arteries. Nature. 2018;559(7714):356-362. doi: 10.1038/s41586-018-0288-7.

45. Hou S, Li Z, Dong J, Gao Y, Chang Z, Ding X, Li S, Li Y, Zeng Y, Xin Q, Wang B, Ni Y, Ning X, Hu Y, Fan X, Hou Y, Li X, Wen L, Zhou B, Liu B, Tang F, Lan Y. Heterogeneity in endothelial cells and widespread venous arterialization during early vascular development in mammals. Cell Res. 2022;32(4):333-348. doi: 10.1038/s41422-022-00615-z.

46. Garcia FJ, Sun N, Lee H, Godlewski B, Mathys H, Galani K, Zhou B, Jiang X, Ng AP, Mantero J, Tsai LH, Bennett DA, Sahin M, Kellis M, Heiman M. Single-cell dissection of the human brain vasculature. Nature. 2022;603(7903):893-899. doi: 10.1038/s41586-022-04521-7.

47. Winkler EA, Kim CN, Ross JM, Garcia JH, Gil E, Oh I, Chen LQ, Wu D, Catapano JS, Raygor K, Narsinh K, Kim H, Weinsheimer S, Cooke DL, Walcott BP, Lawton MT, Gupta N, Zlokovic BV, Chang EF, Abla AA, Lim DA, Nowakowski TJ. A single-cell atlas of the normal and malformed human brain vasculature. Science. 2022;375(6584):eabi7377. doi: 10.1126/science.abi7377.

48. Yang AC, Vest RT, Kern F, Lee DP, Agam M, Maat CA, Losada PM, Chen MB, Schaum N, Khoury N, Toland A, Calcuttawala K, Shin H, Pálovics R, Shin A, Wang EY, Luo J, Gate D, Schulz-Schaeffer WJ, Chu P, Siegenthaler JA, McNerney MW, Keller A, Wyss-Coray T. A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk. Nature. 2022;603(7903):885-892. doi: 10.1038/s41586-021-04369-3.

49. Mäe MA, He L, Nordling S, Vazquez-Liebanas E, Nahar K, Jung B, Li X, Tan BC, Chin Foo J, Cazenave-Gassiot A, Wenk MR, Zarb Y, Lavina B, Quaggin SE, Jeansson M, Gu C, Silver DL, Vanlandewijck M, Butcher EC, Keller A, Betsholtz C. Single-Cell Analysis of Blood-Brain Barrier Response to Pericyte Loss. Circ Res. 2021;128(4):e46-e62. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317473.

50. Kalucka J, de Rooij LPMH, Goveia J, Rohlenova K, Dumas SJ, Meta E, Conchinha NV, Taverna F, Teuwen LA, Veys K, García-Caballero M, Khan S, Geldhof V, Sokol L, Chen R, Treps L, Borri M, de Zeeuw P, Dubois C, Karakach TK, Falkenberg KD, Parys M, Yin X, Vinckier S, Du Y, Fenton RA, Schoonjans L, Dewerchin M, Eelen G, Thienpont B, Lin L, Bolund L, Li X, Luo Y, Carmeliet P. Single-Cell Transcriptome Atlas of Murine Endothelial Cells. Cell. 2020;180(4):764-779.e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.015.

51. Tabula Sapiens Consortium*; Jones RC, Karkanias J, Krasnow MA, Pisco AO, Quake SR, Salzman J, Yosef N, Bulthaup B, Brown P, Harper W, Hemenez M, Ponnusamy R, Salehi A, Sanagavarapu BA, Spallino E, Aaron KA, Concepcion W, Gardner JM, Kelly B, Neidlinger N, Wang Z, Crasta S, Kolluru S, Morri M, Tan SY, Travaglini KJ, Xu C, Alcántara-Hernández M, Almanzar N, Antony J, Beyersdorf B, Burhan D, Calcuttawala K, Carter MM, Chan CKF, Chang CA, Chang S, Colville A, Culver RN, Cvijović I, D'Amato G, Ezran C, Galdos FX, Gillich A, Goodyer WR, Hang Y, Hayashi A, Houshdaran S, Huang X, Irwin JC, Jang S, Juanico JV, Kershner AM, Kim S, Kiss B, Kong W, Kumar ME, Kuo AH, Li B, Loeb GB, Lu WJ, Mantri S, Markovic M, McAlpine PL, de Morree A, Mrouj K, Mukherjee S, Muser T, Neuhöfer P, Nguyen TD, Perez K, Puluca N, Qi Z, Rao P, Raquer-McKay H, Schaum N, Scott B, Seddighzadeh B, Segal J, Sen S, Sikandar S, Spencer SP, Steffes LC, Subramaniam VR, Swarup A, Swift M, Van Treuren W, Trimm E, Veizades S, Vijayakumar S, Vo KC, Vorperian SK, Wang W, Weinstein HNW, Winkler J, Wu TTH, Xie J, Yung AR, Zhang Y, Detweiler AM, Mekonen H, Neff NF, Sit RV, Tan M, Yan J, Bean GR, Charu V, Forgó E, Martin BA, Ozawa MG. The Tabula Sapiens: A multiple-organ, single-cell transcriptomic atlas of humans. Science. 2022;376(6594):eabl4896. doi: 10.1126/science.abl4896.

52. Orsenigo F, Conze LL, Jauhiainen S, Corada M, Lazzaroni F, Malinverno M, Sundell V, Cunha SI, Brännström J, Globisch MA, Maderna C, Lampugnani MG, Magnusson PU, Dejana E. Mapping endothelial-cell diversity in cerebral cavernous malformations at single-cell resolution. Elife. 2020;9:e61413. doi: 10.7554/eLife.61413.

53. Gómez-Salinero JM, Izzo F, Lin Y, Houghton S, Itkin T, Geng F, Bram Y, Adelson RP, Lu TM, Inghirami G, Xiang JZ, Lis R, Redmond D, Schreiner R, Rabbany SY, Landau DA, Schwartz RE, Rafii S. Specification of fetal liver endothelial progenitors to functional zonated adult sinusoids requires c-Maf induction. Cell Stem Cell. 2022;29(4):593-609.e7. doi: 10.1016/j.stem.2022.03.002.

54. Barry DM, McMillan EA, Kunar B, Lis R, Zhang T, Lu T, Daniel E, Yokoyama M, Gomez-Salinero JM, Sureshbabu A, Cleaver O, Di Lorenzo A, Choi ME, Xiang J, Redmond D, Rabbany SY, Muthukumar T, Rafii S. Molecular determinants of nephron vascular specialization in the kidney. Nat Commun. 2019;10(1):5705. doi: 10.1038/s41467-019-12872-5.

55. Ramiro-Pareta M, Müller-Sánchez C, Portella-Fortuny R, Soler-Botija C, Torres-Cano A, Esteve-Codina A, Bayés-Genís A, Reina M, Soriano FX, Montanez E, Martínez-Estrada OM. Endothelial deletion of Wt1 disrupts coronary angiogenesis and myocardium development. Development. 2023;150(6):dev201147. doi: 10.1242/dev.201147.

56. Vila Ellis L, Cain MP, Hutchison V, Flodby P, Crandall ED, Borok Z, Zhou B, Ostrin EJ, Wythe JD, Chen J. Epithelial Vegfa Specifies a Distinct Endothelial Population in the Mouse Lung. Dev Cell. 2020;52(5):617-630.e6. doi: 10.1016/j.devcel.2020.01.009.

57. He L, Vanlandewijck M, Mäe MA, Andrae J, Ando K, Del Gaudio F, Nahar K, Lebouvier T, Laviña B, Gouveia L, Sun Y, Raschperger E, Segerstolpe Å, Liu J, Gustafsson S, Räsänen M, Zarb Y, Mochizuki N, Keller A, Lendahl U, Betsholtz C. Single-cell RNA sequencing of mouse brain and lung vascular and vessel-associated cell types. Sci Data. 2018;5:180160. doi: 10.1038/sdata.2018.160.

58. Paik DT, Tian L, Williams IM, Rhee S, Zhang H, Liu C, Mishra R, Wu SM, Red-Horse K, Wu JC. Single-Cell RNA Sequencing Unveils Unique Transcriptomic Signatures of Organ-Specific Endothelial Cells. Circulation. 2020;142(19):1848-1862. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041433.

59. Zhao L, Li Z, Vong JSL, Chen X, Lai HM, Yan LYC, Huang J, Sy SKH, Tian X, Huang Y, Chan HYE, So HC, Ng WL, Tang Y, Lin WJ, Mok VCT, Ko H. Pharmacologically reversible zonation-dependent endothelial cell transcriptomic changes with neurodegenerative disease associations in the aged brain. Nat Commun. 2020;11(1):4413. doi: 10.1038/s41467-020-18249-3.

60. Tabula Muris Consortium; Overall coordination; Logistical coordination; Organ collection and processing; Library preparation and sequencing; Computational data analysis; Cell type annotation; Writing group; Supplemental text writing group; Principal investigators. Single-cell transcriptomics of 20 mouse organs

creates a Tabula Muris. Nature. 2018;562(7727):367-372. doi: 10.1038/s41586-018-0590-4.

61. Dumas SJ, Meta E, Borri M, Goveia J, Rohlenova K, Conchinha NV, Falkenberg K, Teuwen LA, de Rooij L, Kalucka J, Chen R, Khan S, Taverna F, Lu W, Parys M, De Legher C, Vinckier S, Karakach TK, Schoonjans L, Lin L, Bolund L, Dewerchin M, Eelen G, Rabelink TJ, Li X, Luo Y, Carmeliet P. Single-Cell RNA Sequencing Reveals Renal Endothelium Heterogeneity and Metabolic Adaptation to Water Deprivation. J Am Soc Nephrol. 2020;31(1):118-138. doi: 10.1681/ASN.2019080832.

62. Chen HI, Sharma B, Akerberg BN, Numi HJ, Kivelä R, Saharinen P, Aghajanian H, McKay AS, Bogard PE, Chang AH, Jacobs AH, Epstein JA, Stankunas K, Alitalo K, Red-Horse K. The sinus venosus contributes to coronary vasculature through VEGFC-stimulated angiogenesis. Development. 2014;141(23):4500-12. doi: 10.1242/dev.113639.

63. Jiang Z, Lu Z, Kou S, Feng T, Wei Y, Gao Z, Deng D, Meng J, Lin CP, Zhou B, Zhang H. Overexpression of Kdr in adult endocardium induces endocardial neovascularization and improves heart function after myocardial infarction. Cell Res. 2021;31(4):485-487. doi: 10.1038/s41422-020-00436-y.

64. Phansalkar R, Krieger J, Zhao M, Kolluru SS, Jones RC, Quake SR, Weissman I, Bernstein D, Winn VD, D'Amato G, Red-Horse K. Coronary blood vessels from distinct origins converge to equivalent states during mouse and human development. Elife. 2021;10:e70246. doi: 10.7554/eLife.70246.

65. Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, Sinha R, Gillich A, Sit RV, Chang S, Conley SD, Mori Y, Seita J, Berry GJ, Shrager JB, Metzger RJ, Kuo CS, Neff N, Weissman IL, Quake SR, Krasnow MA. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. Nature. 2020;587(7835):619-625. doi: 10.1038/s41586-020-2922-4.

66. Hurskainen M, Mižíková I, Cook DP, Andersson N, Cyr-Depauw C, Lesage F, Helle E, Renesme L, Jankov RP, Heikinheimo M, Vanderhyden BC, Thébaud B. Single cell transcriptomic analysis of murine lung development on hyperoxia-induced damage. Nat Commun. 2021;12(1):1565. doi: 10.1038/s41467-021-21865-2.

67. Sauler M, McDonough JE, Adams TS, Kothapalli N, Barnthaler T, Werder RB, Schupp JC, Nouws J, Robertson MJ, Coarfa C, Yang T, Chioccioli M, Omote N, Cosme C Jr, Poli S, Ayaub EA, Chu SG, Jensen KH, Gomez JL, Britto CJ, Raredon MSB, Niklason LE, Wilson AA, Timshel PN, Kaminski N, Rosas IO. Characterization of the COPD alveolar niche using single-cell RNA sequencing. Nat Commun. 2022;13(1):494. doi: 10.1038/s41467-022-28062-9.

68. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtey S, Frimat M, Jarrot PA, Kaplanski G, Le Quintrec M, Pernin V, Rigothier C, Sallée M, Fremeaux-Bacchi V, Guerrot D, Roumenina LT. Endothelium structure and function in kidney health and disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(2):87-108. doi: 10.1038/s41581-018-0098-z.

69. Chung JJ, Goldstein L, Chen YJ, Lee J, Webster JD, Roose-Girma M, Paudyal SC, Modrusan Z, Dey A, Shaw AS. Single-Cell Transcriptome Profiling of the Kidney Glomerulus Identifies Key Cell Types and Reactions to Injury. J Am Soc Nephrol. 2020;31(10):2341-2354. doi: 10.1681/ASN.2020020220.

70. Tabula Muris Consortium. A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse. Nature. 2020;583(7817):590-595. doi: 10.1038/s41586-020-2496-1.

71. Vidal R, Wagner JUG, Braeuning C, Fischer C, Patrick R, Tombor L, Muhly-Reinholz M, John D, Kliem M, Conrad T, Guimarães-Camboa N, Harvey R, Dimmeler S, Sauer S. Transcriptional heterogeneity of fibroblasts is a hallmark of the aging heart. JCI Insight. 2019;4(22):e131092. doi: 10.1172/jci.insight.131092.

72. Huang X, Shen W, Veizades S, Liang G, Sayed N, Nguyen PK. Single-Cell Transcriptional Profiling Reveals Sex and Age Diversity of Gene Expression in Mouse Endothelial Cells. Front Genet. 2021;12:590377. doi: 10.3389/fgene.2021.590377.

73. Reynolds G, Vegh P, Fletcher J, Poyner EFM, Stephenson E, Goh I, Botting RA, Huang N, Olabi B, Dubois A, Dixon D, Green K, Maunder D, Engelbert J, Efremova M, Polański K, Jardine L, Jones C, Ness T, Horsfall D, McGrath J, Carey C, Popescu DM, Webb S, Wang XN, Sayer B, Park JE, Negri VA, Belokhvostova D, Lynch MD, McDonald D, Filby A, Hagai T, Meyer KB, Husain A, Coxhead J, Vento-Tormo R, Behjati S, Lisgo S, Villani AC, Bacardit J, Jones PH, O'Toole EA, Ogg GS, Rajan N, Reynolds NJ, Teichmann SA, Watt FM, Haniffa M. Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease. Science. 2021;371(6527):eaba6500. doi: 10.1126/science.aba6500.

74. Adams TS, Schupp JC, Poli S, Ayaub EA, Neumark N, Ahangari F, Chu SG, Raby BA, DeIuliis G, Januszyk M, Duan Q, Arnett HA, Siddiqui A, Washko GR, Homer R, Yan X, Rosas IO, Kaminski N. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis. Sci Adv. 2020;6(28):eaba1983. doi: 10.1126/sciadv.aba1983.

75. Li Z, Solomonidis EG, Meloni M, Taylor RS, Duffin R, Dobie R, Magalhaes MS, Henderson BEP, Louwe PA, D'Amico G, Hodivala-Dilke KM, Shah AM, Mills NL, Simons BD, Gray GA, Henderson NC, Baker AH, Brittan M. Single-cell transcriptome analyses reveal novel targets modulating cardiac neovascularization by resident endothelial cells following myocardial infarction. Eur Heart J. 2019;40(30):2507-2520. doi: 10.1093/eurheartj/ehz305.

76. McDonald AI, Shirali AS, Aragón R, Ma F, Hernandez G, Vaughn DA, Mack JJ, Lim TY, Sunshine H, Zhao P, Kalinichenko V, Hai T, Pelegrini M, Ardehali R, Iruela-Arispe ML. Endothelial Regeneration of Large Vessels Is a Biphasic Process Driven by Local Cells with Distinct Proliferative Capacities. Cell Stem Cell. 2018;23(2):210-225.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.07.011.

77. Wakabayashi T, Naito H, Suehiro JI, Lin Y, Kawaji H, Iba T, Kouno T, Ishikawa-Kato S, Furuno M, Takara K, Muramatsu F, Weizhen J, Kidoya H, Ishihara K, Hayashizaki Y, Nishida K, Yoder MC, Takakura N. CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties. Cell Stem Cell. 2018;22(3):384-397.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.010.

78. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Dora EF, Henderson BEP, Luu NT, Portman JR, Matchett KP, Brice M, Marwick JA, Taylor RS, Efremova M, Vento-Tormo R, Carragher NO, Kendall TJ, Fallowfield JA, Harrison EM, Mole DJ, Wigmore SJ, Newsome PN, Weston CJ, Iredale JP, Tacke F, Pollard JW, Ponting CP, Marioni JC, Teichmann SA, Henderson NC. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. Nature. 2019;575(7783):512-518. doi: 10.1038/s41586-019-1631-3.

79. Andueza A, Kumar S, Kim J, Kang DW, Mumme HL, Perez JI, Villa-Roel N, Jo H. Endothelial Reprogramming by Disturbed Flow Revealed by Single-Cell RNA and Chromatin Accessibility Study. Cell Rep. 2020;33(11):108491. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108491.

80. Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, Örd T, Elbersen D, Boltjes A, de Jager SCA, Asselbergs FW, de Borst GJ, Aavik E, Lönnberg T, Lutgens E, Glass CK, den Ruijter HM, Kaikkonen MU, Bot I, Slütter B, van der Laan SW, Yla-Herttuala S, Mokry M, Kuiper J, de Winther MPJ, Pasterkamp G. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. Circ Res. 2020;127(11):1437-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316770.

81. Chen S, Zhu G, Yang Y, Wang F, Xiao YT, Zhang N, Bian X, Zhu Y, Yu Y, Liu F, Dong K, Mariscal J, Liu Y, Soares F, Loo Yau H, Zhang B, Chen W, Wang C, Chen D, Guo Q, Yi Z, Liu M, Fraser M, De Carvalho DD, Boutros PC, Di Vizio D, Jiang Z, van der Kwast T, Berlin A, Wu S, Wang J, He HH, Ren S. Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression. Nat Cell Biol. 2021;23(1):87-98. doi: 10.1038/s41556-020-00613-6.

82. Veerman K, Tardiveau C, Martins F, Coudert J, Girard JP. Single-Cell Analysis Reveals Heterogeneity of High Endothelial Venules and Different Regulation of Genes Controlling Lymphocyte Entry to Lymph Nodes. Cell Rep. 2019;26(11):3116-3131.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.042.

83. Lau SF, Cao H, Fu AKY, Ip NY. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(41):25800-25809. doi: 10.1073/pnas.2008762117.

84. Rodor J, Chen SH, Scanlon JP, Monteiro JP, Caudrillier A, Sweta S, Stewart KR, Shmakova A, Dobie R, Henderson BEP, Stewart K, Hadoke PWF, Southwood M, Moore SD, Upton PD, Morrell NW, Li Z, Chan SY, Handen A, Lafyatis R, de Rooij LPMH, Henderson NC, Carmeliet P, Spiroski AM, Brittan M, Baker AH.

Single-cell RNA sequencing profiling of mouse endothelial cells in response to pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res. 2022;118(11):2519-2534. doi: 10.1093/cvr/cvab296.

85. Apostolidis SA, Stifano G, Tabib T, Rice LM, Morse CM, Kahaleh B, Lafyatis R. Single Cell RNA Sequencing Identifies HSPG2 and APLNR as Markers of Endothelial Cell Injury in Systemic Sclerosis Skin. Front Immunol. 2018;9:2191. doi: 10.3389/fimmu.2018.02191.

86. Su T, Yang Y, Lai S, Jeong J, Jung Y, McConnell M, Utsumi T, Iwakiri Y. Single-Cell Transcriptomics Reveals Zone-Specific Alterations of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Cirrhosis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021;11(4):1139-1161. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.12.007.

87. Goveia J, Rohlenova K, Taverna F, Treps L, Conradi LC, Pircher A, Geldhof V, de Rooij LPMH, Kalucka J, Sokol L, García-Caballero M, Zheng Y, Qian J, Teuwen LA, Khan S, Boeckx B, Wauters E, Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Weynand B, Sagaert X, Verbeken E, Wolthuis A, Topal B, Everaerts W, Bohnenberger H, Emmert A, Panovska D, De Smet F, Staal FJT, Mclaughlin RJ, Impens F, Lagani V, Vinckier S, Mazzone M, Schoonjans L, Dewerchin M, Eelen G, Karakach TK, Yang H, Wang J, Bolund L, Lin L, Thienpont B, Li X, Lambrechts D, Luo Y, Carmeliet P. An Integrated Gene Expression Landscape Profiling Approach to Identify Lung Tumor Endothelial Cell Heterogeneity and Angiogenic Candidates. Cancer Cell. 2020;37(1):21-36.e13. doi: 10.1016/j.ccell.2019.12.001.

88. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, Finkel T, Aikawa E, Krenning G, Baker AH. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(2):190-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.089.

89. Xu K, Xie S, Huang Y, Zhou T, Liu M, Zhu P, Wang C, Shi J, Li F, Sellke FW, Dong N. Cell-Type Transcriptome Atlas of Human Aortic Valves Reveal Cell Heterogeneity and Endothelial to Mesenchymal Transition Involved in Calcific Aortic Valve Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(12):2910-2921. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314789.

90. Chen PY, Qin L, Li G, Wang Z, Dahlman JE, Malagon-Lopez J, Gujja S, Cilfone NA, Kauffman KJ, Sun L, Sun H, Zhang X, Aryal B, Canfran-Duque A, Liu R, Kusters P, Sehgal A, Jiao Y, Anderson DG, Gulcher J, Fernandez-Hernando C, Lutgens E, Schwartz MA, Pober JS, Chittenden TW, Tellides G, Simons M. Endothelial TGF-beta signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis. Nat Metab. 2019;1(9):912-926. doi: 10.1038/s42255-019-0102-3.

91. Tombor LS, John D, Glaser SF, Luxán G, Forte E, Furtado M, Rosenthal N, Baumgarten N, Schulz MH, Wittig J, Rogg EM, Manavski Y, Fischer A, Muhly-Reinholz M, Klee K, Looso M, Selignow C, Acker T, Bibli SI, Fleming I, Patrick R, Harvey RP, Abplanalp WT, Dimmeler S. Single cell sequencing reveals endothelial plasticity with transient mesenchymal activation after myocardial infarction. Nat Commun. 2021;12(1):681. doi: 10.1038/s41467-021-20905-1.

92. Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. Nature. 2014;505(7481):97-102. doi: 10.1038/nature12681.

93. Marcu R, Choi YJ, Xue J, Fortin CL, Wang Y, Nagao RJ, Xu J, MacDonald JW, Bammler TK, Murry CE, Muczynski K, Stevens KR, Himmelfarb J, Schwartz SM, Zheng Y. Human Organ-Specific Endothelial Cell Heterogeneity. iScience. 2018;4:20-35. doi: 10.1016/j.isci.2018.05.003.

94. Tamargo IA, Baek KI, Kim Y, Park C, Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

95. Endesh N, Chuntharpursat-Bon E, Revill C, Yuldasheva NY, Futers TS, Parsonage G, Humphreys N, Adamson A, Morley LC, Cubbon RM, Prasad KR, Foster R, Lichtenstein L, Beech DJ. Independent endothelial functions of PIEZO1 and TRPV4 in hepatic portal vein and predominance of PIEZO1 in mechanical and osmotic stress. Liver Int. 2023;43(9):2026-2038. doi: 10.1111/liv.15646.

96. Garcia-Polite F, Martorell J, Del Rey-Puech P, Melgar-Lesmes P, O'Brien CC, Roquer J, Ois A, Principe A, Edelman ER, Balcells M. Pulsatility and high shear stress deteriorate barrier phenotype in brain microvascular endothelium. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(7):2614-2625. doi: 10.1177/0271678X16672482.

97. Boyé K, Geraldo LH, Furtado J, Pibouin-Fragner L, Poulet M, Kim D, Nelson B, Xu Y, Jacob L, Maissa N, Agalliu D, Claesson-Welsh L, Ackerman SL, Eichmann A. Endothelial Unc5B controls blood-brain barrier integrity. Nat Commun. 2022;13(1):1169. doi: 10.1038/s41467-022-28785-9

98. Shaheen MF, Joo DJ, Ross JJ, Anderson BD, Chen HS, Huebert RC, Li Y, Amiot B, Young A, Zlochiver V, Nelson E, Mounajjed T, Dietz AB, Michalak G, Steiner BG, Davidow DS, Paradise CR, van Wijnen AJ, Shah VH, Liu M, Nyberg SL. Sustained perfusion of revascularized bioengineered livers heterotopically transplanted into immunosuppressed pigs. Nat Biomed Eng. 2020;4(4):437-445. doi: 10.1038/s41551-019-0460-x.

99. Witjas FMR, van den Berg BM, van den Berg CW, Engelse MA, Rabelink TJ. Concise Review: The Endothelial Cell Extracellular Matrix Regulates Tissue Homeostasis and Repair. Stem Cells Transl Med. 2019;8(4):375-382. doi: 10.1002/sctm.18-0155.

100. Gomez-Salinero JM, Itkin T, Rafii S. Developmental angiocrine diversification of endothelial cells for organotypic regeneration. Dev Cell. 2021;56(22):3042-3051. doi: 10.1016/j.devcel.2021.10.020.

101. Hu S, Liu S, Bian Y, Poddar M, Singh S, Cao C, McGaughey J, Bell A, Blazer LL, Adams JJ, Sidhu SS, Angers S, Monga SP. Single-cell spatial transcriptomics reveals a dynamic control of metabolic zonation and liver regeneration by endothelial cell Wnt2 and Wnt9b. Cell Rep Med. 2022;3(10):100754. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100754.

102. Kim B, Arany Z. Endothelial Lipid Metabolism. Cold Spring Harb Perspect Med. 2022;12(6):a041162. doi: 10.1101/cshperspect.a041162.

103. Mehrotra D, Wu J, Papangeli I, Chun HJ. Endothelium as a gatekeeper of fatty acid transport. Trends Endocrinol Metab. 2014;25(2):99-106. doi: 10.1016/j.tem.2013.11.001.

104. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic Flexibility in Health and Disease. Cell Metab. 2017;25(5):1027-1036. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.015.

105. Guilliams M, Bonnardel J, Haest B, Vanderborght B, Wagner C, Remmerie A, Bujko A, Martens L, Thoné T, Browaeys R, De Ponti FF, Vanneste B, Zwicker C, Svedberg FR, Vanhalewyn T, Gonçalves A, Lippens S, Devriendt B, Cox E, Ferrero G, Wittamer V, Willaert A, Kaptein SJF, Neyts J, Dallmeier K, Geldhof P, Casaert S, Deplancke B, Ten Dijke P, Hoorens A, Vanlander A, Berrevoet F, Van Nieuwenhove Y, Saeys Y, Saelens W, Van Vlierberghe H, Devisscher L, Scott CL. Spatial proteogenomics reveals distinct and evolutionarily conserved hepatic macrophage niches. Cell. 2022;185(2):379-396.e38. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.018.

106. Chapman FA, Nyimanu D, Maguire JJ, Davenport AP, Newby DE, Dhaun N. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2021;17(12):840-853. doi: 10.1038/s41581-021-00461-z.

107. LeCouter J, Kowalski J, Foster J, Hass P, Zhang Z, Dillard-Telm L, Frantz G, Rangell L, DeGuzman L, Keller GA, Peale F, Gurney A, Hillan KJ, Ferrara N. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium. Nature. 2001;412(6850):877-84. doi: 10.1038/35091000.

108. Allen BL, Filla MS, Rapraeger AC. Role of heparan sulfate as a tissue-specific regulator of FGF-4 and FGF receptor recognition. J Cell Biol. 2001;155(5):845-58. doi: 10.1083/jcb.200106075.

109. Wang Y, Cho C, Williams J, Smallwood PM, Zhang C, Junge HJ, Nathans J. Interplay of the Norrin and Wnt7a/Wnt7b signaling systems in blood-brain barrier and blood-retina barrier development and maintenance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(50):E11827-E11836. doi: 10.1073/pnas.1813217115.

110. Alvarez JI, Dodelet-Devillers A, Kebir H, Ifergan I, Fabre PJ, Terouz S, Sabbagh M, Wosik K, Bourbonnière L, Bernard M, van Horssen J, de Vries HE, Charron F, Prat A. The Hedgehog pathway promotes blood-brain barrier integrity and CNS immune quiescence. Science. 2011;334(6063):1727-31. doi: 10.1126/science.1206936.

111. Baehr A, Umansky KB, Bassat E, Jurisch V, Klett K, Bozoglu T, Hornaschewitz N, Solyanik O, Kain D, Ferraro B, Cohen-Rabi R, Krane M, Cyran C, Soehnlein O, Laugwitz KL,

Hinkel R, Kupatt C, Tzahor E. Agrin Promotes Coordinated Therapeutic Processes Leading to Improved Cardiac Repair in Pigs. Circulation. 2020;142(9):868-881. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045116.

112. Ding BS, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z, Crystal RG, Simons M, Sato TN, Worgall S, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. Cell. 2011;147(3):539-53. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.003.

113. Shao Y, Saredy J, Yang WY, Sun Y, Lu Y, Saaoud F, Drummer C 4th, Johnson C, Xu K, Jiang X, Wang H, Yang X. Vascular Endothelial Cells and Innate Immunity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(6):e138-e152. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314330.

114. Zhou B, Magana L, Hong Z, Huang LS, Chakraborty S, Tsukasaki Y, Huang C, Wang L, Di A, Ganesh B, Gao X, Rehman J, Malik AB. The angiocrine Rspondin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury. Nat Immunol. 2020;21(11):1430-1443. doi: 10.1038/s41590-020-0764-8.

115. Zhang J, Muri J, Fitzgerald G, Gorski T, Gianni-Barrera R, Masschelein E, D'Hulst G, Gilardoni P, Turiel G, Fan Z, Wang T, Planque M, Carmeliet P, Pellerin L, Wolfrum C, Fendt SM, Banfi A, Stockmann C, Soro-Arnáiz I, Kopf M, De Bock K. Endothelial Lactate Controls Muscle Regeneration from Ischemia by Inducing M2-like Macrophage Polarization. Cell Metab. 2020;31(6):1136-1153.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.004.

116. Moura Silva H, Kitoko JZ, Queiroz CP, Kroehling L, Matheis F, Yang KL, Reis BS, Ren-Fielding C, Littman DR, Bozza MT, Mucida D, Lafaille JJ. c-MAF-dependent perivascular macrophages regulate diet-induced metabolic syndrome. Sci Immunol. 2021;6(64):eabg7506. doi: 10.1126/sciimmunol.abg7506.

117. Monelli E, Villacampa P, Zabala-Letona A, Martinez-Romero A, Llena J, Beiroa D, Gouveia L, Chivite I, Zagmutt S, Gama-Perez P, Osorio-Conles O, Muixi L, Martinez-Gonzalez A, Castillo SD, Martín-Martín N, Castel P, Valcarcel-Jimenez L, Garcia-Gonzalez I, Villena JA, Fernandez-Ruiz S, Serra D, Herrero L, Benedito R, Garcia-Roves P, Vidal J, Cohen P, Nogueiras R, Claret M, Carracedo A, Graupera M. Angiocrine polyamine production regulates adiposity. Nat Metab. 2022;4(3):327-343. doi: 10.1038/s42255-022-00544-6.

118. Alon R, Sportiello M, Kozlovski S, Kumar A, Reilly EC, Zarbock A, Garbi N, Topham DJ. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: lessons from influenza for COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21(1):49-64. doi: 10.1038/s41577-020-00470-2.

119. Yao Z, Mates JM, Cheplowitz AM, Hammer LP, Maiseyeu A, Phillips GS, Wewers MD, Rajaram MV, Robinson JM, Anderson CL, Ganesan LP. Blood-Borne Lipopolysaccharide Is Rapidly Eliminated by Liver Sinusoidal Endothelial Cells via High-Density Lipoprotein. J Immunol. 2016;197(6):2390-9. doi: 10.4049/jimmunol.1600702.

120. Carpino G, Del Ben M, Pastori D, Carnevale R, Baratta F, Overi D, Francis H, Cardinale V, Onori P, Safarikia S, Cammisotto V, Alvaro D, Svegliati-Baroni G, Angelico F, Gaudio E, Violi F. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. Hepatology. 2020;72(2):470-485. doi: 10.1002/hep.31056.

Для цитирования: *Маркова В.Е., Шишкова Д.К., Фролов А.В., Малашичева А.Б Патофизиологическая значимость молекулярной гетерогенности эндотелиальных клеток. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 135-155. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-135-155*

To cite: *Markova V.E., Shishkova D.K., Frolov A.V., Malashicheva A.B. Pathophysiological significance of endothelial heterogeneity. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 135-155. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-135-155*

УДК 616.126.3-089.819.843-053.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-156-160

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВЫВОДНОГО ОТДЕЛА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У РЕБЕНКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАПАН-СОДЕРЖАЩЕГО КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОГО КОНДУИТА «ПИЛОН»

А.А. Ляпин, Р.С. Тарасов, И.К. Халивопуло

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

Основные положения

• Актуальность клинического случая связана с высокой заболеваемостью тетрадой Фалло и необходимостью сложных кардиохирургических операций, включая протезирование выводного отдела правого желудочка.

• Разработка и применение качественных кондуитов, таких как «Пилон», важны для улучшения исходов операций у детей.

Резюме

Тетрада Фалло (ТФ) – наиболее распространенный тип цианотического врожденного порока сердца (ВПС) – характеризуется заболеваемостью 0,34 на 1 000 младенцев. При проведении радикальной коррекции часто требуется проведение трансаннулярной пластики. Позже такие дети нуждаются в протезировании выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ). Данный клинический случай демонстрирует адекватность выбранного кондуита при проведении процедуры.

Ключевые слова Врожденный порок сердца • Тетрада Фалло • Протезирование выводного отдела правого желудочка

Поступила в редакцию: *04.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *16.05.2025;* ***принята к печати:*** *30.06.2025*

A CLINICAL CASE OF PROSTHETICS OF THE EXCRETORY RIGHT VENTRICLE IN A CHILD USING A VALVE-CONTAINING XENOPERICARDIAL CONDUIT “PYLON”

A.A. Lyapin, R.S. Tarasov, I.K. Halivopulo

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The relevance of the clinical case is related to the high incidence of Fallot's tetrad and the need for complex cardiac surgery, including prosthetics of the excretory right ventricle.

• The development and application of high-quality conduits, such as Pylon, is important for improving surgical outcomes in children.

Abstract

Resume Tetrad of Fallot (TF), the most common type of cyanotic congenital heart disease (CHD), has an incidence rate of 0.34 per 1,000 infants. When performing radical correction, transannular plastic surgery is often required. Later, such children need prosthetics of the excretory right ventricle. This clinical case demonstrates the adequacy of the chosen conduit during the procedure.

Keywords Congenital heart disease • Tetrad of Fallot • Prosthetics of the excretory part of the right ventricle

Received: *04.04.2025;* ***received in revised form:*** *16.05.2025;* ***accepted:*** *30.06.2025*

Для корреспонденции: *Антон Александрович Ляпин, Lyapin11@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anton A. Lyapin, Lyapin11@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Список сокращений

ВОПЖ	– выводной отдел правого желудочка	ЛЖ	– левый желудочек
ВПС	– врожденный порок сердца	ПЖ	– правый желудочек
ИК	– искусственное кровообращение	ТФ	– тетрада Фалло
кЛА	– клапан легочной артерии	ЭхоКГ	– эхокардиография
ЛА	– легочная артерия		

Введение

Тетрада Фалло (ТФ) была впервые описана датским врачом/анатомом Нильсом Стенсеном, также упоминаемым как Никулас Стено на латыни, пионером в области анатомии в 1677 г. Однако анатомические особенности этого врожденного порока сердца (ВПС) уже были более подробно описаны французским врачом Этьен-Луи Фалло в 1888 г. [1]. В некоторых зарубежных статьях данную патологию называют тетрада Стено-Фалло. Данная патология является самым распространенным цианотическим ВПС. Из-за выраженной гипоплазии легочной артерии (ЛА) и клапана легочной артерии (кЛА) при проведении радикальной коррекции порока часто требуется выполнение трансаннулярной пластики выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ), что в будущем предрекает ребенку недостаточность кЛА. Одним из способов коррекции недостаточности кЛА является протезирование ВОПЖ клапан-содержащим кондуитом.

Описание клинического случая

В клинике НИИ КПССЗ с 2021 г. для протезирования ВОПЖ применяем биологические, клапан-содержащий, ксеноперикардиальный кондуит «Пилон» (рис. 1, 2), производимый индивидуально для каждого пациента компанией НеоКор. Данный кондуит обрабатывается диглициловым эфиром этилен гликоля, который в отличии от глютарового альдегида образует двойную ковалентную связь коллагеновых волокон, что увеличивает прочность биоткани, и в то же время свободные химические группы молекулы данного эпоксисоединения дают возможность дополнительной фиксации на поверхности биоткани антикоагулянта, дифосфатов, антисептика [2].

В 2023 г. в кардиохирургическую клинику поступает пациентка А. 16 лет с массой тела 46 кг, ростом 164 см с диагнозом: ВПС ТФ. Операция: радикальная коррекция ТФ: инфундибулоэктомия, инфундилотомия, закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из ксеноперикарда, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ствола ЛА в 2008 г. Умеренно выраженный стеноз и выраженная недостаточность кЛА.

Ребенок наблюдается у детского кардиолога, получает симптоматическую терапию, в динамике у девочки нарастает регургитация на клапане легочной артерии, наблюдается дилатация правых отделов сердца, гипертрофия правого желудочка. Ребенку показано протезирование ВОПЖ в условиях искусственного кровообращения. В плановом порядке выполняется оперативное вмешательство с протезированием ВОПЖ биологическим, клапан-содержащим, ксеноперикардиальным кондуитом «Пилон».

Anamnesis morbi. С рождения у ребенка выслушивался грубый систолодиастолический шум. В возрасте 3 недель по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выставлен диагноз ВПС: ТФ. В этом возрасте родители отмечают



Рисунок 1. Вид протеза снаружи. Дистальная юбка достаточно большого размера для удобства формирования капюшона на выводной отдел правого желудочка для профилактики его стенозирования
Figure 1. The view of the prosthesis from the outside. The distal skirt is large enough for the convenience of forming a hood on the excretory part of the right ventricle to prevent its stenosis

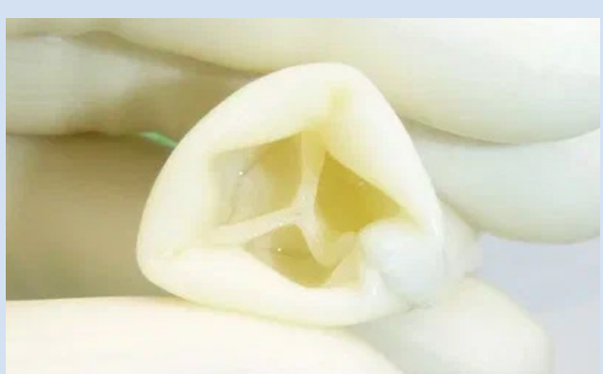


Рисунок 2. Вид протеза изнутри
Figure 2. View of the prosthesis from the inside

CASE STUDY

одышечно-цианотические приступы 1–2 раза в неделю. Девочка продолжала наблюдаться у кардиолога по месту жительства, получала кардиометаболическую терапию. В 2008 г. в возрасте 1 г. 9 мес. Была проведена радикальная коррекция ТФ в условиях искусственного кровообращения: инфундибулоэктомия, инфундилотомия, закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из ксеноперикарда, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ствола ЛА заплатой из ксеноперикарда. Послеоперационный период протекал без значимых особенностей. Спустя один год после оперативного лечения по трансторакальной ЭхоКГ от градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и ЛА составлял 17 мм рт. ст., регургитация на кЛА 1–2 степени. дилатация правых отделов сердца, гипертрофия ПЖ. Девочка продолжала регулярное динамическое наблюдение у кардиолога по месту жительства. По ЭхоКГ в 2017 г. градиент давления на ЛА составлял 14 мм рт. ст., регургитация 2–3 ст. В ноябре 2023 г. ребенок поступает на проведение открытого оперативного вмешательства в виде протезирования ВОПЖ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

По данным электрокардиограммы у ребенка синусовый ритм. Данные ЭхоКГ на момент поступления в клинику: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 65%, конечно диастолический объем ЛЖ 62 мл, левое предсердие 2,4 см, ПЖ проксимально 3,4 см, S КД 19,0 см^2, S КД ind 12,8 см^2/м^2, S КС 9,0 см^2, S КС ind 6,1 см^2/м^2 ФИП ПЖ 53%, правое предсердие 3,4 × 3,9 см, ствол ЛА 2,7 см, размер фиброзного кольца кЛА 2,1 см, Vmax 120 см/сек Pmax 6 мм рт. ст., Регургитация: III–IV степени.

В ходе проведенного консилиума кардиокомандой было принято решение о необходимости протезирования ВОПЖ в условиях ИК.

Ход операции. В бедренную артерию и вену справа установлены интродьюсеры для канюляции в случае повреждения структур сердца при рестернотомии. Рестернотомия осцилляторной пилой, без осложнений. После тотального кардиолиза канюлирована восходящая аорта и полые вены, дренаж ЛЖ через правую верхнюю легочную вену. Начато ИК. Наложен зажим на восходящий отдел аорты. Кардиоплегия кустодиолом в корень аорты. Вскрыт ВОПЖ в зоне заплаты, створки кЛА распластаны, укорочены, коаптация отсутствует. Ствол ЛА отсечен в зоне бифуркации и на уровне кЛА. Выполнено протезирование ВОПЖ и ствола ЛА клапан-содержащим кондуитом из ксеноперикарда «Пилон» диаметром 21 мм. Легочный ксенографт обрезается таким образом, чтобы створчатый аппарат был максимально близко к зоне бифуркации, для этого верхняя юбка ксенографта отсекается на 5 мм дистальнее верхушек комиссур, это позволяет обеспечить оптимальные условия для работы замыкательного элемента. Проксимальную часть ксенографта, тотчас ниже створчатого аппарата, сшивают с задней частью фиброзного кольца кЛА, если ствол ЛА достаточно короткий и есть опасность перегиба клапан-содержащей части ксенографта, зону анастомозирования можно сместить апикальнее фиброзного кольца кЛА. Проксимальной юбкой «Пилона» можно закрыть разрез ВОПЖ сформировав оптимальный путь оттока в ЛА. После профилактики воздушной эмболии через кардиоплегическую канюлю открыта аорта. Сердечная деятельность восстановилась самостоятельно. При проведении контрольной чреспищеводной ЭхоКГ регургитации на протезе нет, максимальный градиент 12 мм рт. ст., средний градиент давления составил 5 мм рт. ст., средняя скорость потока через протез 105 см/сек. После стабилизации гемодинамики остановлено ИК. Выполнена деканюляция. Гемостаз. Продолжительность ИК составило 64 мин, время пережатия аорты 30 мин (рис. 3).

Послеоперационный период. Ребенок с операционной доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких, с синусовым ритмом. Спустя 3 часа после приезда из операционной ребенок был экстубирован и переведен на самостоятельное дыхание. Пациентке проводилась инотропная поддержка допмином в дозе 6 мкг/кг/мин с постепенным снижением, ритм сохранялся синусовым. По страховочным дренажам за первые сутки минимальные потери, все дренажи были удалены на второй день после операции, и ребенок в стабильном состоянии переведен в отделение кардиохирургии. Послеоперационный период протекал без особенностей. И пациентка в стабильном состоянии выписана домой на девятые сутки после проведенного оперативного лечения. На момент выписки из стационара у ребенка сохранялся синусовый ритм. Данные транстарокальной ЭхоКГ на

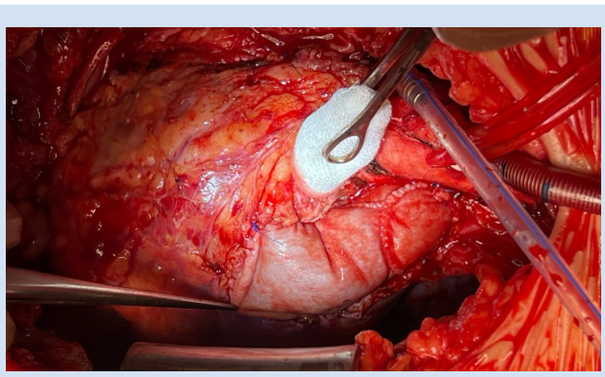


Рисунок 3. Финальный результат операции: вид операционного поля
Figure 3. The final result of the operation: view of the surgical field

момент выписки из стационара: фракция выброса левого желудочка сохранна, ФИП ПЖ 48%, регургитация на протезе отсутствует, средний градиент давления составил 11 мм рт. ст., скорость потока максимальная 298 см/сек.

Обсуждение

На сегодняшний день вопрос поиска подходящего кондуита остается весьма актуальным. Идеального протеза не существует, так как кондуит не способен расти в месте с ребенком. В отдаленном послеоперационном периоде при проведении протезировании ВОПЖ хорошо себя зарекомендовали аллографты обработанные антибиотиками, однако доступность аллографтов, в особенности – аллографтов небольших размеров, во всем мире лимитирована проблемами банка донорских органов.

В исследовании клапан-содержащих кондуитов в позицию ЛА при операции Росса у взрослых при сравнении современных кондуитов наибольшую свободу от повторных вмешательств показали легочный гомографт и эпоксиобработынный ксенографт «Пилон» [3]. Также было показано, что на момент выписки ксенографты демонстрируют градиенты близкие к идеальным значениям, и при динамическом наблюдении градиенты статистически значимо меньше. А также диэпоксиобработанные ксеноперикардиальные кондуиты среди ксенографтов демонстрируют наибольшую свободу от дисфункции в средне отдалённые сроки.

Заключение

В детской кардиохирургии не много исследований посвященных ксенографтам. В том числе данный клинический случай ограничен малым временем послеоперационного наблюдения. Биологический клапан-содержащий, ксеноперикардиальный кондуит Пилон не вызвал интраоперационных проблем в имплантации, а также хорошо показал себя во время проведения гемостаза, при прошивании кондуита места вколов демонстрировали герметичность. На момент выписки из стационара у ребенка были практические идеальные показатели на протезе.

Конфликт интересов

А.А. Ляпин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». И.К. Халивопуло заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ляпин Антон Александрович, аспирант по специальности сердечно-сосудистая хирургия, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сосудов и сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Халивопуло Иван Константинович, заведующий кардиохирургическим отделением №2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

Author Information Form

Lyapin Anton A., PhD student in Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Department No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Tarasov Roman S., MD, Associate Professor, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular and Reconstructive Surgery of Blood Vessels and Heart, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Halivopulo Ivan K., Head of the Cardiac Surgery Department No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ляпин А.А., Тарасов Р.С. Современные данные о методах коррекции тетрады Фалло. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(5):349-353. https://doi.org/10.17116/kardio202114051349

2. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;(1):4-11. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11

3. Караськов, А., Демин, И., Шарифулин, Р., Железнев, С., Богачев-Прокофьев, А., Опен, А., & Кулумбегов, О. (2013). Различные типы кондуитов для реконструкции пути оттока из правого желудочка при процедуре росса у взрослых: сравнительный анализ. Патология кровообращения и кардиохирургия, 17(2), 23–27. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2013-2-23-27

REFERENCES

1. Lyapin AA, Tarasov RS. Modern data on correction of tetralogy of Fallot. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2021;14(5):349-353. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kardio202114051349

2. 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. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11

3. Karaskov, A., Demin, I., Sharifulin, R., Zheleznev, S., Bogachev-Prokofev, A., Open, A., & Kulumbegov, O. (2013). Different conduits for the right ventricular outflow tract reconstruction in adults during the Ross procedure. Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya, 17(2), 23–27. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2013-2-23-27

Для цитирования: *Ляпин А.А., Тарасов Р.С., Халивопуло И.К. Клинический случай протезирования выводного отдела правого желудочка у ребенка с использованием клапан-содержащего ксеноперикардиального кондуита «Пилон». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 156-160. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-156-160*

To cite: *Lyapin A.A., Tarasov R.S., Halivopulo I.K. A clinical case of prosthetics of the excretory right ventricle in a child using a valve-containing xenopericardial conduit “Pylon”. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 156-160. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-156-160*

УДК 616.8-002-072:616.12-008.331.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-161-175

НЕЙРОСЕТЕВОЙ АНАЛИЗ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ НЕКОТОРЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов, В.Д. Ма-Ван-дэ, А.С. Емельянов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Горького, 39А, Чита, Российская Федерация, 672000

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

- Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место по причинам смертности населения. Наиболее часто встречающейся патологией в структуре сердечно-сосудистых заболеваний является гипертоническая болезнь, течение которой сопровождается поражением органов-мишеней, в том числе головного мозга. В ряде зарубежных работ освещается роль отдельных молекул нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей, влияющих на течение и исход церебрального повреждения сосудистого генеза. В статье освещены возможности нейросетевого анализа, используя которые возможно определить ранжированный вклад некоторых биомаркеров в патогенез нейровоспаления, развивающегося при гипертонической болезни.

Актуальность	Гипертоническая болезнь сопровождается вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, в том числе головного мозга, приводя к развитию острых и хронических цереброваскулярных заболеваний. Современные разработки в сфере прогнозирования вариантов развития и течения ангиоцеребральной патологии могут быть использованы при создании новых методик ведения больных, находящихся в группе риска.
Цель	Используя возможности нейросетевого анализа определить ранжированный вклад биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей в патогенез нейровоспаления на фоне течения гипертонической болезни.
Материалы и методы	В исследовании приняли участие 80 человек. Контрольную группу составили здоровые лица. В первую группу вошли пациенты с диагнозом гипертоническая болезнь II–III стадии, достигнутым целевым уровнем артериального давления, 3–4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. 2 группу составили пациенты с установленным диагнозом гипертоническая болезнь II–III стадии, недостигнутым целевым уровнем артериального давления, 3–4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В 3 группу были отобраны пациенты с верифицированным диагнозом ишемический (атеротромботический) инсульт. Полученные в результате исследования данные были использованы для обучения многослойного перцептрона и создания математической модели, определяющей ранжированный вклад биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей в патогенез нейровоспаления на фоне течения гипертонической болезни.
Результаты	По результатам проведенного мультиплексного анализа и статистической обработки данных были выявлены схожие сдвиги нейроиммунного статуса как у пациентов с развившимся ишемическим инсультом, так и у лиц с гипертонической болезнью. Полученные результаты позволили разработать высоко достоверную нейросетевую модель для оценки вклада некоторых биомаркеров в патогенез нейровоспаления при гипертонической болезни.
Заключение	Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют об изменении показателей нейроиммунного статуса у пациентов с гипертонической болезнью. Обращает на себя внимание, что содержание биомаркеров, связанных с нейровоспалением, у пациентов с недостигнутым целевым уровнем артериального давления максимально приближено к показателям пациентов с ишемическим инсультом. В то же время в группе

Для корреспонденции: *Алексей Юрьевич Ма-Ван-дэ, alekseymavande@yandex.ru; адрес: ул. Горького, 39А, Чита, Российская Федерация, 672000*
Corresponding author: *Alexey Yu. Ma-Van-de, alekseymavande@yandex.ru; address: 39A, Gorky St., Chita, Russian Federation, 672000*

пациентов с достигнутым целевым уровнем АД также отмечается сдвиг исследуемых показателей, но в меньшей степени, что может указывать на наличие нейровоспалительного процесса, который присутствует даже на фоне приема антигипертензивной терапии и контроле АД. Разработанная при помощи нейросетевого анализа математическая модель позволила определить ранжированный вклад исследуемых параметров в патогенез нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для более персонифицированного подхода в лечении пациентов через воздействие на те или иные звенья патогенеза, тем самым модерируя протекающий процесс и оказывая влияние на дальнейший прогноз заболевания.

Ключевые слова Артериальная гипертензия • Ишемический инсульт • Нейровоспаление • Микроглия • Нейросеть

Поступила в редакцию: *07.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *18.07.2025;* ***принята к печати:*** *06.08.2025*

NEURAL NETWORK ANALYSIS AS A WAY TO ASSESS SOME PATHOGENETIC ASPECTS OF NEUROINFLAMMATION IN HYPERTENSIVE DISEASE

A.Y. Ma-Van-de, E.V. Fefelova, Yu.A. Shirshov, V.D. Ma-Van-de, A.S. Yemelyanov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 39A, Gorky St., Chita, Russian Federation, 672000

Highlights

• Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the population. The most common cardiovascular disease is hypertension, which can lead to damage to target organs, including the brain. Several studies have examined the role of specific neuroinflammatory molecules and tumor necrosis factor family proteins in the progression and outcome of vascular-related cerebral damage. The article highlights the possibilities of neural network analysis, which can be used to determine the ranked contribution of certain biomarkers to the pathogenesis of neuroinflammation that develops in hypertension.

Background Hypertensive disease is accompanied by involvement of target organs, including the brain, in the pathological process, leading to the development of acute and chronic cerebrovascular diseases. The development of modern methods for predicting the development and course of angio-cerebral pathology can be used to create new methods for managing patients at risk.

Aim Using the capabilities of neural network analysis, we determined the ranked contribution of biomarkers of neuroinflammation and proteins of the tumor necrosis factor family to the pathogenesis of neuroinflammation in the context of hypertension.

Methods The study involved 80 participants. The control group consisted of healthy individuals. The first group included patients with stage II–III hypertension, achieved target blood pressure levels, and a 3–4 risk of developing cardiovascular complications. The second group consisted of patients with stage II–III hypertension, unachieved target blood pressure levels, and a 3–4 risk of developing cardiovascular complications. Group 3 included patients with a verified diagnosis of ischemic (atherothrombotic) stroke. The data obtained from the study were used to train a multilayer perceptron and create a mathematical model that determines the ranked contribution of biomarkers of neuroinflammation and proteins of the tumor necrosis factor family to the pathogenesis of neuroinflammation in the context of hypertension.

Results According to the results of the conducted multiplex analysis and statistical data processing, similar shifts in the neuroimmune status were identified in both patients with ischemic stroke and individuals with hypertension. Modern developments in the field of predicting the development and course of angiocerebral pathology can be used to create new methods for managing patients at risk.

Conclusion	The data obtained as a result of the conducted study indicate changes in the neuroimmune status of patients with hypertension. It is noteworthy that the content of biomarkers associated with neuroinflammation in patients with unattained target blood pressure levels is as close as possible to that of patients with ischemic stroke. At the same time, in the group of patients with achieved target blood pressure levels, there is also a shift in the studied indicators, but to a lesser extent, which may indicate the presence of a neuroinflammatory process that is present even in the presence of antihypertensive therapy and blood pressure control. The mathematical model developed using neural network analysis allowed us to determine the ranked contribution of the studied parameters to the pathogenesis of neuroinflammation in patients with hypertension. These results can be further used for a more personalized approach to patient treatment by influencing specific aspects of the pathogenesis, thereby moderating the ongoing process and influencing the future course of the disease.
Keywords	Arterial hypertension • Ischemic stroke • Neuroinflammation • Microglia • Neural network

Received: *07.06.2025;* ***received in revised form:*** *18.07.2025;* ***accepted:*** *06.08.2025*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИИ – ишемический инсульт
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
САД – систолическое артериальное давление
ЦНС – центральная нервная система

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) на сегодняшний день все чаще рассматривается как аутоиммунное заболевание, протекающее в совокупности с эндотелиальной дисфункцией и нарушением равновесия прессорных и депрессорных систем регуляции АД- симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и калликреин-кининовой систем (ККС) [1]. ГБ выступает одним из ведущих модифицируемых факторов риска ангиоцеребральных осложнений. Не смотря на достаточно высокую распространенность ГБ, осведомленность населения о наличии заболевания и приверженность к терапии остается низкой, что в конечном итоге приводит к десяти миллионам смертей в год [2].

Вовлечение в патологический процесс головного мозга приводит к развитию острой (инсульт) или хронической (хроническая ишемия головного мозга) цереброваскулярной патологии, сопровождающейся полиморфной неврологической симптоматикой (когнитивный дефицит, расстройства движения, социальная дезадаптация) [3].

Кровоснабжение головного мозга осуществляется благодаря сложной сосудистой системе, которая берет свое начало из внекраниальных артерий. Высокая метаболическая активность, поддержание гомеостаза, локального иммунитета и адекватного функционирования гематоэнцефалического барьера головного мозга (ГЭБ ГМ) обеспечивается за счет тесного взаимодействия сосудистой сети и нейроцитов [4]. Совокупность нейронов, астроцитов, перицитов, микроглиального матрикса, эндотелиальных клеток и базальной мембраны образуют нейроваскулярную единицу. Нейроваскулярная единица (НВЕ) достаточно новое понятие в нейробиологии, которое отражает анатомическую и функциональную взаимосвязь между клетками вещества головного мозга и сосудистой сетью [5].

Структурой, отвечающей за иммуннорегуляторные реакции в центральной нервной системе (ЦНС), является микроглия, которая представлена высокодифференцированными макрофагами [6]. Именно посредством микроглиального комплекса осуществляется регуляция про- и противоспалительных процессов при остром и хроническом церебральном повреждении. Учитывая, что микроглиальный матрикс контролирует активность противоположенных по эффектам функции, выделяют два функциональных фенотипа микроглии – провоспалительный (М1) и противоспалительный (М2) [7].

Эффекты при активации микроглии существенным образом зависят от гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF)-1 и трансформирующего фактора роста (TGF)-β1. CSF-1R несет ответственность за контроль гомеостаза микроглии, но при возникновении патологического состояния (рассеянный склероз, ишемический инсульт, черепно-мозговая травма и. т. д) отвечает за индукцию нейровоспалительного каскада [8]. Функ-

ционал TGF-β1 в большей степени сфокусирован на контроле синапсообразования, нейропластичности и модерации работы нейроваскулярных единиц, активации и деактивации клеточного деления [9].

В настоящее время внимание исследований приковано к изучению различных про- и противоспалительных агентов, эффекты которых ассоциированы с активностью микроглии. Данный интерес обусловлен тем, что микроглиальный матрикс обладает достаточно вариабельным функционалом [10]. В теории, возможность контроля активности микроглии может быть использована для разработки принципиально новых методик персонифицированного подхода в лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Вне зависимости от первоначальной причины, связанной с повреждением мозговой ткани, нейровоспаление в ЦНС приводит к неблагоприятному воздействию на нейроциты с последующим нарушением их функций и гибели, что, в свою очередь, является субстратом для развития различного неврологического дефицита, в том числе когнитивных нарушений [11].

На сегодняшний день активно проводятся исследования вклада отдельных молекул нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей в патогенез церебрального повреждения. Одним из перспективных направлений является изучение роли нейротрофинов при остром церебральном повреждении различной этиологии, в том числе сосудистого генеза. Наибольший интерес вызывает изучение активности в запустившемся патологическом каскаде нейротрофического фактора роста (BDNF) и фактора роста нервов (NGF) [12]. Установлено, что β-NGF и BDNF участвуют в процессе фосфорилирования синапсина-1, который активирует механизм высвобождения синаптических везикул [13]. Синапсины отвечают за контроль роста нервных клеток, формирование новых синаптических связей, контроль нейропластичности и высвобождения нейромедиаторов [14].

Фракталкин (FKN\CX3CL1) – хемокин, принимающий непосредственное участие в процессах нейрогенеза, нейропластичности, синаптической передачи и поддержании мозгового гомеостаза [15, 16]. В настоящий момент CX3CL1 рассматривается как один из предикторов развития болезни Альцгеймера [17]. В то же время, в некоторых работах CX3CL1 рассматривается как нейропротективная молекула [18].

Роль sTREM-2 в патогенезе мозгового повреждения требует дальнейшего изучения. В исследовании Li. Y. с соавторами (2023 г.) приводятся данные о возможном участии sTREM-2 в развитии болезни Альцгеймера [19]. Также опубликованы результаты о роли sTREM-2 в липидном обмене и его повышенной активности в местах наибольшего отложения липопротеинов низкой плотности [20, 21]. Предполагается, что в нервной системе функции sTREM-2 связаны с фагоцитированием погибших клеток и контролем нейровоспаления в ишемическом очаге [22]. Учитывая недостаточный объем исследований, которые бы могли дать исчерпывающую информацию о роли sTREM-2 в генезе неврологических заболеваний, дальнейшие работы в данной области остаются весьма актуальными.

IL-18 – представитель цитокинового ряда с провоспалительной функцией. Активность IL-18 связана с запуском процессов гибели поврежденных и неповрежденных клеток через механизм пиролиза. Опубликованы данные исследований, которые указывают на возможное участие IL-18 в развитии депрессии у пациентов в восстановительном периоде ИИ [23].

LIGHT (TNFSF14) – трансмембранный белок, который синтезируется при участии Т-лимфоцитов и является продуцентом провоспалительных цитокинов [24]. Вклад LIGHT в развитие различной неврологической патологии освещен на современном этапе недостаточно и требует дальнейшего изучении. По последним данным, низкий уровень LIGHT в сыворотке крови у пациентов, перенесших острую мозговую катастрофу, может быть предрасполагающим фактором развития эпилепсии. Механизм развития эпилепсии в восстановительном периоде инсульта на данный момент неизвестен, поэтому в настоящее время проводится дальнейшее изучение проблемы на большой выборке исследуемых [25].

Патогенез нейровоспаления представлен многоступенчатым каскадом реакций, в котором участвуют различные биомолекулы, продуцируемые функционально противоположенными фенотипами микроглии. Указанная особенность диктует необходимость использования наиболее сложных методик обработки данных для получения наиболее достоверной информации о протекающем патологическом процессе. В последних исследованиях установлено, что использование алгоритмов нейросетевого анализа в биомедицинских исследованиях является адекватным способом в сравнении с классическими статистическими методиками. Возможности нейросетевой модели позволяют выявить скрытые и глубинные взаимосвязи между исследуемыми переменными, благодаря чему достоверность полученных результатов кратно выше, чем при использовании стандартного статистического анализа [26, 27].

Цель исследования – используя возможности нейросетевого анализа определить ранжированный вклад биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей в патогенез нейровоспаления на фоне течения гипертонической болезни.

Материалы и методы

В проведенном исследовании приняли участие 80 человек, которые были ознакомлены с целью и задачами исследования. Всеми участниками было подписано информированное добровольное согласие (ИДС). ИДС одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 128 от 14.11.2023 г.). Контрольная группа состояла из 20 человек (7 мужчин, 13 женщин), прошедших диспансеризацию и признанных здоровыми. Средний возраст 54,0 [52,0; 58,0] года. **1 группа** (10 мужчин, 10 женщин) – лица с диагнозом гипертоническая болезнь II-III стадии, достигнутым целевым уровнем АД, 3–4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст 54,5 [50,0; 61,5] года. **2 группа** (8 мужчин, 12 женщин) – лица с гипертонической болезнью II–III стадии, недостигнутым целевым уровнем АД, 3–4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст 55,0 [50,5; 58,0] лет. **3 группа** (10 мужчин, 10 женщин) – пациенты с ишемическим (атеротромботическим) инсультом, развившемся на фоне гипертонической болезни III стадии, недостигнутого целевого уровня АД, 4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст 59,0 [57,0; 60,0] лет. Тромболитическая терапия (ТЛТ) пациентам с ИИ не проводилась. Диагноз ИИ не вызывал сомнений и был подтвержден в 100% случаев при помощи нейровизуализации. Стаж течения гипертонической болезни у пациентов исследуемых групп в среднем составил 11,0 (6,0; 15,0) лет. Характеристика пациентов по полу и наличию сопутствующей патологии представлены в табл. 1 и 2.

Все пациенты с диагнозом гипертоническая болезнь обследованы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, исключены вторичные причины артериальной гипертензии, назначена антигипертензивная терапия (табл. 3) [28– 31].

Критерии невключения в исследование: пациенты с ИИ, которым была проведена тромболитическая терапия или тромбоэкстракция; злокачественные новообразования в анамнезе; ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит; воспалительные заболевания инфекционной и аутоиммунной природы; беременность, пациенты с симптоматической артериальной гипертензией.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, кардиоэмболический, лакунарный, неуточненный и другой установленной этиологии ИИ в соответствии с патогенетической классификацией TOAST, летальный исход.

Для определения концентрации нейровоспалительных молекул в периферической крови (sTREM-2, BDNF, TGF-β1, β-NGF, IL-18, CX3CL1, LIGHT) использован метод проточной цитометрии с применением панелей для мультиплексного анализа Human Neuroinflammation Panel 1 и Human TNFSF Family Panel 1 (Biolegend, США).

При формировании базы данных использовался MS Excel 2024 (Microsoft Corporation). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (Internation Business Machines Corporation, license № Z125-3301-14, США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка. При распределении признаков, отличных от нормального, полученные данные представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q_1; Q_3]. Сравнение трех и более независимых групп по одному количественному признаку проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий попарное сравнение проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,0125$), при сравнении 3 групп использовался

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп по полу
Table 1. Characteristics of the studied groups by gender

Параметры исследования / Research parameters	Исследуемые группы / Study groups				Тестовая статистика / Test statistics		
	Группа контроля / Control group, n = 20	Группа 1 / Group 1, n = 20	Группа 2 / Group 2, n = 20	Группа 3 / Group 3, n = 20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие / Pearson's Chi-square adjusted for likelihood	Фишера / Fischer's	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля / Comparison with the control group	Сравнение исследуемых групп / Comparison of the studied groups
Мужской пол / Male	35,0% (7/20)	50,0% (10/20)	40,0% (8/20)	50,0% (10/20)	$\chi^2 = 1,38$, df = 3, p = 0,071	$F_{к–1} = 0,96$, $p_{к–1} = 0,52$; $F_{к–2} = 0,33$, $p_{к–2} = 0,75$; $F_{к–3} = 0,96$, $p_{к–3} = 0,52$	$F_{1–2} = 0,64$, $p_{1–2} = 0,54$; $F_{1–3} = 0,00$ $p_{1–3} = 1,00$; $F_{2–3} = 0,64$, $p_{2–3} = 0,54$
Женский пол / Female	65,0% (13/20)	50,0% (10/20)	60,0% (12/20)	50,0% (10/20)			

критерий Фридмана. Номинальные данные описаны с указанием абсолютных и относительных значений. Оценка статистически значимых различий номинальных показателей проведена при помощи построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ проведен с использованием корреляции рангов Спирмена (R). Статистически значимым результатами считались показатели при количественной характеристике случайностей менее 0,05. Интерпретация полученных результатов производилась на основании уровня силы связи. Выявленные корреляционные связи использовались для обучения многослойного перцептрона. В качестве функции активации в скрытом и выходном слоях использовался сигмоид, в качестве ошибки – сумма квадратов. Ценность разработанной математической модели, основанной на нейросетевом анализе, определялась при помощи ROC-анализа.

Нейросетевой анализ проведен при помощи многослойного перцептрона, использован модуль Neural Networks, входящий в состав пакета программ SPSS. Для определения ранжированного вклада исследуемых показателей в течение нейровоспалительного процесса на фоне гипертонической болезни были отобраны показатели молекул нейровоспаления и белков ФНО, изменения показателей которых обладали достоверной статистической значимостью и имели различные по степени силы и направленности корреляционные взаимосвязи.

Результаты

Первой задачей нашего исследования было определение концентрации в сыворотке крови исследуемых групп биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей. При анализе полученных данных установлено, что концентрация sTREM-2 (пг/мл) пациентов с неконтролируемой АГ и пациентов с ИИ на фоне недостигнутого целевого уровня АД превышают показатель 1 группы в 24,7 [19,2; 44,1] раза и в 33,2 [28,7; 65,3]

Таблица 2. Характеристика пациентов по наличию сопутствующей патологии
Table 2. Characteristics of patients by the presence of concomitant pathology

Параметры исследования / Research parameters	Исследуемые группы / Study groups				Тестовая статистика / Test statistics		
	Группа контроля / Control group, n = 20	Группа 1 / Group 1, n = 20	Группа 2 / Group 2, n = 20	Группа 3 / Group 3, n = 20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие / Pearson's Chi-square adjusted for likelihood	Фишера / Fischer's	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля / Comparison with the control group	Сравнение исследуемых групп / Comparison of the studied groups
ИБС / CHD	0,0% (0/20)	30,0% (6/20)	35,0% (7/20)	45,0% (9/20)	**χ^2 = 16,24, df = 3, p = 0,001**	**$F_{к–1}$ = 2,30, $p_{к–1}$ = 0,01; $F_{к–2}$ = 2,60, $p_{к–2}$ = 0,00; $F_{к–3}$ = 3,32, $p_{к–3}$ = 0,00**	$F_{1–2}$ = 0,34, $p_{1–2}$ = 0,75; $F_{1–3}$ = 0,99, $p_{1–3}$ = 0,51; $F_{2–3}$ = 0,65, $p_{2–3}$ = 0,23
ИМ в анамнезе / IM anamnesis	0,0% (0/20)	5,0% (1/20)	0,0% (0/20)	30,0% (6/20)	**χ^2 = 15,10, df = 3, p = 0,002**	**$F_{к–1}$ = 0,10, $p_{к–1}$ = 0,01;** $F_{к–2}$ = 0,10, $p_{к–2}$ = 1,00; **$F_{к–3}$ = 2,33, $p_{к–3}$ = 0,01**	$F_{1–2}$ = 0,10, $p_{1–2}$ = 0,50; **$F_{1–3}$ = 2,24, $p_{1–3}$ = 0,09; $F_{2–3}$ = 2,33, $p_{2–3}$ = 0,01**
ХСН / CHF	0,0% (0/20)	40,0% (8/20)	25,0% (5/20)	60,0% (12/20)	**χ^2 = 23,03, df = 3, p < 0,001**	**$F_{к–1}$ = 3,00, $p_{к–1}$ < 0,001; $F_{к–2}$ = 2,00, $p_{к–2}$ = 0,02; $F_{к–3}$ = 4,30, $p_{к–3}$ < 0,001**	$F_{1–2}$ = 1,09, $p_{1–2}$ = 0,33; $F_{1–3}$ = 1,30, $p_{1–3}$ = 1,00; $F_{2–3}$ = 2,30, $p_{2–3}$ = 0,50
ХБП / CKD	0,0% (0/20)	20,0% (4/20)	35,0% (7/20)	15,0% (3/20)	χ^2 = 11,37, df = 3, p = 0,01	**$F_{к–1}$ = 1,61, $p_{к–1}$ < 0,001; $F_{к–2}$ = 2,70, $p_{к–2}$ < 0,001; $F_{к–3}$ = 1,20, $p_{к–3}$ < 0,001**	$F_{1–2}$ = 1,07, $p_{1–2}$ = 0,38; $F_{1–3}$ = 0,42, $p_{1–3}$ = 0,70; $F_{2–3}$ = 1,50, $p_{2–3}$ = 0,16

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *CHD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; IM – myocardial infarction.*

раза, соответственно (p < 0,001). Показатель BDNF (пг/мл) выше в 1 группе исследуемых в 3,0 [2,9; 5,3] раза, во 2 – в 5,1 [2,6; 5,3] раза и в 3 группе пациентов – в 4,3 [2,4; 4,6] раза относительно показателя здоровых исследуемых (p < 0,001). Так же отмечается увеличение концентрации BDNF в сыворотке крови у пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД в 1,7 [1,4; 1,9] раза и больных с ИИ 1,4 [0,9; 1,6] раза в сравнении с 1 группой исследуемых (p < 0,001). Определено, что показатель TGF-β1 (пг/

Таблица 3. Данные о назначенной лекарственной терапии
Table 3. Data on prescribed drug therapy

Группы препаратов / Groups of drugs		Исследуемые группы / Study groups				Тестовая статистика / Test statistics		
		Группа контроля / Control group, n = 20	Группа 1 / Group 1, n = 20	Группа 2 / Group 2, n = 20	Группа 3 / Group 3, n = 20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие / Pearson's Chi-square adjusted for likelihood	Фишера / Fischer's	
		к	1	2	3		Сравнение с группой контроля / Comparison with the control group	Сравнение исследуемых групп / Comparison of the studied groups
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Angiotensin converting enzyme inhibitors		0,0% (0/20)	80,0% (16/20)	75,0% (15/20)	60,0% (12/20)	**χ^2 = 41,00, df = 3, p < 0,001**	**$F_{к–1}$ = 5,57, $p_{к–1}$ < 0,001; $F_{к–2}$ = 5,20, $p_{к–2}$ < 0,001; $F_{к–3}$ = 4,18, $p_{к–3}$ < 0,001**	F1–2 = 0,38, p1–2 = 0,72; F1–3 = 1,40, p1–3 = 0,30; F2–3 = 1,02, p2–3 = 0,34
Блокаторы рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor blockers		0,0% (0/20)	20,0% (4/20)	25,0% (5/20)	40,0% (8/20)	**χ^2 = 13,30, df = 3, p = 0,004**	Fк–1 = 0,51, pк–1 = 0,19; Fк–2 = 1,90, pк–2 = 0,10; **$F_{к–3}$ = 2,91, $p_{к–3}$ = 0,02**	F1–2 = 0,38, p1–2 = 0,73; F1–3 = 1,40, p1–3 = 0,19; F2–3 = 1,02, p2–3 = 0,34
Блокаторы медленных кальциевых каналов / Slow Calcium channel blockers		0,0% (0/20)	0,0% (0/20)	40,0% (2/20)	50,0% (4/20)	**χ^2 = 9,60, df = 3, p = 0,02**	Fк–1 = 0,00, pк–1 = 1,00; Fк–2 = 0,61, pк–2 = 0,62; Fк–3 = 1,51, pк–3 = 0,19	F1–2 = 0,61, p1–2 = 0,62; F1–3 = 1,51, p1–3 = 0,19; F2–3 = 0,90, p2–3 = 0,66
Диуретики / Diuretics	Тиазидо-подобные / Thiazido-like	0,0% (0/20)	60,0% (12/20)	80,0% (16/20)	100,0% (20/20)	**χ^2 = 43,10, df = 3, p < 0,001**	Fк–1 = 4,20, pк–1 < 0,001; Fк–2 = 5,60, pк–2 < 0,001; Fк–3 = 7,08, pк–3 < 0,001	F1–2 = 1,40, p1–2 = 0,30; $F_{1–3}$ = 2,91, **$p_{1–3}$ = 0,01;** F2–3 = 1,51, p2–3 = 0,19
	Антагонисты альдостерона / Aldosterone antagonists	0,0% (0/20)	40,0% (8/20)	60,0% (5/20)	100,0% (12/20)	**χ^2 = 23,00, df = 3, p < 0,001**	**$F_{к–1}$ = 2,91, $p_{к–1}$ = 0,02;** Fк–2 = 1,90, pк–2 = 0,10; **$F_{к–3}$ = 4,18, $p_{к–3}$ < 0,001**	F1–2 = 1,02, p1–2 = 0,34; F1–3 = 1,27, p1–3 = 0,23; **$F_{2–3}$ = 2,29, $p_{2–3}$ = 0,03**
β-адреноблокаторы / β-adrenoblockers		0,0% (0/20)	25,0% (5/20)	85,0% (17/20)	35,0% (16/20)	**χ^2 = 51,30, df = 3, p < 0,001**	Fк–1 = 1,90, pк–1 = 0,10; **$F_{к–2}$ = 6,00, $p_{к–2}$ < 0,001; $F_{к–3}$ = 5,60, $p_{к–3}$ < 0,001**	**$F_{1–2}$ = 4,11, $p_{1–2}$ < 0,001; $F_{1–3}$ = 3,70, $p_{1–3}$ < 0,001;** F2–3 = 0,42, p2–3 = 0,70
Дезагреганты / Disaggregants		0,0% (0/20)	35,0% (7/20)	80,0% (16/20)	100,0% (20/20)	**χ^2 = 64,50, df = 3, p < 0,001**	**Fк–1 = 2,60, $p_{к–1}$ = 0,04; $F_{к–2}$ = 5,60, $p_{к–2}$ < 0,001; $F_{к–3}$ = 7,08, $p_{к–3}$ < 0,001**	**$F_{1–2}$ = 3,00, $p_{1–2}$ = 0,005; $F_{1–3}$ = 4,51, $p_{1–3}$ < 0,001;** F2–3 = 1,51, p2–3 = 0,19
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы / HMG-CoA reductase inhibitors		0,0% (0/20)	100,0% (20/20)	100,0% (20/20)	100,0% (20/20)	**χ^2 = 90,00, df = 3, p < 0,001**	**$F_{к–1}$ = 7,08, $p_{к–1}$ < 0,001; $F_{к–2}$ = 7,08, $p_{к–2}$ < 0,001; $F_{к–3}$ = 7,08, $p_{к–3}$ < 0,001**	F1–2 = 0,00, p1–2 = 1,00; F1–3 = 0,00, p1–3 = 1,00; F2–3 = 0,00, p2–3 = 1,00

мл) был выше у пациентов с ИИ при сравнении с показателями контрольной группы в 1,4 [0,9; 1,8] раза (p = 0,006), второй когорты больных – в 2,1 [1,7; 2,8] раза (p = 0,007). С высокой степенью статистической значимости выявлено повышение показателя β-NGF (пг/мл) у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД в 1,8 [1,8; 3,3] раза, недостигнутым целевым уровнем АД – в 2,8 [1,7; 3,1] раза и у пациентов с острой церебральной ишемией – в 3,2 [1,8; 4,9] раза при сопоставлении с показателем контрольной группы (p < 0,001). Концентрация IL-18 (пг/мл) в сыворотке крови в 1, 2 и 3 группах исследуемых в 5,6 [3,0; 5,8] раза, в 4,3 [2,0; 4,6] раза, в 7,0 [4,0; 7,3] раза выше показателей контрольной группы (p < 0,001). Так же показатель IL-18 преобладал в группе больных с ИИ относительно группы лиц с достигнутым целевым уровнем АД в 1,6 [0,9; 1,7] раза (p = 0,002).

Содержание CX3CL1 (пг/мл) в 1, 2 и 3 группах исследуемых было выше, чем в группе контроля в 2,2 [2,1; 2,9] раза, в 1,3 [1,1; 1,5] раза, в 1,4 [1,3; 1,7] раза, соответственно (p < 0,001). В свою очередь, уровень CX3CL1 в 1 группе был выше показателей 2 и 3 групп в 1,7 [1,6; 1,9] раза и в 1,6 [1,6; 1,7] раза (p < 0,001). Содержание молекул LIGHT (пг/мл) в сыворотке крови ниже во 2 группе в 17,4 [11,7; 25,7] раза, а также 3 группе в 18,2 [12,2; 24,0] раза в сравнении с показателем контрольной группы исследуемых (p < 0,001). Полученные результаты представлены в табл. 4.

Корреляционный анализ. Установлено, что у группы пациентов с достигнутым целевым уровнем АД определяются умеренные по силе корреляционные связи между показателями систолического (0,488, p = 0,029) и диастолического (0,459, p = 0,042) АД с концентрацией в сыворотке крови BDNF. Прослеживаются заметные по силе связи между уровнем β-NGF и IL-18 (–0,608, p = 0,005); CX3CL1 и BDNF (–0,603, p = 0,006). Анализируя корреляционные взаимосвязи показателей у пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД, установлено, что между уровнем САД и уровнями TGF-β1 (–0,567, p = 0,009) и BDNF (–0,505, p = 0,023) определяются умеренные по силе корреляционные связи. Обращает на себя внимание статистически достоверная высокая по значимости связь показателя TGF-β1 со значениями BDNF (0,672, p = 0,002), CX3CL1 (0,647, p = 0,003) и β-NGF (0,468, p = 0,039). Среди лабораторных показателей у пациентов с ишемическим инсультом, забор крови из кубитальной вены, у которых осуществлен в 1-е сутки от начала заболевания, выявлена заметная по силе корреляционная связь между показателем TGF-β1 и β-NGF (–0,614, p = 0,005). Таким образом, результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии различных молекулярно-молекулярных взаимодействий и их связях с системами контроля АД не только у пациентов с ИИ, но и у пациентов с АГ.

Учитывая многовекторность протекающих патологических реакций при АГ, включающих несколько систем организма, а также данные об изменении показателей различных нейроактивных молекул у групп с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД и ишемическим инсультом, мы предположили, что наиболее рациональным выбором для разработки прогностической модели является нейросетевой анализ. Нейросетевой анализ с использованием нескольких слоев позволяет определить более глубинные связи и закономерности, возникающие между зависимой и независимыми переменными, что определяет его высокие предсказательные возможности [32].

Нейросетевой анализ проведен при помощи многослойного персептрона, использован модуль Neural Networks, входящий в состав пакета программ SPSS. Были использованы данные, полученные на 1 и 2 этапах исследования: содержание молекул sTREM-2, BDNF, TGF-β1, β-NGF, IL-18, CX3CL1, LIGHT в сыворотке крови, корреляционный анализ. Выделено 2 группы пациентов: 1 – пациенты с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД, 2 – пациенты с ИИ, развившимся на фоне недостигнутого целевого уровня АД.

Таким образом, число входных нейронов составило – 7, количество скрытых слоев – 2. В первом скрытом слое количество распределенных нейронов было равно 5, во втором – 4. Для активации скрытых и выходного слоев использовался сигмоид. Сигмоидная функция позволяет преобразовывать переменные в диапазон (0;1), что соответствует дизайну исследования. В качестве функции ошибки использовалась сумма квадратов. Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рис. 1.

По результатам проведенного нейросетевого анализа определен ранжированный вклад исследуемых биомаркеров в патогенез нейровоспаления на фоне течения гипертеонической болезни (рис. 2).

Достоверность результатов, полученных при использовании нейронной сети, подтверждена при помощи ROC-анализа (рис. 3).

Нейросетевая модель обладает достаточно высокой степенью достоверности, что подтверждается данными проведенного ROC-анализа. Чувствительность разработанной модели составляет 90%, специфичность – 97,5%, процент неверных результатов – 5% (AUC = 0,971 [95% ДИ 0,946–0,990]; Ac = 0,95; Sp = 0,98; Se = 0,9; p < 0,001).

Таким образом, нами продемонстрирован различный по выраженности вклад биомаркеров нейровоспаления и белков семейства ФНО в патогенез развития нейровоспалительной реакции на фоне течение артериальной гипертензии. Наибольший

вклад в данном случае вносят BDNF (18%), IL-18 (17%) и sTREM-2 (16%), далее в порядке убывания CX3CL1 (13%), TGF-β1 (13%), LIGHT (12%), β-NGF (11%).

Обсуждение

Схожесть механизмов развития нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью и ишемическим инсультом подтверждается наличием однонаправленных сдвигов показателей биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей. Исходя из полученных результатов, мы предполагаем наличие различий в активности нейровоспалительного процесса у пациентов с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД. Основанием для данного предполо-

Таблица 4. Содержание биомаркеров нейровоспаления и белков семейства ФНО в сыворотке крови у здоровых лиц, пациентов с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД, ишемическим инсультом в 1-е сутки заболевания
Table 4. The content of neuroinflammation biomarkers and TNF family proteins in the blood serum of healthy individuals, patients with achieved and unachieved target blood pressure levels, and ischemic stroke on the 1st day of the disease

Параметры исследования / Research parameters	Исследуемые группы / Study groups				Тестовая статистика / Test statistics		
	Группа контроля / Control group, n = 20	Группа 1 / Group 1, n = 20	Группа 2 / Group 2, n = 20	Группа 3 / Group 3, n = 20	Краскела–Уоллиса / Kraskel–Wallis, df = 3	Манна–Уитни / Manna–Whitney	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля / Comparison with the control group	Сравнение исследуемых групп / Comparison of the studied groups
sTREM-2	53,42 [43,70; 147,14]	319,21 [233,16; 387,39]	1445,20 [874,48; 1987,24]	1905,68 [1359,88; 2963,08]	**H = 57,18, p < 0,001**	**Uк–1 = 0,0, pк–1 < 0,001; Uк–2 = 0,0, pк–2 < 0,001; Uк–3 = 0,0, pк–3 < 0,001**	**U1–2 = 4,0, p1–2 < 0,001; U1–3 = 12,0, p1–3 < 0,001; U2–3 = 128,0, p2–3 = 0,006**
IL-18	23,87 [13,94; 32,92]	133,26 [98,13; 192,01]	103,32 [64,28; 141,06]	167,04 [130,87; 240,39]	**H = 47,76, p < 0,001**	**Uк–1 = 9,0, pк–1 < 0,001; Uк–2 = 14,0, pк–2 < 0,001; Uк–3 = 0,0, pк–3 < 0,001**	U1–2 = 129,0, p1–2 = 0,055; U1–3 = 136,0, p1–3 = 0,083; **U2–3 = 85,0, p2–3 = 0,002**
TGF-β1	28,55 [23,56; 31,67]	44,47 [18,87; 62,62]	18,82 [10,04; 33,03]	40,18 [27,94; 55,86]	**H = 11,56, p = 0,009**	Uк–1 = 144,0, pк–1 = 0,130; Uк–2 = 132,0, pк–2 = 0,066; **Uк–3 = 99,0, pк–3 = 0,006**	U1–2 = 125,0, p1–2 = 0,042; U1–3 = 198,0, p1–3 = 0,957; **U2–3 = 100,0, p2–3 = 0,007**
BDNF	3075,76 [2333,09; 4443,14]	9336,95 [6673,68; 12383,49]	15837,38 [12376,65; 17141,99]	13322,28 [10809,38; 20368,09]	**H = 52,48, p < 0,001**	**Uк–1 = 8,0, pк–1 < 0,001; Uк–2 = 0,0, pк–2 < 0,001; Uк–3 = 8,0, pк–3 < 0,001**	**U1–2 = 50,0, p1–2 < 0,001; U1–3 = 86,0, p1–3 = 0,002;** U2–3 = 170,0, p2–3 = 0,471
β-NGF	4,87 [3,62; 6,08]	8,71 [6,56; 20,27]	13,83 [6,25; 19,04]	15,40 [6,38; 29,78]	**H = 32,67, p < 0,001**	**Uк–1 = 32,0, pк–1 < 0,001; Uк–2 = 29,0, pк–2 < 0,001; Uк–3 = 27,0, pк–3 < 0,001**	U1–2 = 198,0, p1–2 = 0,957; U1–3 = 181,0, p1–3 = 0,607; U2–3 = 174,5, p2–3 = 0,490
CX3CL1	6,75 [5,98; 7,03]	14,98 [12,53; 20,15]	9,06 [7,83; 10,35]	9,22 [7,83; 11,98]	**H = 58,25, p < 0,001**	**Uк–1 = 0,0, pк–1 < 0,001; Uк–2 = 6,0, pк–2 < 0,001; Uк–3 = 0,0, pк–3 < 0,001**	**U1–2 = 40,0, p1–2 < 0,001; U1–3 = 37,0, p1–3 < 0,001;** U2–3 = 191,0, p2–3 = 0,808
LIGHT	12,79 [11,87; 59,13]	12,20 [11,38; 12,73]	222,34 [139,27; 305,55]	299,84 [252,23; 348,27]	**H = 50,42, p < 0,001**	Uк–1 = 133,5, pк–1 = 0,072; **Uк–2 = 20,0, pк–2 < 0,001; Uк–3 = 21,0, pк–3 < 0,001**	**U1–2 = 16,0, p1–2 < 0,001; U1–3 = 18,0, p1–3 < 0,001;** U2–3 = 131,0, p2–3 = 0,062

жения послужила различная картина показателей биомаркеров в исследуемых группах пациентов. Содержание нейровоспалительных биомолекул и белков семейства ФНО максимально приближено к показателям пациентов с ИИ, регистрируются в группе больных с недостигнутым целевым уровнем АД. Вышеописанное предположение согласуется с воззрениями о функциональных особенностях НВЕ и ГЭБ, которые тесно связаны с состоянием сосудистой стенки [33–36].

Зависимость нейроиммунного статуса от уровня артериального давления подтверждена при помощи корреляционного анализа взаимосвязей исследуемых лабораторных показателей. Определено, что уровень нейропротективного BDNF в сыворотке крови сопряжен с показателями артериального давления. Повышение концентрации BDNF, вероятнее всего, опосредованно увеличением проницаемости сосудистой стенки на фоне повышенных цифр АД, что, в свою очередь, способствует миграции клеток иммунной системы из сосудистого русла в перивазкулярное пространство НВЕ и запуску местного иммунного ответа.

Также обращает на себя внимание, что при контролируемом течении АГ уровень β-NGF, отвечающего за рост нервной ткани и нейропластичность, положительно коррелирует с показателями sTREM-2 [37]. Необходимость элиминации поврежденных нейронов провоцирует синтез sTREM-2. Одновременно запускается нейрорепаративный процесс, который, прежде всего, включает развитие новых синаптических связей, осуществляющийся при непосредственном участии регулятора активности синапсинов β-NGF. β-NGF также может быть рассмотрен как агент, ингибирующий активность провоспалительных цитокинов, ввиду наличия у него отрицательной корреляционной связи с цитотоксическим IL-18. Судя по всему, активно протекающий синапсогенез, регулируемый β-NGF по принципу обратной связи, может оказывать тормозящее воздействие на синтез IL-18, прекращая тем самым прогрессирование цитолиза нервных клеток. Изменение синтеза CX3CL1 оказывает влияние на одного из участников синтеза синапсинов – BDNF. Учитывая, что основная функция BDNF заключается в контроле накопления медиаторов в синаптических везикулах, снижение его образования на фоне увеличения синтеза CX3CL1 может свидетельствовать о запуске механизма повышенного выброса нейромедиаторов в условиях возникшего стресса, что, в свою очередь, может приводить к двум противоположенным эффектам. Первый связан с усилением нейрометаболической активности головного мозга на фоне повышенной продукции нейромедиаторов, что может рассматриваться как компенсаторный механизм в условиях остро возникшего стресса, направленный на перераспределение энергетиче-

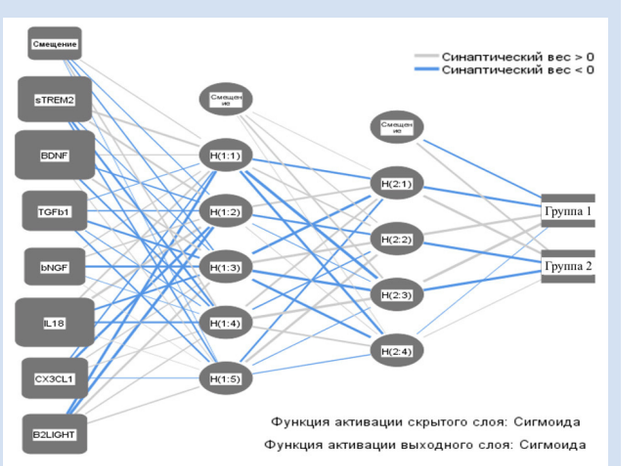


Рисунок 1. Архитектура многослойного перцептрона, позволяющего определить ранжированный вклад исследуемых показателей в патогенез нейровоспаления на фоне гипертонической болезни
Figure 1. The architecture of a multilayer perceptron, which makes it possible to determine the ranked contribution of the studied indicators to the pathogenesis of neuroinflammation against the background of hypertension

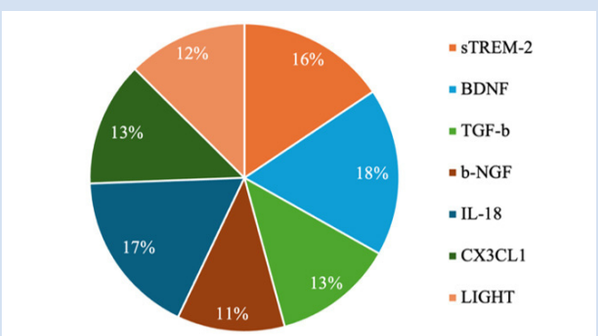


Рисунок 2. Распределение независимых переменных по степени важности в структуре нейронной сети
Figure 2. Distribution of independent variables by degree of importance in the neural network structure

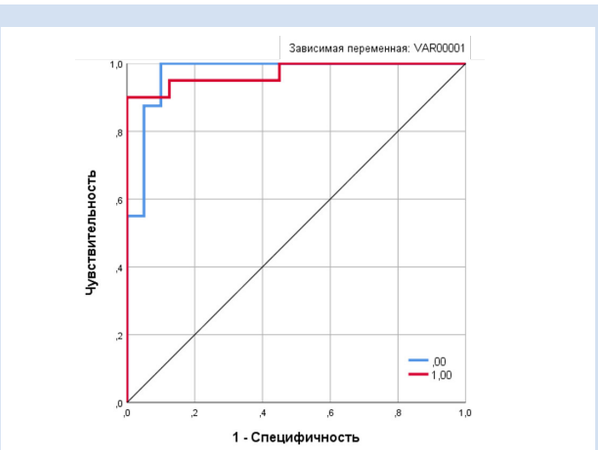


Рисунок 3. ROC-анализ прогностической ценности нейронной сети, позволяющей оценить риск развития нейровоспаления у пациентов на фоне гипертонической болезни
Figure 3. ROC is an analysis of the reliability level of the neural network, which makes it possible to determine the ranked contribution of the studied indicators to the pathogenesis of neuroinflammation against the background of hypertension

ских ресурсов в сторону не вовлеченных в патологический процесс участков головного мозга. С другой стороны, усиление расхода нейромедиаторов может привести к истощению их запасов и, как следствие, снизить компенсаторные возможности вещества головного мозга. Уменьшение компенсаторного резерва в большинстве случаев выступает неблагоприятным фактором, усугубляющим течение патологического процесса, способного оказывать негативное влияние на дальнейший восстановительный прогноз.

Изменения показателей молекул нейровоспаления и белков семейства ФНО, которые выявлены у пациентов с достигнутым целевым уровнем артериального давления, дают основание предположить, что у пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией, не смотря на принимаемую гипотензивную терапию протекает хронический нейровоспалительный процесс.

Неконтролируемая артериальная гипертензия характеризуется более выраженными сдвигами показателей биомаркеров нейровоспаления и белков семейства ФНО, которые схожи с показателями пациентов с развившимся ишемическим инсультом на фоне недостигнутого целевого уровня АД. Регистрируются однонаправленные количественные изменения всех исследуемых биомаркеров кроме молекулы TGF-β1. В то же время необходимо отметить, что не смотря на отсутствие выраженных количественных сдвигов показателя TGF-β1 в группе пациентов с неконтролируемой АГ, выявляется зависимость указанного показателя от уровня систолического артериального давления. TGF-β1 на сегодняшний день рассматривается как один с участников, влияющих на контроль активности микроглии. Вероятно, что в момент выраженного подъема артериального давления на фоне уже протекающего нейровоспалительного процесса, дополнительная проницаемость сосудистой стенки влечет за собой повышение миграции макрофагов, нейтрофилов и других заинтересованных клеток в вещество головного мозга из сосуда, входящего в состав НВЕ, что является пусковым фактором активации микроглии через молекулу TGF-β1.

Активация микроглиального матрикса подтверждается наличием положительных взаимосвязей между показателем TGF-β1 и биомаркерами, обладающими нейропротективным эффектом – BDNF, β-NGF и CX3CL1.

Одновременная регистрация изменений концентрации про- и противоспалительных показателей может указывать на течение у пациентов с неконтролируемой АГ двух разнонаправленных процессов, основными паттернами которых выступают нейровоспаление и нейрорепарация.

Заключение

Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют об изменении показателей нейроиммунного статуса у пациентов с гипертонической болезнью. Обращает на себя внимание, что содержание биомаркеров, связанных с нейровоспалением, у пациентов с недостигнутым целевым уровнем артериального давления максимально приближено к показателям пациентов с ишемическим инсультом. В то же время в группе пациентов с достигнутым целевым уровнем АД также отмечается сдвиг исследуемых показателей, но в меньшей степени, что может указывать на наличие нейровоспалительного процесса, который присутствует даже на фоне приема антигипертензивной терапии и контроле АД. Разработанная при помощи нейросетевого анализа математическая модель позволила определить ранжированный вклад исследуемых параметров в патогенез нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для более персонифицированного подхода в лечении пациентов через воздействие на те или иные звенья патогенеза, тем самым модерируя протекающий процесс и оказывая влияние на дальнейший прогноз заболевания.

Конфликт интересов

А.Ю. Ма-Ван-дэ заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Фефелова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Ширшов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Д. Ма-Ван-дэ заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Емельянов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Информация об авторах

Ма-Ван-дэ Алексей Юрьевич, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9005-3581

Author Information Form

Ma-Van-de Aleksey Yu., assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9005-3581

Фефелова Елена Викторовна, доктор медицинских наук, доцент профессор кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0724-0352

Ширшов Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1128-8789

Ма-Ван-дэ Василина Денисовна, кандидат медицинских наук ассистент кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6539-802X

Емельянов Артур Сергоевич, кандидат медицинских наук, доцент доцент кафедры нормальной физиологии имени Б.И. Кузника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6846-1565

Fefelova Elena V., Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor of the Department of Pathological Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0724-0352

Shirshov Yuri A., Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1128-8789

Ma-Van-de Vasilina D., Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6539-802X

Emelyanov Artur S., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the B.I. Kuznik Department of Normal Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6846-1565

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2020. №3.

2. Hengel F.E. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag / F.E. Hengel, C. Sommer, U. Wenzel – DOI 10.1055/a-1577-8663 // Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2022. – Bd. 147, № 7. – S. 414-428.

3. Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Сухарева А.Е., Усов В.Ю., Фальковская А.Ю. Особенности изменений показателей МР-томографии головного мозга под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной гипертензией // РКЖ. 2023. №7.

4. Alves de Lima K. Meningeal Immunity and Its Function in Maintenance of the Central Nervous System in Health and Disease / K. Alves de Lima, J. Rustenhoven, J. Kipnis. – DOI 10.1146/annurev-immunol-102319-103410 // Annual Review of Immunology. – 2020. – Vol. 38. – P. 597-620.

5. The Neurovascular Unit: Effects of Brain Insults During the Perinatal Period / A.H. Bell, S.L. Miller, M. Castillo-Melendez, A. Malhotra. – DOI 10.3389/fnins.2019.01452 // Frontiers in Neuroscience. – 2020. – Vol. 13. – P. 1452

6. Prinz M., Masuda T., Wheeler M.A., Quintana F.J. Microglia and Central Nervous System-Associated Macrophages-From Origin to Disease Modulation // Annual Review of Immunology. 2021. Vol. 39. P. 251-277.

7. Stanley E.R., Biundo F., Gökhan Ş., Chitu V. Differential regulation of microglial states by colony stimulating factors // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2023. Vol. 17. P. 1275935.

8. Xiang C., Li H., Tang W. Targeting CSF-1R represents an effective strategy in modulating inflammatory diseases // Pharmacological Research. 2023. Vol. 187. P. 106566.

9. Feng X., Feng W., Ji Y., Jin T., Li J. et al. Transforming growth factor-beta1 negatively regulates SOCS7 via EGR1 during wound healing // Cell Communication and Signaling. 2022. Vol. 20.

10. Ма-Ван-дэ А.Ю. Роль отдельных молекул нейровоспаления в патогенезе ишемического инсульта. Часть I / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов. – DOI 10.52485/19986173_2024_1_139 // Забайкальский медицинский вестник. – 2024. – Т. 1. – С. 139-147.

11. Wang C., Zong S., Cui X., Wang X., Wu S., Wang L., Liu Y., Lu Z. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease // Front Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172

12. Gibon, J. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain / J. Gibon, P. A. Barker // The Neuroscientist. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 587-604.

13. Sims, S. K. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research / S. K. Sims, B. Wilken-Resman, C. J. Smith, A. Mitchell, L. McGonegal, C. Sims-Robinson // Neural Plasticity. – 2022. – Art. 3889300.

14. Cesca, F. The synapsins: key actors of synapse function and plasticity / F. Cesca, P. Baldelli, F. Valtorta, F. Benfenati // Progress in Neurobiology. – 2010. – Vol. 91. – P. 313-348.

15. Meng, Mao. MicroRNA-195 prevents hippocampal microglial/macrophage polarization towards the M1 phenotype induced by chronic brain hypoperfusion through regulating CX3CL1/CX3CR1 signaling / Mao Meng, Yi Xu, Xin-Yu Zhang, Lin Yang, Xiao-Bin An, Yang Qu, et al. // Journal of Neuroinflammation. – 2020. – Vol. 17, № 1. – Art. 244. – DOI: 10.1186/s12974-020-01919-w.

16. Navabi, S. P. Microglia-induced neuroinflammation in hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury / S. P. Navabi, F. Badreh, M. Khombi Shooshtari, S. Hajipour, S. Moradi Vastegani, S. E. Khoshnam // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, № 16. – Art. e35869. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35869.

17. Fan, Qingyuan. The intracellular domain of CX3CL1 regulates adult neurogenesis and Alzheimer's amyloid pathology / Qingyuan Fan, Manoshi Gayen, Neeraj Singh, Fan Gao, Wanxia He, Xiangyou Hu, et al. // Journal of Experimental Medicine. – 2019. – Vol. 216, № 8. – P. 1891-1903. – DOI: 10.1084/jem.20182238.

18. Palsamy K., Chen J.Y., Skaggs K., Qadeer Y., Connors M., Cutler N., Richmond J., Kommidi V., Poles A., Affrunti D., Powell C., Goldman D., Parent J.M. Microglial depletion after brain injury prolongs inflammation and impairs brain repair, adult neurogenesis and pro-regenerative signaling // Glia. 2023. Vol. 71, №11. P. 2642-2663. DOI: 10.1002/glia.24444

19. Li, Y. TREM2: potential therapeutic targeting of microglia for Alzheimer's disease / Y. Li, H. Xu, H. Wang, K. Yang, J. Luan, S. Wang // Biomed Pharmacother. – 2023. – Vol. 165. – Art. 115218. – DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115218.

20. Andreone, B. J. Alzheimer's-associated PLCγ2 is a signaling node required for both TREM2 function and the inflammatory response in human microglia / B. J. Andreone, L. Przybyla, C. Llapashtica, A. Rana, S. S. Davis, B. van Lengerich, et al. // Nat Neurosci. – 2020. – Vol. 23. – P. 927–938. – DOI: 10.1038/s41593-020-0650-6.

21. Peng, B. Intrahepatic macrophage reprogramming associated with lipid metabolism in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure / B. Peng, H. Li, K. Liu, P. Zhang, Q. Zhuang, J. Li, et al. // J Transl Med. – 2023. – Vol. 21. – Art. 419. – DOI: 10.1186/s12967-023-04294-1.

22. Kawabori M., Kacimi R., Kauppinen T., Calosing C., Kim J.Y., Hsieh C.L., Nakamura M.C., Yenari M.A. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) deficiency attenuates phagocytic activities of microglia and exacerbates ischemic damage in experimental stroke // J Neurosci. 2015. Vol. 35, №8. P. 3384-3396. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2620-14.2015.

23. Zhu H., Hu S., Li Y., Sun Y., Xiong X., Hu X., Chen J., Qiu S. Interleukins and Ischemic Stroke // Front Immunol. 2022. Vol. 13. P. 828447. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828447.

24. Mauri, D. N. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator / D. N. Mauri, R. Ebner, R. I. Montgomery, K. D. Kochel, T. C. Cheung, et al. // Immunity. – 1998. – Vol. 8. – P. 21-30.

25. Abraira, L. Exploratory study of blood biomarkers in patients with post-stroke epilepsy / L. Abraira, S. López-Maza, M. Quintana, E. Fonseca, M. Toledo, et al. // European Stroke Journal. – 2024. – Vol. 9, № 3. – P. 763-771.

26. Machine learning approaches for predicting hypertension and its associated factors using population-level data from three south asian countries / S.M.S. Islam, A. Talukder, M.A. Awal, et al. // Front Cardiovasc Med. 2022. Vol. 9. P. 839379. DOI: 10.3389/fcvm.2022.839379

27. Survey and evaluation of hypertension machine learning research / C. du Toit, T.Q.B. Tran, N. Deo, et al. // J Am Heart Assoc. 2023. Vol. 12, №9. P. e027896. DOI: 10.1161/JAHA.122.027896.

28. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6117 // Российский кардиологический журнал. – 2024 – Т. 29, № 9. – 6117.

29. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; разработчик: Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество». – 2022. – ID КР62_2. – Кодирование по МКБ: I10, I11, I12, I13, I15. – Возрастная категория: взрослые.

30. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; разработчик: Всероссийское общество неврологов, Национальное общество по изучению инсульта. – 2022. – ID КР92_2. – Кодирование по МКБ: I63, I64, G45. – Возрастная категория: взрослые.

31. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; разработчик: Всероссийское общество неврологов, Национальное общество по изучению инсульта. – 2024. – ID КР92_3. – Кодирование по МКБ: I63, I64, G45. – Возрастная категория: взрослые. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2 (дата обращения: 07.02.2025).

32. Survey and evaluation of hypertension machine learning research / C. du Toit, T.Q.B. Tran, N. Deo, et al. // J Am Heart Assoc. 2023. Vol. 12, №9. P. e027896. DOI: 10.1161/JAHA.122.027896

33. Optogenetic assessment of VIP, PV, SOM and NOS inhibitory neuron activity and cerebral blood flow regulation in mouse somato-sensory cortex / M.B. Krawchuk, C.F. Ruff, X.Yang [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X19870105 // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 1427-1440.

34. nNOS-expressing interneurons control basal and behaviorally evoked arterial dilation in somatosensory cortex of mice / C.T. Echagarruga, K.W. Gheres, J.N. Norwood, P.J. Drew. – DOI 10.7554/eLife.60533 // eLife. – 2020. – Vol. 9. – P. e60533.

35. Key Aspects of Neurovascular Control Mediated by Specific Populations of Inhibitory Cortical Interneurons / L. Lee, L. Boorman, E. Glendenning [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhz251 // Cerebral Cortex. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 2452-2464.

36. Organizational hierarchy and structural diversity of microvascular pericytes in adult mouse cortex / R.I. Grant, D.A. Hartmann, R.G. Underly [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X17732229 // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 411-425.

37. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) deficiency attenuates phagocytic activities of microglia and exacerbates ischemic damage in experimental stroke / M. Kawabori, R. Kacimi, T. Kauppinen [et al]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2620-14.2015 // Journal of Neuroscience. – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 3384-3396.

REFERENCES

1. Vasilevsky D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Zavgorodnyaya M.V. Pathogenesis of Arterial Hypertension (lecture) // Russian Biomedical Research. 2020. No. 3. (in Russian).

2. Hengel F.E. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag / F.E. Hengel, C. Sommer, U. Wenzel – DOI 10.1055/a-1577-8663 // Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2022. – Bd. 147, № 7. – S. 414-428.

3. Lichikaki V.A., Mordovin V.F., Pekarsky S.E., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Sukhareva A.E., Usov V.Yu., Falkovskaya A.Yu. Features of changes in brain MRI indicators under the influence of renal denervation in patients with resistant hypertension // Russian Journal of Radiology. 2023. No. 7. (in Russian).

4. Alves de Lima K. Meningeal Immunity and Its Function in Maintenance of the Central Nervous System in Health and Disease / K. Alves de Lima, J. Rustenhoven, J. Kipnis. – DOI 10.1146/annurev-immunol-102319-103410 // Annual Review of Immunology. – 2020. – Vol. 38. – P. 597-620.

5. The Neurovascular Unit: Effects of Brain Insults During the Perinatal Period / A.H. Bell, S.L. Miller, M. Castillo-Melendez, A. Malhotra. – DOI 10.3389/fnins.2019.01452 // Frontiers in Neuroscience. – 2020. – Vol. 13. – P. 1452

6. Prinz M., Masuda T., Wheeler M.A., Quintana F.J. Microglia and Central Nervous System-Associated Macrophages-From Origin to Disease Modulation // Annual Review of Immunology. 2021. Vol. 39. P. 251-277.

7. Stanley E.R., Biundo F., Gökhan Ş., Chitu V. Differential regulation of microglial states by colony stimulating factors // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2023. Vol. 17. P. 1275935.

8. Xiang C., Li H., Tang W. Targeting CSF-1R represents an effective strategy in modulating inflammatory diseases // Pharmacological Research. 2023. Vol. 187. P. 106566.

9. Feng X., Feng W., Ji Y., Jin T., Li J. et al. Transforming growth factor-beta1 negatively regulates SOCS7 via EGR1 during wound healing // Cell Communication and Signaling. 2022. Vol. 20.

10. Ma-Van-de A.Yu. The Role of Individual Neuroinflammation Molecules in the Pathogenesis of Ischemic Stroke. Part I / A.Yu. Ma-Van-de, E.V. Fefelova, Yu.A. Shirshov. – DOI 10.52485/19986173_2024_1_139 // Zabaikalsky Medical Bulletin. – 2024. – Vol. 1. – P. 139-147. (in Russian).

11. Wang C., Zong S., Cui X., Wang X., Wu S., Wang L., Liu Y., Lu Z. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease // Front Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172

12. Gibon, J. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain / J. Gibon, P. A. Barker // The Neuroscientist. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 587-604.

13. Sims, S. K. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research / S. K. Sims, B. Wilken-Resman, C. J. Smith, A. Mitchell, L. McGonegal, C. Sims-Robinson // Neural Plasticity. – 2022. – Art. 3889300.

14. Cesca, F. The synapsins: key actors of synapse function and plasticity / F. Cesca, P. Baldelli, F. Valtorta, F. Benfenati // Progress in Neurobiology. – 2010. – Vol. 91. – P. 313-348.

15. Meng, Mao. MicroRNA-195 prevents hippocampal microglial/macrophage polarization towards the M1 phenotype induced by chronic brain hypoperfusion through regulating CX3CL1/CX3CR1 signaling / Mao Meng, Yi Xu, Xin-Yu Zhang, Lin Yang, Xiao-Bin An, Yang Qu, et al. // Journal of Neuroinflammation. – 2020. – Vol. 17, № 1. – Art. 244. – DOI: 10.1186/s12974-020-01919-w.

16. Navabi, S. P. Microglia-induced neuroinflammation in hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury / S. P. Navabi, F. Badreh, M. Khombi Shooshtari, S. Hajipour, S. Moradi Vastegani, S. E. Khoshnam // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, № 16. – Art. e35869. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35869.

17. Fan, Qingyuan. The intracellular domain of CX3CL1 regulates adult neurogenesis and Alzheimer's amyloid pathology / Qingyuan Fan, Manoshi Gayen, Neeraj Singh, Fan Gao, Wanxia He, Xiangyou Hu, et al. // Journal of Experimental Medicine. – 2019. – Vol. 216, № 8. – P. 1891-1903. – DOI: 10.1084/jem.20182238.

18. Palsamy K., Chen J.Y., Skaggs K., Qadeer Y., Connors M., Cutler N., Richmond J., Kommidi V., Poles A., Affrunti D., Powell C., Goldman D., Parent J.M. Microglial depletion after brain injury prolongs inflammation and impairs brain repair, adult neurogenesis and pro-regenerative signaling // Glia. 2023. Vol. 71, №11. P. 2642-2663. DOI: 10.1002/glia.24444

19. Li, Y. TREM2: potential therapeutic targeting of microglia for Alzheimer's disease / Y. Li, H. Xu, H. Wang, K. Yang, J. Luan, S. Wang // Biomed Pharmacother. – 2023. – Vol. 165. – Art. 115218. – DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115218.

20. Andreone, B. J. Alzheimer's-associated PLCγ2 is a signaling node required for both TREM2 function and the inflammatory response in human microglia / B. J. Andreone, L. Przybyla, C. Llapashtica, A. Rana, S. S. Davis, B. van Lengerich, et al. // Nat Neurosci. – 2020. – Vol. 23. – P. 927–938. – DOI: 10.1038/s41593-020-0650-6.

21. Peng, B. Intrahepatic macrophage reprogramming associated with lipid metabolism in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure / B. Peng, H. Li, K. Liu, P. Zhang, Q. Zhuang, J. Li, et al. // J Transl Med. – 2023. – Vol. 21. – Art. 419. – DOI: 10.1186/s12967-023-04294-1.

22. Kawabori M., Kacimi R., Kauppinen T., Calosing C., Kim J.Y., Hsieh C.L., Nakamura M.C., Yenari M.A. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) deficiency attenuates phagocytic activities of microglia and exacerbates ischemic damage in experimental stroke // J Neurosci. 2015. Vol. 35, №8. P. 3384-3396. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2620-14.2015.

23. Zhu H., Hu S., Li Y., Sun Y., Xiong X., Hu X., Chen J., Qiu S. Interleukins and Ischemic Stroke // Front Immunol. 2022. Vol. 13. P. 828447. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828447.

24. Mauri, D. N. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator / D. N. Mauri, R. Ebner, R. I. Montgomery, K. D. Kochel, T. C. Cheung, et al. // Immunity. – 1998. – Vol. 8. – P. 21-30.

25. Abraira, L. Exploratory study of blood biomarkers in patients with post-stroke epilepsy / L. Abraira, S. López-Maza, M. Quintana, E. Fonseca, M. Toledo, et al. // European Stroke Journal. – 2024. – Vol. 9, № 3. – P. 763-771.

26. Machine learning approaches for predicting hypertension and its associated factors using population-level data from three south asian countries / S.M.S. Islam, A. Talukder, M.A. Awal,

et al. // Front Cardiovasc Med. 2022. Vol. 9. P. 839379. DOI: 10.3389/fcvm.2022.839379

27. Survey and evaluation of hypertension machine learning research / C. du Toit, T.Q.B. Tran, N. Deo, et al. // J Am Heart Assoc. 2023. Vol. 12, №9. P. e027896. DOI: 10.1161/JAHA.122.027896.

28. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024 / Zh.D. Kobalava, A.O. Konradi, S.V. Nedogoda [et al.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6117 // Russian Journal of Cardiology. – 2024 – Vol. 29, No. 9. – 6117.

29. Arterial hypertension in adults: clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation; developer: All-Russian Public Organization Russian Cardiology Society. – 2022. – ID KR62_2. – ICD coding: I10, I11, I12, I13, I15. – Age category: adults. (in Russian).

30. Ischemic stroke and transient ischemic attack: clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation; developer: All-Russian Society of Neurologists, National Society for the Study of Stroke. – 2022. – ID KR92_2. – ICD coding: I63, I64, G45. – Age category: adults. (in Russian).

31. Ischemic stroke and transient ischemic attack: clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation; developer: All-Russian Society of Neurologists, National Society for the Study of Stroke. – 2024. – ID KR92_3. – ICD coding: I63, I64, G45. – Age category: adults. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2 (accessed on 07.02.2025). (in Russian).

32. Survey and evaluation of hypertension machine learning research / C. du Toit, T.Q.B. Tran, N. Deo, et al. // J Am Heart Assoc. 2023. Vol. 12, №9. P. e027896. DOI: 10.1161/JAHA.122.027896. (in Russian).

33. Optogenetic assessment of VIP, PV, SOM and NOS inhibitory neuron activity and cerebral blood flow regulation in mouse somato-sensory cortex / M.B. Krawchuk, C.F. Ruff, X.Yang [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X19870105 // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 1427-1440.

34. nNOS-expressing interneurons control basal and behaviorally evoked arterial dilation in somatosensory cortex of mice / C.T. Echagarruga, K.W. Gheres, J.N. Norwood, P.J. Drew. – DOI 10.7554/eLife.60533 // eLife. – 2020. – Vol. 9. – P. e60533.

35. Key Aspects of Neurovascular Control Mediated by Specific Populations of Inhibitory Cortical Interneurons / L. Lee, L. Boorman, E. Glendenning [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhz251 // Cerebral Cortex. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 2452-2464.

36. Organizational hierarchy and structural diversity of microvascular pericytes in adult mouse cortex / R.I. Grant, D.A. Hartmann, R.G. Underly [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X17732229 // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 411-425.

37. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) deficiency attenuates phagocytic activities of microglia and exacerbates ischemic damage in experimental stroke / M. Kawabori, R. Kacimi, T. Kauppinen [et al]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2620-14.2015 // Journal of Neuroscience. – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 3384-3396.

Для цитирования: *Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В., Ширшов Ю.А., Ма-Ван-дэ В.Д., Емельянов А.С. Нейросетевой анализ как способ оценки некоторых патогенетических аспектов нейровоспаления при гипертонической болезни. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 161-175. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-161-175*

To cite: *Ma-Van-de A.Y., Fefelova E.V., Shirshov Yu.A., Ma-Van-de V.D., Yemelyanov A.S. Neural network analysis as a way to assess some pathogenetic aspects of neuroinflammation in hypertensive disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 161-175. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-161-175*

УДК 616.126-77-002-008.953-091-003.8
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-176-194

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ДИСФУНКЦИЙ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА МОДЕЛИ «ЮНИЛАЙН»

Е.А. Овчаренко, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, А.А. Клюева, Т.Н. Акентьева, А.О. Поддубняк, М.П. Фокеева, К.Ю. Клышников, А.Н. Стасев, О.Л. Барбараш

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

Основные положения

• Главной причиной дисфункций биологических протезов (БП) клапанов сердца модели «ЮниЛайн», возникших в течение первых 4 лет функционирования, стал протезный эндокардит (ПЭ). Основной фактором развития несостоятельности БП в более позднем временном периоде была структурная клапанная дегенерация (СКД).

• Ключевые макроскопические признаки СКД включали кальцификацию и разрывы створчатого аппарата. На микроскопическом уровне БП с СКД характеризовались умеренной клеточной инфильтрацией с преобладанием макрофагов. В свою очередь, для клапанов с ПЭ отмечены утолщение створок и формирование вегетаций, развитие которых сопровождалось агрессивной инвазией нейтрофилов.

• Результаты кластерного анализа данных по 46 ключевым клиническим и патоморфологическим признакам поддержали разделение исследованной выборки БП на 2 стабильных кластера, соответствующих паттернам СКД и ПЭ.

Цель	Выполнить комплексную оценку патоморфологических изменений в БП модели «ЮниЛайн», эксплантированных по причине дисфункции.
Материалы и методы	Изучено 44 БП модели «ЮниЛайн», удаленных у соответствующего числа реципиентов при репротезировании клапанов. Для выявления состава и оценки микроструктуры биоматериала производили криотомирование створок с последующим окрашиванием срезов гематоксилином и эозином, пентахромом по Расселу–Мовату, масляным красным и ализариновым красным С. Колонии бактерий в образцах детектировали окрашиванием по Граму. Типирование клеток выполняли иммуногистохимическим методом, используя набор реактивов NovoLink Polimer DS и антитела к пан-лейкоцитарному маркеру (CD45), маркерам Т- и В-лимфоцитов (CD3 и CD19 соответственно), макрофагов (CD68), нейтрофилов (MPO) и тромбоцитов (CD62p). Окрашенные срезы сканировали на микроскопе MT5300L, полученные гистологические слайды анализировали в программах QuPath и Fiji. Для анализа патоморфологических паттернов дисфункций БП провели кластерный анализ.
Результаты	Анализ клинических данных и результатов патоморфологического исследования показал, что причинами развития дисфункций в изученной выборке БП стали ПЭ и СКД. Пациенты в группах ПЭ и СКД не имели значимых клинико-демографических различий. Средний срок функционирования БП при ПЭ составил 30 месяцев, при СКД – 74 месяца. Для клапанов, удаленных по причине СКД отмечена кальцификация створок и наличие в них разрывов. Большая часть БП с ПЭ отличались присутствием вегетаций на створчатом аппарате. Клапаны с СКД характеризовались умеренной макрофагальной инфильтрацией, тогда как при ПЭ выявлена агрессивная инвазия нейтрофилов. С помощью алгоритмов кластерного анализа выделено 2 стабильных паттерна дисфункций: первый характеризовался типичными для СКД признаками, включающими хроническое воспаление и кальцификацию, второй соответствовал персистирующему острому воспалению при ПЭ.

Для корреспонденции: *Евгений Андреевич Овчаренко, ovchea@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgeny A. Ovcharenko, ovchea@kemcardio.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Заключение	Ключевые паттерны дисфункций клапанов «ЮниЛайн», стабилизированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля, сводятся к двум патоморфологическим сценариям, связанным с развитием ПЭ или СКД. Выявленные паттерны аналогичны основным причинам дегенерации БП, обработанных глутаровым альдегидом. Это указывает на фундаментальные ограничения использования химически сшитого ксеноперикарда для производства БП и, как следствие, необходимость разработки новых материалов и методов, направленных на повышение долговечности искусственных клапанов сердца.
Ключевые слова	Биологические протезы клапанов сердца • Протезный эндокардит • Структурная клапанная дегенерация • Воспаление • Патоморфологический анализ • Кластерный анализ

Поступила в редакцию: *23.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *11.07.2025;* ***принята к печати:*** *23.07.2025*

PATHOMORPHOLOGICAL PATTERNS OF DYSFUNCTIONS OF XENOPERICARDIAL BIOPROSTHESES OF HEART VALVES OF THE “UNILINE” MODEL

E.A. Ovcharenko, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, A.A. Klyueva, T.N. Akentieva, A.O. Poddubnyak, M.P. Fokeeva, K.Yu. Klyshnikov, A.N. Stasev, O.L. Barbarash

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

Highlights

• Prosthetic endocarditis (PE) was the main cause of dysfunctions of biological prosthetic heart valves of the UniLine model that occurred during the first 4 years of operation. The main factor in the development of PD insolvency in the later time period was structural valvular degeneration (SKD).

• The key macroscopic signs of SCD included calcification and ruptures of the valve apparatus. At the microscopic level, PD with SCD was characterized by moderate cellular infiltration with a predominance of macrophages. In turn, for valves with PE, thickening of the valves and the formation of vegetation were noted, the development of which was accompanied by aggressive invasion of neutrophils.

• The results of cluster analysis of data on 46 key clinical and pathomorphological features supported the division of the studied PD sample into 2 stable clusters corresponding to the patterns of CD and PE.

Aim	This study aimed to comprehensively evaluate the pathomorphological changes in “Uniline” bioprosthetic heart valves (BHVs) explanted due to dysfunction.
Methods	A total of 44 “Uniline” BHVs, retrieved from an equal number of recipients during valve re-replacement procedures were examined. To determine cellular composition and assess biomaterial microstructure, valve leaflets were sectioned and stained using hematoxylin and eosin, Russell-Movat pentachrome, Oil Red O, and Alizarin Red S. Bacterial colonies were identified using Gram staining. Immunohistochemistry was performed with the NovoLink Polymer DS detection system and antibodies against the pan-leukocyte marker (CD45), T-lymphocytes (CD3), B-lymphocytes (CD19), macrophages (CD68), neutrophils (MPO), and platelets (CD62p). Stained sections were scanned on an MT5300L microscope, and the resulting histological slides were analyzed using QuPath and Fiji software. Cluster analysis was performed to identify pathomorphological patterns of BHV dysfunction.
Results	Clinical and pathomorphological data confirmed PE and SVD as the underlying causes of dysfunction within the cohort. Patients in the PE and SVD groups showed no significant clinical or demographic differences. The mean duration of BHV function was 30 months for PE and 74 months for SVD. Valves explanted due to SVD exhibited leaflet calcification and tears. Most BHVs with PE were characterized by the presence of vegetations on the leaflets. SVD-affected valves displayed moderate macrophage infiltration, whereas PE cases showed aggressive neutrophil invasion. Cluster analysis algorithms identified two stable patterns of dysfunction:

	the first was characterized by features typical of SVD, including chronic inflammation and calcification, while the second corresponded to persistent acute inflammation associated with PE.
Conclusion	PE and SVD are key pathomorphological patterns of dysfunction in “Uniline” BHVs, treated with ethyleneglycol diglycidyl ether. The identified patterns are the same as the main causes of degeneration in BHVs treated with glutaraldehyde. This underscores fundamental limitations in using chemically cross-linked xenopericardium for BHV manufacturing and, consequently, highlights the necessity for developing new materials and methods aimed at improving the durability of artificial heart valves.

Keywords	Heart valve bioprostheses • Prosthetic endocarditis • Structural valve degeneration • Inflammation • Pathomorphological analysis • Cluster analysis

Received: *23.06.2025;* ***received in revised form:*** *11.07.2025;* ***accepted:*** *23.07.2025*

Список сокращений

БП – биопротезы клапанов сердца
ГА – глутаровый альдегид
ДЭЭ – диглицидиловый эфир этиленгликоля
ПЭ – протезный эндокардит
СКД – структурная клапанная дегенерация

Введение

Ксеноперикардиальные биологические протезы (БП) клапанов сердца модели «ЮниЛайн» (АО «НеоКор», Россия) внедрены в клиническую практику в 2009 г. [1]. Рассматриваемые медицинские изделия изготавливают из перикарда крупного рогатого скота, стабилизируемого химически с помощью диглицидилового эфира этиленгликоля (ДЭЭ) по уникальной отечественной технологии [1]. Фиксация биологической ткани ДЭЭ разработана как альтернатива широко распространенному методу ее консервации глутаровым альдегидом (ГА) [2]. Ксеногенный биоматериал, обработанный ДЭЭ, демонстрирует улучшенную биосовместимость и устойчивость к кальцификации по сравнению со стабилизированным ГА, что подтверждено как в доклинических исследованиях на лабораторных животных, так и в ходе клинических наблюдений [3–5].

Следует отметить, что в настоящее время полноценные исследования долговечности ксеноперикардиальных клапанов, стабилизированных ДЭЭ, ограничены из-за относительной молодости самой технологии. В литературных источниках опубликованы сведения об актуарной свободе от реоперации при имплантации клапанов «ЮниЛайн» в аортальную (100%) и митральную (94,2–96,5%) позиции лишь за 5- и 6-летний период наблюдений соответственно [6–8]. Также в литературе практически нет информации, характеризующей гистопатологическую картину дегенеративных изменений в биоматериале, возникающих при развитии дисфункций рассматриваемых БП. Подобные сведения получены для первого поколения ДЭЭ-обработанных БП (модели «КемКор» и «ПериКор»), но они отличаются от клапанов «ЮниЛайн» происхождением материала створчатого аппарата, представленным створками аортального клапана свиньи [9, 10].

К основным причинам несостоятельности БП, изготовленных из стабилизированной ДЭЭ ксеноткани, относят протезный эндокардит (ПЭ) и структурную клапанную дегенерацию (СКД) [11]. В настоящей работе мы приводим данные патоморфологического и кластерного анализа серии БП «ЮниЛайн», удаленных по причине гемодинамически значимой дисфункции, обусловленной этими патологиями.

Материалы и методы

Объекты исследования

Материалом для исследования стали 44 БП модели «ЮниЛайн» (АО «НеоКор»), удаленные у соответствующего числа реципиентов при репротезировании клапанов сердца. Операции выполнены в период с 2015 по 2024 г. на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия). В 19 случаях причиной замены БП стал ПЭ, тогда как 25 клапанов иссечены из-за СКД. При постановке диагноза ПЭ руководствовались модифицированными критериями Дьюка [12], а также результатами макроскопического и гистологического изучения образцов.

Эксплантированные при операциях БП помещали в охлажденный до 10 °C стерильный 0,9% раствор натрия хлорида и доставляли в лабораторию. После фотофиксации и макроскопического исследования БП готовили для дальнейшего изучения. Часть клапанов была сохранена в 10% растворе нейтрального забуференного формалина.

Для выполнения гистологических и иммуногистохимических окрашиваний створки БП отделя-

ли от каркаса, вырезая фрагменты с вегетациями и дегенеративными изменениями (разрывами, кальцификатами и внутристворочными кровоизлияниями), которые фиксировали в среде для быстрого замораживания тканей Neg-50 (6502, Thermo Fisher Scientific) и до исследования сохраняли при –140 °C. В дальнейшем эти образцы использовали для серийной криотомной резки с помощью микротом-криостата HM525 (Thermo Fisher Scientific). Готовые криосрезы створок толщиной 5–6 мкм размещали на предметные стекла.

Исследование проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол №19 от 06.11.2018 г.). Перед включением в исследование все пациенты подписали письменное информированное согласие.

Гистологические окрашивания

Для анализа компонентного состава и структуры внеклеточного матрикса створок БП применяли методы окрашивания криосрезов гематоксилином (HK-G0-BL01, БиоВитрум) и эозином (HK-ES, БиоВитрум), пентахромом по Расселу-Мовату (ab245884, Abcam), масляным красным (ab150678, Abcam) и ализариновым красным С (142980, Abcam). Визуализацию бактерий осуществляли с помощью метода окрашивания по Граму (ab150672, Abcam). Все виды гистологических окрасок выполняли в соответствии с протоколами производителей реактивов. Окрашенные срезы заключали под покровные стекла, используя монтирующую среду Витрогель (HM-VI-A250, БиоВитрум) или водный раствор (1:1) глицерина (для срезов, окрашенных масляным красным).

Иммуногистохимические окрашивания

Для типирования клеток в створках БП применяли иммуногистохимический метод. С этой целью использовали набор реактивов для выполнения иммуногистохимической реакции NovoLink Polimer DS (RE7150-CE, Leica Biosystems) и антитела к пан-лейкоцитарному маркеру (CD45, ab10558, Abcam, разведение 1:4000), маркерам Т-лимфоцитов (CD3, ab16669, Abcam, 1:1000), В-лимфоцитов (CD19, MA5-32544, Thermo Fisher Scientific, 1:1500), макрофагов (CD68, ab227458, Abcam, 1:500), нейтрофилов (MPO, ab208670, Abcam, 1:4000) и тромбоцитов (CD62p, ab54427, Abcam, 1:1000).

Перед началом окрашивания срезы 10 минут инкубировали в 4% параформальдегиде при комнатной температуре, далее три раза отмывали (по 5 минут) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4). При выполнении иммуногистохимической реакции следовали протоколу производителя вышеуказанного набора. Антитела к детектируемым маркерам разводили в 1% солевом растворе бычьего сывороточного альбумина (A3059-50G, Sigma-Aldrich), при этом их оптимальные разведения были подобраны в ходе предварительных серийных окрашиваний. Окрашенные срезы заключали под покровное стекло монтирующей средой Витрогель (HM-VI-A250, БиоВитрум). В качестве отрицательного контроля использовали срезы, окрашиваемые без добавления первичных антител.

Визуализация и анализ окрашенных срезов

После окрашивания срезы сканировали на автоматизированном микроскопе MT5300L (Meiji Techno) с дальнейшей обработкой гистологических слайдов и подготовкой изображений в программе QuPath v.0.5.1 [13]. На основе полученных слайдов и изображений осуществляли полуколичественный анализ липидной и клеточной инфильтрации, для чего выбирали по 10 репрезентативных гистологических срезов от каждого БП.

Интенсивность накопления липидов в створках БП выражали как процент занятой ими площади от общей площади среза, вычисленный с использованием пакета Fiji [14]. Для оценки средней плотности клеточной инфильтрации выполняли подсчет общего количества клеток на всей площади гистологического среза. Подсчет клеток и вычисление площади срезов производили в программе QuPath v.0.5.1.

Кластеризация данных

На основе патоморфологического анализа нами выделено 46 признаков для последующего сравнения и кластеризации данных (табл. 1). С целью оптимизации набора признаков проведена редукция исходных переменных: удалены признаки с низкой встречаемостью и высокой корреляцией.

Для выявления оптимальной кластерной структуры применялся комплекс алгоритмов кластеризации: иерархическая кластеризация, спектральная кластеризация, пространственный кластеризатор на основе плотности с шумом (DBSCAN), иерархический пространственный кластеризатор на основе плотности с шумом (HDBSCAN), метод распространения близости и алгоритм k-средних. С целью улучшения качества кластеризации было использовано предварительное снижение размерности признакового пространства методами главных компонент (PCA), стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE) и проекции равномерного многообразия (UMAP) [15]. Качество полученных решений оценивалось по коэффициенту силуэта [16], индексам Калински–Харабаса [17] и Дэвиса–Болдина [18]. Отдельно была оценена сбалансированность классов как соотношение разме-

Таблица 1. Признаки, использованные при сравнении и кластеризации данных
Table 1. Features used in data comparison and clusterization

№	Признак	
1	Позиция имплантации биопротеза	
2	Средняя плотность клеток на срезе, шт./мм^2; Me [25-75%; min-max]	
3	Средняя площадь среза, занятая липидными пятнами, %; Me [25-75%; min-max]	
4	Разрывы в створчатом аппарате	
5	Разрывы в куполе створок	
6	Разрывы в основании створок	
7	Разрывы в коммиссуральной зоне створок	
8	Разрывы в свободном крае створок	
9	Утолщение створок	
10	Утолщение створок в куполе	
11	Утолщение створок в основании	
12	Утолщение створок в коммиссуральной зоне	
13	Утолщение створок по свободному краю	
14	Площадь кальцификации створчатого аппарата	0 – макрокальцификация отсутствует (46%), 1 – кальц
15	Кальцификаты в куполе створок	
16	Кальцификаты в основании створок	
17	Кальцификаты в коммиссуральной зоне створок	
18	Кальцификаты в свободном крае створок	
19	Степень кальцификации обшивки каркаса	0 – макрокальцификация отсутствует (63%), 1 – кальц
20	Кальцификация паннуса	
21	Нарастание паннуса на каркас	
22	Нарастание паннуса на створки	
23	Запаивание створок паннусом по стойкам	
24	Запаивание створок паннусом "в карман"	
25	Растяжение створок по свободному краю	
26	Внутристворочные кровоизлияния	
27	Деформация каркаса	
28	Вегетации	
29	Бактериальная инвазия, подтверждённая гистологически	
30	Пол	
31	Причина протезирования исследуемым биопротезом	0 – дегенеративный порок неинфекционной природы
32	Причина репротезирования исследуемого биопротеза	0 – стр
33	Курение	
34	Наркозависимость	
35	Функциональный класс по NYHA	
36	Гипертоническая болезнь	
37	Дислипидемия	
38	Прием статинов	
39	Индекс массы тела, средняя ± ошибка средней	
40	Сахарный диабет II типа	
41	Хроническая болезнь почек	
42	Транспротезная регургитация, степень	
43	Стенозирование биопротеза	
44	Возраст реципиента на момент протезирования, лет; Me [25-75%; min-max]	
45	Срок функционирования биопротеза, месяцы; средняя ± ошибка средней	
46	Количество вмешательств	

Расшифровка категорий
1 – трикуспидальная (39%), 2 – аортальная (16%), 3 – митральная (45%)
155,6 [112,9–331,5; 30,6–1053,8]
5,4 [0,3–10,3; 0–23]
0 – отсутствуют (80%), 1 – присутствуют (20%)
0 – отсутствуют (93%), 1 – присутствуют (7%)
0 – отсутствуют (98%), 1 – присутствуют (2%)
0 – отсутствуют (82%), 1 – присутствуют (18%)
0 – отсутствуют (98%), 1 – присутствуют (2%)
0 – отсутствует (43%), 1 – присутствует (57%)
0 – отсутствует (61%), 1 – присутствует (39%)
0 – отсутствует (59%), 1 – присутствует (41%)
0 – отсутствует (52%), 1 – присутствует (48%)
0 – отсутствует (45%), 1 – присутствует (55%)
– кальцификация занимает < 25% площади (11%), 2 – кальцификация занимает 25–50% площади (11%), 3 – кальцификация занимает 50–75% площади (25%), 4 – кальцификация занимает > 75% площади (7%)
0 – отсутствуют (48%), 1 – присутствуют (52%)
0 – отсутствуют (52%), 1 – присутствуют (48%)
0 – отсутствуют (45%), 1 – присутствуют (55%)
0 – отсутствуют (80%), 1 – присутствуют (20%)
1 – кальцификация занимает < 25% площади (23%), 2 – кальцификация занимает 25–50% площади (7%), 3 – кальцификация занимает 50–75% площади (5%), 4 – кальцификация занимает > 75% площади (2%)
0 – отсутствует (91%), 1 – присутствует (9%)
0 – отсутствует (55%), 1 – умеренный паннус (27%), 2 – массивный паннус (18%)
0 – отсутствует (68%), 1 – умеренный паннус (14%), 2 – массивный паннус (18%)
0 – отсутствует (82%), 1 – присутствует (18%)
0 – отсутствует (95%), 1 – присутствует (5%)
0 – отсутствует (98%), 1 – присутствует (2%)
0 – отсутствуют (45%), 1 – присутствуют (55%)
0 – отсутствует (86%), 1 – присутствует (14%)
0 – отсутствуют (66%), 1 – присутствуют (34%)
0 – отсутствует (48%), 1 – присутствует (52%)
0 – женский (64%), 1 – мужской (36%)
природы (при протезировании нативного клапана) или структурная клапанная дегенерация (при репротезировании) (68%), 1 – инфекционный эндокардит (32%
0 – структурная клапанная дегенерация (57%), 1 – инфекционный протезный эндокардит (43%)
0 – нет (80%), 1 – да (20%)
0 – нет (84%), 1 – да (16%)
2 – II (32%), 3 – III (38%), 4 – IV (30%)
0 – нет (27%), 1 – да (73%)
0 – нет (73%), 1 – да (27%)
0 – нет (50%), 1 – да (50%)
27,49 ± 4,93 (p = 0,08)
0 – нет (73%), 1 – да (27%)
0 – нет (39%), 1 – да (61%)
0 – отсутствует (27%), 1 – I (25%), 2 – II (7%), 3 – III (27%), 4 – IV (14%)
0 – отсутствует (5%), 1 – присутствует (95%)
61 [35,8–66; 23–75]
63,59 ± 37,75 (p = 0,08)
1 (84%), 2 (16%)

ров каждой из групп к общей выборке, сформированных каждым признаком (не менее 20% в каждой группе).

Для идентификации признаков, наиболее значимых для разделения кластеров, была построена суррогатная модель классификации на основе логистической регрессии с L2-регуляризацией. В качестве целевой переменной использовались кластерные метки, а в роли предикторов выступали ранее отобранные признаки. Стандартизованные коэффициенты регрессии позволили оценить вклад каждого признака в вероятность отнесения наблюдений к определенному кластеру.

Все вычисления и кластерные процедуры реализованы с использованием Python-библиотек NumPy, pandas, scikit-learn, hdbscan, scipy и UMAP. Код программы доступен по ссылке: https://github.com/Eugene-Ovcharenko/BHV_dysfunction_clustering

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов выполнена в среде Python v.3.13.5 с использованием библиотеки SciPy v.1.15.3 для. Нормальность распределения была оценена с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для межгрупповых сравнений категориальных признаков применяли точный критерий Фишера в случае таблиц 2×2, для таблиц большей размерности – перестановочный тест независимости на основе эмпирического распределения χ^2 статистики [19]. Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрических тестов: U-критерия Манна-Уитни при сравнении двух независимых выборок и критерия Краскела-Уоллиса с последующей коррекцией множественных сравнений методом контроля ложного открытия (FDR) при наличии трех и более групп. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости α менее 0,05. Количественные данные представлены в виде медианы, процентилей, минимальных и максимальных значений (Me[Q1–Q3; min–max]).

Результаты

Клиническое описание изученных биопротезов клапанов сердца и клинико-демографическая характеристика их реципиентов

Клиническое описание изученной выборки БП, а также клинико-демографическая характеристика их реципиентов приведена в (табл. 2). Надо отметить, что пациенты в двух группах (ПЭ и СКД) не имели статистически значимых различий по половой принадлежности, возрасту и частоте сопутствующих заболеваний. При этом причиной замены естественного клапана у пациентов с ПЭ чаще становился инфекционный эндокардит, тогда как первичное протезирование у пациентов с СКД выполняли по поводу клапанных пороков неинфекционной природы (прежде всего, развившихся на фоне ревматической болезни сердца).

Срок функционирования клапанов, эксплантированных по причине ПЭ, был статистически значимо меньше, чем у БП, удаленных ввиду СКД (30[10–59; 5–101] месяцев против 74[63–98,5; 49–160] месяцев соответственно, p < 0,0001). Эта тенденция сохранялась для разных позиций имплантации БП (рис. 1). Наблюдаемую разницу можно объяснить тем, что на развитие СКД обычно требуется несколько лет [20], тогда как разрушение биоматериала при его инфицировании бактериальными возбудителями чаще является быстро протекающим процессом, причем ПЭ может возникать как на ранних (< 12 месяцев), так и на поздних сроках функционирования БП [21]. В изученной нами выборке 9 БП с ПЭ удалили в течение первых 5–19 месяцев после имплантации.

Макроморфологическая характеристика исследуемых биопротезов клапанов сердца

Меньшие сроки функционирования отчасти объясняют ряд различий, выявленных при макроскопическом изучении БП. Так, у большинства клапанов, удаленных из-за СКД, отмечена кальцификация створчатого аппарата (92%) и формирование на его поверхности соединительной ткани – паннуса (64%), что не было характерно для БП с признаками инфекции (соответственно 5,3% и 26,3%). В группе ПЭ макрокальцификаты обнаружены только в одном БП, при этом они имели незначительную площадь и не вносили существенный вклад в гидродинамическую функцию клапана (рис. 2).

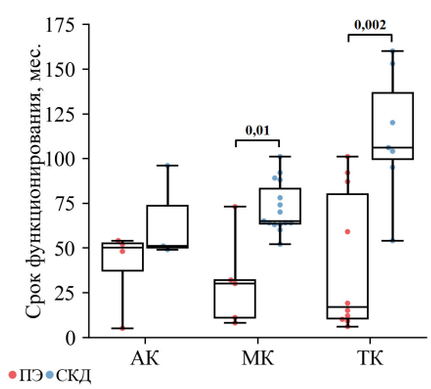


Рисунок 1. Сроки функционирования исследованных биопротезов «ЮниЛайн» в разных позициях имплантации. Ввиду ограниченной выборки аортальных клапанов, мы не производили статистическую обработку данных для этой группы

Примечание: *АК – аортальный клапан; МК – митральный клапан; ПЭ – протезный эндокардит; СКД – структурная клапанная дегенерация; ТК – трикуспидальный клапан.*

Figure 1. Duration of “Uniline” bioprostheses function by implantation position

Note: *AV – aortic valve; MV – mitral valve; PE – prosthetic endocarditis; SVD – structural valve degeneration; TV – tricuspid valve.*

По результатам макроскопического анализа группу клапанов с ПЭ можно разделить на две подгруппы в соответствии с выраженностью вегетаций. Две трети изученных БП (63,2%) с ПЭ имели чрезмерно утолщенные створки с обширными участками кровоизлияний и покрытые многочисленными крупными вегетациями (рис. 3А). Остальные клапаны в группе ПЭ (36,8%) характеризовались слабым или умеренным утолщением створчатого аппарата при наличии единичных мелких вегетаций или отсутствии таковых (рис. 3В). В свою очередь, удаленные по причине СКД медицинские изделия имели типичные признаки этого состояния: наличие в створках кальциевых депозитов, разрывов и участков с незначительным утолщением биоматериала (рис. 3С).

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика реципиентов изученных биопротезов клапанов сердца модели «ЮниЛайн»
Table 2. Clinical and demographic characteristics of recipients of the studied "Uniline" ioprosthetic heart valves

Показатель / Variable		Реципиенты клапанов, удаленных из-за протезного эндокардита / PE group (n = 19)	Реципиенты клапанов, удаленных из-за структурной дегенерации / SVD group (n = 25)	p-значения (по критерию Фишера или Манна-Уитни) / p value (Fisher's/ Mann–Whitney)
Женский пол / Female sex, n (%)		9 (47,37%)	19 (76%)	0,06
Возраст на момент протезирования, лет / Age at implantation, years, Me [Q1–Q3]		60 [33–66]	62 [37–66,5]	0,80
Срок функционирования протезов, месяцев / Prosthesis functioning duration, months, Me [Q1–Q3]		30 [10–59]	74 [63–98,5]	< 0,0001
Позиция имплантации биопротеза / Implantation position	Аортальная / Aortic, n (%)	4 (21,05%)	3 (12%)	0,44
	Митральная / Mitral, n (%)	5 (26,32%)	15 (60%)	0,04
	Трикуспидальная / Tricuspid, n (%)	10 (52,63%)	7 (28%)	0,13
Клиническая причина замены биопротеза / Clinical indication for bioprosthesis replacement	Стеноз / Stenosis, n (%)	6 (31,58%)	17 (68%)	0,03
	Недостаточность / Regurgitation, n (%)	2 (10,53%)	0 (0%)	0,18
	Смешанная дисфункция / Mixed dysfunction, n (%)	11 (57,89%)	8 (32%)	0,13
Причина первичного протезирования клапана / Primary indication for initial valve replacement	Кальцинирующий аортальный стеноз / Calcific aortic stenosis, n (%)	3 (15,79%)	3 (12%)	> 0,99
	Дегенеративный порок митрального клапана (неуточненная этиология) / Degenerative mitral valve disease (unspecified etiology), n (%)	1 (5,26%)	2 (8%)	> 0,99
	Ревматическая болезнь сердца / Rheumatic heart disease, n (%)	2 (10,53%)	12 (48%)	0,01
	Дисплазия митрального клапана / Mitral valve dysplasia, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	> 0,99
	Митрально-папиллярная дисфункция / Mitral papillary dysfunction, n (%)	1 (5,26%)	1 (4%)	> 0,99
	Аномалия Эпштейна / Ebstein's anomaly, n (%)	1 (5,26%)	0 (0%)	0,43
	Инфекционный эндокардит / Infective endocarditis, n (%)	11 (57,89%)	6 (24%)	0,03
Курение / Smoking, n (%)		4 (21,05%)	5 (20%)	> 0,99
Наркозависимость / Intravenous drug use, n (%)		5 (26,32%)	2 (8%)	0,21
Гипертоническая болезнь / Arterial hypertension, n (%)		12 (63,16%)	20 (80%)	0,31
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)		6 (31,58%)	6 (24%)	0,74
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)		3 (15,79%)	9 (36%)	0,18
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, n (%)		13 (68,42%)	14 (56%)	0,54
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index. kg/m^2, Me [Q1–Q3]		25,1 [22,5–30,9]	27,8 [25,2–32]	0,10
Функциональный класс на момент удаления протеза / NYHA functional class at explantation	Class II	7 (36,84%)	7 (28%)	0,74
	Class III	7 (36,84%)	10 (40%)	> 0,99
	Class IV	5 (26,32%)	8 (32%)	0,75

Note: *NYHA – New-York Heart Association.*

Патоморфологическое (гистологическое) исследование эксплантированных биопротезов клапанов сердца

Изучение срезов, окрашенных пентахромом по Расселу–Мовату, продемонстрировало, что для инфицированных БП с чрезмерным утолщением створчатого аппарата и его почти полным покрытием вегетациями характерно разрушение структуры биоматериала: фрагментация и разрыхление коллагеновых волокон, а также накопление фибрина в толще ткани (рис. 4А). Впрочем, клапаны с диагностированным ПЭ сохраняли исходные состав и структуру перикардиальной ткани, если их створки покрывали единичные вегетации или таковые отсутствовали. При этом ксеноперикард был сложен из плотно упакованных коллагеновых волокон (желтое окрашивание), тогда как вегетации (при наличии) состояли из фибрина и имели рыхлую структуру (красное окрашивание). Несмотря на отсутствие крупных кальцификатов в створках БП с ПЭ, у 12 (63,2%) клапанов выявлены участки микрокальцификации, ассоциированные с вегетациями или локализованные на границе между вегетациями и перикардом (рис. 4*B*). В свою очередь, створки БП, удаленных из-за СКД, состояли из плотного коллагена и имели незначительные микротромбы на поверхности, а также кальциевые депозиты в толще (рис. 4*A/B*). Независимо от причины эксплантации (ПЭ или СКД), в створках БП обнаружены липиды (рис. 4C) и клеточные инфильтраты (рис. 4*D*). Липиды формировали мелкие капли в межфибриллярном пространстве ксеноперикарда по всей толщине, тогда как инвазия клеток отмечена преимущественно в неглубоких (около 50 мкм) предповерхностных слоях биоматериала. В клапанах с диагностированным ПЭ клетки локализовались главным образом в вегетациях, где достигали высокой плотности.

Полуколичественный анализ липидной и клеточной инфильтрации створок показал, что клапаны с СКД демонстрировали тенденцию к большему накоплению липидов крови по сравнению с инфицированными БП, хотя разница в площади липидных капель не была статистически достоверной (рис. 5*A*). По средней плотности клеток на срезах БП с диагностированным ПЭ, покрытые единичными вегетациями или с отсутствием таковых, статистически не отличались от БП, удаленных из-за СКД, однако обе эти группы резко уступали по данному показателю клапанам, тотально покрытым вегетациями (рис. 5*B*).

Таким образом, при слабой инфекционной инвазии и минимальном развитии вегетаций пораженные клапаны сохраняют исходную коллагеновую структуру перикарда. Напротив, при массивном поражении бактериальными агентами происходила значительная деградация коллагеновых волокон,

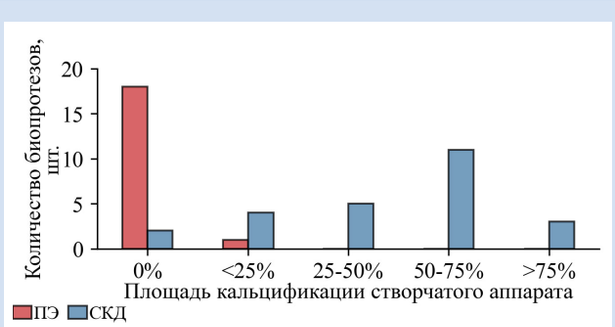


Рисунок 2. Распределение изученных биопротезов «ЮниЛайн» по площади кальцификации створчатого аппарата
Примечание: *ПЭ – протезный эндокардит; СКД – структурная клапанная дегенерация.*
Figure 2. Distribution of Explanted “Uniline” Bioprostheses by Leaflet Calcification Area
Note: *PE – prosthetic endocarditis; SVD – structural valve degeneration.*

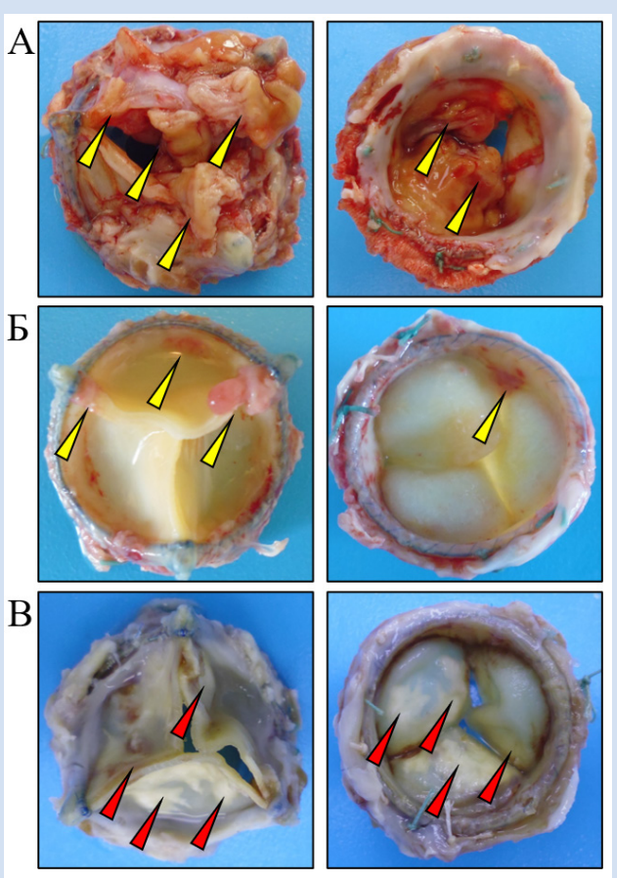


Рисунок 3. Примеры макропрепаратов изученных биопротезов «ЮниЛайн», удаленных по причине дисфункции: *A* – клапан с диагностированным протезным эндокардитом, имеющий чрезмерно утолщенный створчатый аппарат, полностью покрытый вегетациями; *B* – клапан с диагностированным протезным эндокардитом, покрытый единичными вегетациями; *C* – клапан с типичными признаками структурной клапанной дегенерации. Желтые стрелки указывают на вегетации, красные стрелки указывают на кальциевые депозиты
Figure 3. Examples of macroscopic specimens of the studied “Uniline” bioprosthetic valves explanted due to dysfunction: (*A*) valve with prosthetic endocarditis showing markedly thickened leaflets completely covered by vegetations; (*B*) valve with prosthetic endocarditis bearing isolated vegetations; (*C*) valve exhibiting characteristic features of structural valve degeneration. Yellow arrows indicate vegetations; red arrows indicate calcium deposits

сопровождавшаяся отложением фибрина в толще ткани и формированием сгустков (собственно, вегетаций) на поверхности створок. Также активность бактерий объясняет чрезмерную инфильтрацию клапанов с ПЭ имунными клетками, чего не наблюдается при СКД.

При анализе срезов, окрашенных по Граму, в 14 (73,7%) БП с ПЭ выявлены бактерии, представленные грамположительными кокками, которые формировали многочисленные колонии в составе вегетаций (рис. 6). Отсутствие бактерий в 5 (26,3%) БП с признаками инфекции (наличие вегетаций и/или клинических признаков ПЭ) может быть обусловлено гибелью микроорганизмов ввиду предшествующей операции антибиотикотерапии. Видовая принадлежность бактерий была установлена методом посева крови для 6 случаев ПЭ, тогда как пробы от остальных пациентов дали отрицательные результаты. Согласно данным историй болезни среди выявленных возбудителей отмечены следующие виды: *Enterococcus faecalis* (у трех пациентов), *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus capitis*.

Следует отметить, что бактерии выявлены и в 9 (36%) БП, удаленных по причине СКД, где были представлены грамположительными кокками (в 5 случаях), грамотрицательными палочками (в 2 случаях), или образовывали смешанные колонии (в 2 случаях). Микроорганизмы в клапанах с признака-

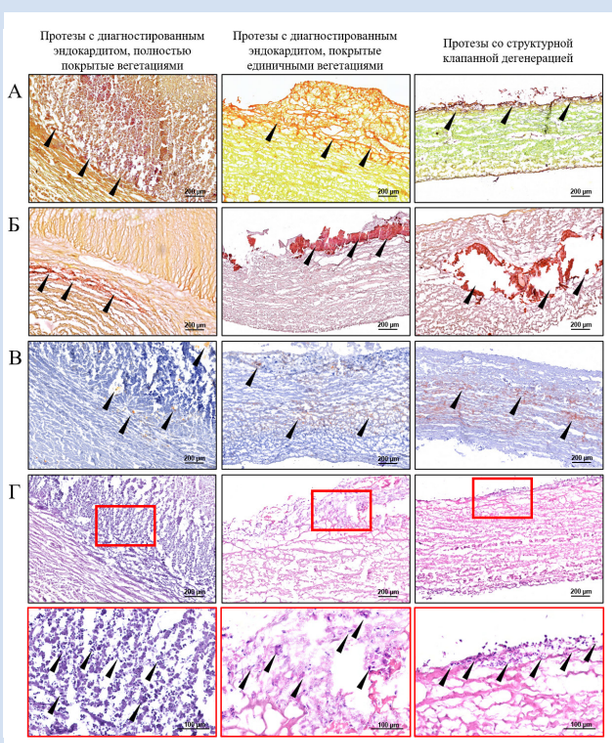


Рисунок 4. Гистологические окрашивания срезов створчатого аппарата изученных биопротезов «ЮниЛайн», эксплантированных по причине дисфункции: *А* – пентахромное окрашивание по Расселу–Мовату (стрелки указывают на границу между биоматериалом и вегетациями/микротромбами), *В* – окрашивание ализариновым красным С (стрелки указывают на кальцификаты); *С* – окрашивание масляным красным (стрелками отмечены липидные капли); *D* – окрашивание гематоксилином и эозином (стрелки указывают на клеточные инфильтраты). Увеличение ×100 и ×400 (для выносных изображений)

Figure 4. Histological stainings of leaflet sections from the studied "Uniline" bioprostheses explanted due to dysfunction: (*A*) Russell–Movat pentachrome stain (arrows denote the interface between the biomaterial and vegetations/microthrombi); (*B*) Alizarin Red S stain (arrows indicate calcific deposits); (*C*) Oil Red O stain (arrows mark lipid droplets); (*D*) Hematoxylin and eosin stain (arrows point to cellular infiltrates). Magnification: ×100 and ×400 (for close-ups of images)

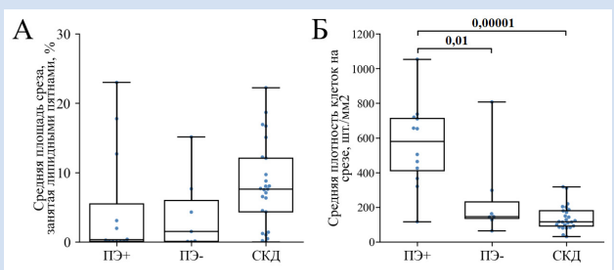


Рисунок 5. Полуколичественная оценка липидной (*А*) и клеточной (*В*) инфильтрации изученных биопротезов «ЮниЛайн», эксплантированных по причине дисфункции. Каждая точка на графике является усредненным показателем, полученным при анализе 10 срезов от одного клапана. Условные обозначения

Примечание: *ПЭ$^+$ – клапаны с диагностированным эндокардитом, полностью покрытые вегетациями; ПЭ– – клапаны с диагностированным эндокардитом и слабым развитием или отсутствием вегетаций; СКД – протезы с признаками структурной клапанной дегенерации.*

Figure 5. Semi-quantitative assessment of lipid (*A*) and cellular (*B*) infiltration in "Uniline" bioprostheses explanted due to dysfunction. Each point represents the mean value obtained from ten sections of a single valve

Note: *PE$^+$ – valves with confirmed endocarditis, fully covered by vegetations; PE– – valves with confirmed endocarditis, exhibiting minimal or no vegetations; SVD – prostheses displaying features of structural valve degeneration.*

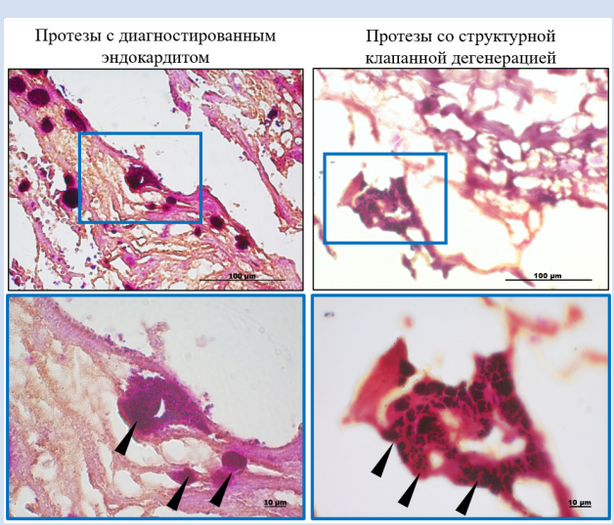


Рисунок 6. Примеры бактериальной контаминации изученных биопротезов «ЮниЛайн», эксплантированных по причине дисфункции (окрашивание по Граму; стрелки указывают на колонии бактерий). Увеличение: ×400 и ×1000 (для выносных изображений)

Figure 6. Examples of bacterial contamination in the studied "Uniline" bioprostheses explanted due to dysfunction (Gram stain; arrows indicate bacterial colonies). Magnification: ×400 and ×1000 (for close-ups of images)

ми СКД формировали мелкие единичные скопления, локализующиеся в микротромбах на поверхности створок БП. В целом, несмотря на присутствие бактерий в этой группе БП, у реципиентов не было клинических или макроскопических признаков ПЭ.

Обнаружение бактериальной флоры в клапанах с СКД и отсутствие таковой в части случаев ПЭ является весьма интересным аспектом. В первом случае могут иметь место латентные формы ПЭ, что поднимает вопрос о возможной связи инфекций с прогрессированием СКД. Потенциально, колонизация БП бактериями может поддерживать локальное воспаление и способствовать дегенерации и кальцификации биоматериала без развития типичных признаков ПЭ. Полученные результаты оценки микрокальцификации у большинства клапанов с ПЭ, ассоциированной с вегетациями, также указывают на возможную связь между бактериальной инвазией и минерализацией. В свою очередь, отсутствие бактерии в некоторых БП, эксплантированных из-за ПЭ, может быть обусловлено эффективной предшествующей антибиотикотерапией, приводящей к гибели бактерий, но не отменяющей развившиеся в результате инвазии патологические изменения в клапане [22, 23].

Иммунотипирование клеточных элементов в створках эксплантированных биопротезов клапанов сердца

Типирование клеток иммуногистохимическим методом показало, что как в клапанах с ПЭ, так и в клапанах с признаками СКД, клеточные элементы представлены лейкоцитами ($CD45^+$), среди которых в обоих случаях практически отсутствовали Т- и В-лимфоциты ($CD3^+$ и $CD19^+$) соответственно (рис. 7). При этом в клапанах с диагностированным ПЭ вне зависимости от сроков функционирования, наличия и выраженности вегетаций преобладали нейтрофилы (MPO^+), тогда как макрофаги ($CD68^+$) были представлены единично. Наоборот, удаленных по причине СКД клапанах клеточные инфильтраты состояли в основном из макрофагов ($CD68^+$), а нейтрофилы встречались в виде отдельных клеток или небольших скоплений (до 5–7 штук в поле зрения). Наконец, в составе вегетаций выявлено интенсивное окрашивание на маркер тромбоцитов CD62p, практически отсутствующее в клапанах без признаков активной инфекции.

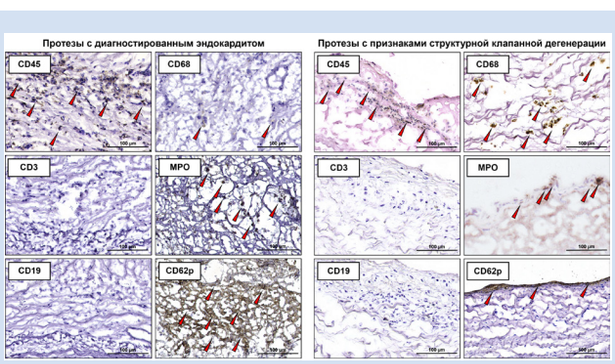


Рисунок 7. Результаты иммунотипирования клеток в створках изученных биопротезов «ЮниЛайн», эксплантированных по причине дисфункции. Увеличение ×400

Figure 7. Results of immunophenotyping of cellular populations in leaflet sections of explanted “Uniline” bioprostheses retrieved for dysfunction. Magnification: ×400

Полученные данные о присутствии в БП $CD45^+$ клеток свидетельствует об интенсивном лейкоцитарном воспалении, при этом отсутствие значимой лимфоцитарной инфильтрации ($CD3^+$, $CD19^+$) указывает на меньшую роль адаптивного иммунитета в этом процессе. Преобладание нейтрофильной инфильтрации (MPO^+) в створках инфицированных БП согласуется с результатами других исследований, указывающих на то, что нейтрофилы являются ключевыми маркерами ПЭ [23, 24]. Агрессивная нейтрофильная реакция, вероятно, связана с прямым ответом на бактериальную инвазию, что подтверждается обнаружением колоний бактерий в вегетациях у большинства пациентов с ПЭ. Более того, активация нейтрофилов и высвобождение ими нейтрофильных внеклеточных ловушек, по-видимому, дополнительно способствуют отложению фибрина, формированию и росту вегетаций на поверхности клапанов с ПЭ [25].

В свою очередь, при СКД клеточный инфильтрат представлен преимущественно макрофагами ($CD68^+$), что характерно для хронических воспалительных и дегенеративных процессов и согласуется с аналогичными исследованиями [23, 24]. Надо сказать, что макрофагальная инфильтрация рассматривается как один из ключевых факторов патогенеза СКД, задействованный как в процессах ремоделирования матрикса, так и в развитии кальцификации [26–30]. Показано, что макрофаги выделяют широкий спектр факторов (таких как протеазы и реактивные формы кислорода), способствующих разрушению химически фиксированного биоматериала [26–30].

Морфологическое описание выборки эксплантированных биопротезов клапанов сердца для кластеризации

На основании проведенного макроскопического описания и патоморфологического исследования 44 эксплантированных БП, а также изучения историй болезни их реципиентов, был сформирован регистр данных, включающий 46 исходных признака.

По результатам оценки разделяющей способности признаков были выявлены три макроскопических признака, показавших наилучшие значения метрик при использовании их в качестве основы для разделения выборки (табл. 3).

Признак «растяжение створок по свободному краю» обеспечивал наилучшее разделение данных, согласно наивысшему значению коэффициента си-

луэта (0,43) и минимальному индексу Дэвиса–Болдина (0,43), в то время как признак «стенозирование биопротеза» показал наивысшее значение индекса Калински–Харабас (5,50). Важно отметить, что все группы, сформированные на основе каждого из этих отдельных признаков, характеризовались несбалансированностью по размеру кластеров.

Поскольку датасет характеризовался преобладанием бинарных морфологических признаков и выраженной ненормальностью распределения количественных показателей, для последующей кластеризации количество коррелирующих признаков и признаков с относительно низкой встречаемостью было редуцировано до 12: 1) площадь кальцификации створчатого аппарата, 2) разрывы в створчатом аппарате, 3) утолщение створок, 4) вегетации, 5) внутристворочные кровоизлияния, 6) нарастание паннуса на створки, 7) стенозирование биопротеза, 8) степень транспротезной регургитации, 9) средняя плотность клеток на срезе, 10) средняя площадь среза, занятая липидными пятнами, 11) сроки функционирования биопротеза, 12) причина репротезирования исследуемого биопротеза (ПЭ или СКД).

Исследуемые алгоритмы кластеризации продемонстрировали широкий диапазон метрик для несжатых данных, превосходящий качество разбиения на основе исходных признаков: значения коэффициента силуэта –0,41–0,73, индекса Калински–Харабас 3–154 и индекса Дэвиса–Болдина 0,41–2,37, со средним значение метрик 0,29, 39 и 1,05, соответственно. Использование предварительного сжатия данных на основе метода главных компонент (PCA) позволило улучшить среднее значение метрик до 0,49, 54 и 0,75 (коэффициенты силуэта, Калински–Харабас и Дэвиса–Болдина). Предобработка данных с использованием нелинейного вероятностного метода – стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE) продемонстрировала схожий результат (0,48, 55 и 0,74). В то же время, аппроксимация и проекция равномерного многообразия (UMAP) за счет способности одновременно сохранять локальную и глобальную геометрию многообразия данных показала наибольшую эффективность по всем метрикам кластеризации (в среднем): коэффициенты 0,60, 151 и 0,56 соответственно.

Анализ признаков методом алгоритмов k-средних превзошел методы иерархической кластеризации, DBSCAN и HDBSCAN, спектральную кластеризация, продемонстрировав наивысшие значения коэффициента силуэта (0,54–0,77) и минимальные – Дэвиса–Болдина (0,31–0,72). Важно отметить, что при кластеризации на 3 группы не удалось получить сбалансированного разбиения при метриках, превышающих качество разбиения на основе исходных признаков, в то время как большее количество кластеров для относительно малой выборки являлось нецелесообразным.

На основе комбинации метода k-средних и предварительного сжатия данных методом аппроксимации и UMAP была выявлена оптимальная двухкластерная структура, обеспечившая как наилучшие метрики кластеризации, так и относительно сбалансированность классов: разделение выборки 57 на 43%. Полученная модель продемонстрировала высокое качество разделения: интегральный индекс силуэта составил 0,77, что указывает на отчетливую внутрикластерную однородность и межкластерную разобщенность, что также подтверждается максимальным значением индекса Калинского–Харабаша – 351, в то время как минимальное значение индекса Дэвиса–Боулдина – 0,31 подтверждает минимальное перекрытие кластеров.

Визуальный анализ распределения наблюдений после проекций в двумерное пространство подтверждает статистические выводы о наличии двух стабильных кластеров (рис. 8). В проекции PCA эллипсы 95%-го доверительного интервала групп соприкасаются, однако центроиды четко разделены вдоль первой главной компоненты. При переходе к нелинейной проекции t-SNE расстояние между центроидами возрастает, а межкластерное перекрытие уменьшается; тем не менее внутри каждой группы сохраняется значительная внутренняя дисперсия. Наиболее убедительное визуальное подтверждение двухкластерной модели дает UMAP: кластеры формируют два плотных, значительно удаленных друг от друга, облака с минимальным внутрикластерным разбросом и максимальным межкластерным

Таблица 3. Кластеризация на основе исходных признаков набора данных
Table 3. Cluster analysis based on initial dataset features

Признак, формирующий группы / Feature used for grouping	Коэффициент Силуэта / Silhouette coefficient	Индекс Калински–Харабас / Calinski–Harabasz index	Индекс Дэвиса–Болдина / Davies–Bouldin index	Сбалансированность групп / Group balance
Растяжение створок по свободному краю / Leaflet distension at the free edge	0,43	5,09	0,43	Не сбалансированы / Unbalanced
Стенозирование биопротеза / Bioprosthesis stenosis	0,35	5,50	1,14	Не сбалансированы / Unbalanced
Разрывы в основании створок / Tears at the leaflet base	0,31	3,11	0,54	Не сбалансированы / Unbalanced

расстоянием, что полностью коррелирует с наивысшими значениями оценки силуэта и минимальным значением Дэвиса–Боулдина.

Для анализа факторов, определяющих кластерную принадлежность, была использована суррогатная модель классификатора на основе линейной логистической регрессии с L2-регуляризацией, где целевой переменной служила кластерная метка, а предикторами – те же 12 информативных признаков. Ниже представлены стандартизованные β-коэффициенты (по модулю), отражающие относительный вклад каждого признака в вероятность отнесения к кластеру 2 (рис. 9). Наибольшим весом обладали переменные «вегетации» и «внутристворочные кровоизлияния», являющиеся явными индикаторами ПЭ, тогда как «срок функционирования биопротеза», «стенозирование биопротеза», «степень регургитации» и «утолщение створок» внесли лишь незначимый вклад, что свидетельствует о слабом индивидуальном влиянии этих признаков на кластеризацию.

Выявленные на основе кластеризации паттерны дисфункций БП продемонстрировали выраженные статистические различия между кластерами (рис. 10). Выявленный кластер №1 (n = 25) представлял собой классический паттерн СКД, для которого были характерны: наличие разрывов в створках ($p < 0,01$), кальцификация ($p < 0,00001$), интенсивная липидная инфильтрация ($p < 0,01$) и более продолжительный срок функционирования БП ($p < 0,00001$). Кластер №2 (n = 19) был сформирован паттерном "инфекционного воспаления" с повышенной частотой утолщения створок ($p < 0,00001$) и развития вегетации ($p < 0,00001$). С позиции гистологической оценки, данный кластер был охарактеризован высокой клеточной плотностью ($p < 0,00001$), что согласуется с картиной острой или подострой воспалительной реакции.



Рисунок 9. Коэффициенты суррогатной модели классификации на основе линейной логистической регрессии
Figure 9. Coefficients of the surrogate classification model derived from logistic regression

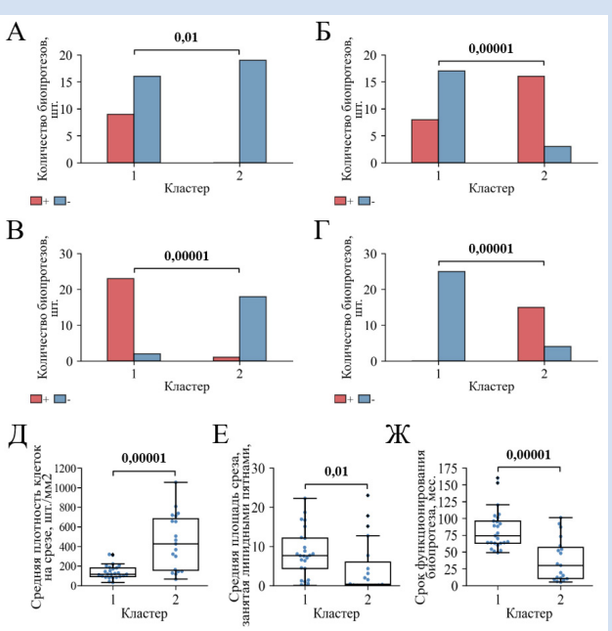


Рисунок 10. Статистические различия между выявленными кластерами паттернов дисфункций БП: *A* – наличие разрывов в створках; *B* – утолщение створок; *C* – формирование макрокальцификатов; *D* – присутствие вегетаций; *E* – степень клеточной инфильтрации; *F* – степень липидной инфильтрации; *G* – сроки функционирования биопротезов
Figure 10. Statistical differences between the two identified clusters of bioprosthetic valve dysfunction patterns: (*A*) presence of leaflet tears; (*B*) leaflet thickening; (*C*) formation of macrocalcifications; (*D*) presence of vegetations; (*E*) degree of cellular infiltration; (*F*) degree of lipid infiltration; (*G*) prosthesis functional duration

Обсуждение

Клинико-демографическая характеристика реципиентов продемонстрировала удовлетворитель-

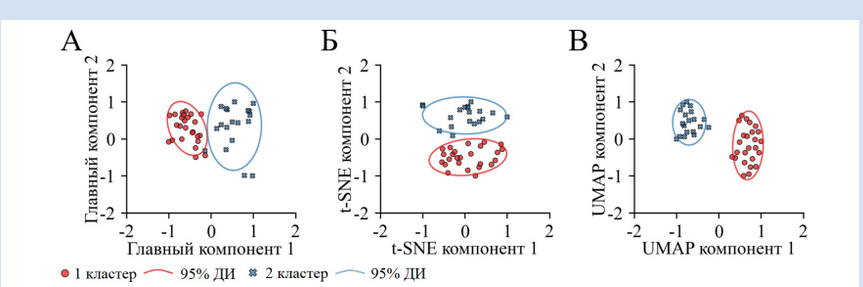


Figure 8. Visualization of k-means clustering results using dimensionality-reduction techniques: *A* – PCA; *B* – t-SNE; *C* – UMAP
Note: *PCA – principal component analysis; t-SNE – t-distributed stochastic neighbor embedding; UMAP – uniform manifold approximation and projection.*

Рисунок 8. Визуализация данных кластеризации k-средних с UMAP на основе методов сниженной размерности: *A* – PCA, *B* – t-SNE, *C* – UMAP
Примечание: *PCA – метод уменьшения размерности данных путем преобразования исходных признаков в новые ортогональные переменные, которые сохраняют наибольшую вариативность данных; t-SNE – это алгоритм для визуализации данных высокой размерности, который стремится сохранить локальные структуры данных в низкоразмерном пространстве (обычно двумерном); UMAP – это метод визуализации и уменьшения размерности данных, который строит гладкое вложение данных, сохраняя при этом топологические свойства и отношения между точками в данных.*

ную гомогенность исследуемой совокупности: группы ПЭ и СКД не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, распространенности наиболее частых сопутствующих заболеваний и функциональному классу сердечной недостаточности, что минимизировало риск систематического смещения при сравнительном анализе. Кроме того, коморбидность пациентов являлась сопоставимой между группами, что позволяет рассматривать вовлеченные патологические процессы как независимые от традиционных кардиометаболических факторов риска. Объединение БП, эксплантированных из аортальной, митральной и трикуспидальной позиций представляется методологически оправданным, поскольку ключевые различия по сроку службы и морфологии наблюдались вне зависимости от локализации, что подтверждено непараметрическим сравнением внутри каждой позиции. Кроме того, использование единой модели БП «ЮниЛайн» обеспечило сопоставимость паттернов дегенеративных изменений при разных гемодинамических режимах.

Среднее время до развития СКД составило 6 лет, что согласуется с началом наступления первых случаев дисфункций по этой причине, требующих повторного вмешательства [31]. Важно отметить, что собранная коллекция эксплантированных БП составляет менее 6% всей выборки: актуарный показатель отсутствия повторных операций и отсутствия дисфункций в 6-летнем периоде наблюдения достигают 94,2% [6]. Хотя клапаны, удаленные по причине ранней дисфункции, статистически не репрезентируют всю популяцию имплантатов (ввиду того, что их медианный срок службы существенным образом смещен к меньшим значениям и отражает лишь «левый хвост» распределения свободы от дисфункций), эта подгруппа обладает высокой научной и клинической ценностью, поскольку функционально определяет верхнюю границу уязвимости БП. Во первых, ранние отказы концентрируют максимальную информацию о патогенетических механизмах, которые остаются скрытыми при анализе паттернов БП с медианными сроками функционирования. Во вторых, фокус на ранних эксплантатах позволяет уточнить пороговые условия, при которых БП перестают выполнять гемодинамическую функцию независимо от причины (будь то микробная контаминация, механическое разрушение или минерализация). Таким образом, именно эти случаи указывают на основные направления для дальнейшего совершенствования антикальцифицирующих и антимикробных технологий.

Данные гистологического исследования обработанных ДЭЭ протезов «ЮниЛайн» представляют особый интерес в контексте сравнения с широко используемыми БП, стабилизированными ГА. Хотя эпоксидная обработка позиционируется как обеспечивающая лучшую биосовместимость и устойчивость к кальцификации [2–5], наше исследование показывает, что СКД, характеризующаяся выраженной кальцификацией и макрофагальной инфильтрацией, остается основной причиной поздних дисфункций и этой модели БП.

Результаты кластерного анализа демонстрируют, что идентифицированные кластеры отличались по всем ключевым аспектам ПЭ и СКД: от макроописания и микроморфологии до клинической истории и гемодинамики, что подтверждает многофакторную природу кластерной стратификации. Методологически важно, что попытка выделить более трех кластеров не позволила получить стабильное и сбалансированное разбиение, в то время как использование одиночных признаков исходного набора данных продемонстрировало более низкие метрики. Наилучший результат кластеризации был достигнут с использованием классического алгоритма k средних и алгоритмом UMAP, который является относительно новым методом нелинейного снижения размерности, обеспечивая баланс между сохранением локальной и глобальной структуры данных [15], что также дает ему преимущество перед PCA и t-SNE [32].

Выявленный паттерн дисфункции БП кластера 1, характеризующийся накоплением кальция и нарастанием паннуса является классическими описанием поздних стадий СКД, обусловленной асептическим воспалением и усталостным разрушением биоматериала [20, 33]. Кластер 2 характеризовался вегетациями и эндокардитом нативного клапана в анамнезе, тем самым являясь репрезентативным для ПЭ, признанного отдельной (некальцинирующей) категорией дисфункции БП [34]. Важно отметить, что средний срок развития дисфункции 30 месяцев укладывается в интервал 18–36 месяцев, на котором чаще всего манифестирует ПЭ [35]. Важно также подчеркнуть, что выделенные кластеры, будучи морфологически и клинически сопоставимыми с классическими сценариями СКД и ПЭ [36], демонстрируют отсутствие каких либо уникальных или ранее не описанных путей деградации, связанных непосредственно с использованием альтернативного метода консервации тканей на основе ДЭЭ. Иными словами, переход от традиционной консервации ГА к ДЭЭ фиксированному ксеноперикарду не приводит к появлению принципиально новых патогенетических траекторий: в одних случаях ключевым драйвером остается хроническое асептическое воспаление, в других – персистирующее острое септическое воспаление, приводящее к быстрой деструкции биоматериала и формированию вегетаций. Следовательно, обработка биоматериала ДЭЭ хотя и способна замедлить его минерализацию и повысить биосовместимость, но она не отменяет фундаментальных биомеханических

и иммунобиологических факторов, определяющих долговечность БП.

Полученные нами данные демонстрируют, что паттерны дисфункции БП (ранний ПЭ и поздний СКД) детерминированы в большей степени воспалением, триггером которого является инвазия клеток и белков плазмы в створки клапана [29, 33, 37]. Это подтверждает актуальность стратегии создания антиадгезивного материала как потенциально способа защиты и от ПЭ, и от СКД [38].

Заключение

Настоящее исследование впервые демонстрирует комплексные паттерны дисфункции ксеноперикардиальных БП «ЮниЛайн», стабилизированных ДЭЭ. Выявлено, что основными паттернами ранней дисфункции этих медицинских изделий являются септические или асептические воспалительные процессы, диагностируемые как ПЭ и СКД соответственно. Установлено, что механизмы дегенерации БП, выявленные в данном исследовании, сходны с ранее описанными для клапанов, стабилизированных ГА. Это свидетельствует о фундаментальных ограничениях использования ксеноперикарда для производства искусственных клапанов сердца, подчеркивая необходимость дальнейших исследований, а также разработки новых материалов и технологий, направленных на повышение долговечности БП.

Ограничения исследования

Небольшой объем выборки и ретроспективный дизайн ограничивают генерализуемость выводов настоящего исследования. В то же время, согласованность клинических данных макроскопического и патоморфологического описания, а также результатов кластеризации вкупе со статистическим анализом подчеркивает достоверность полученных результатов.

Конфликт интересов

Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Костюнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Клюева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Акентьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.П. Фокеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа подготовлена 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

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук заведующий лабораторией новых биоматериалов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов 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 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Клюева Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Author Information Form

Ovcharenko Evgeny A., Candidate of Technical Sciences, Head of the Laboratory of New Biomaterials of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Glushkova Tatiana V., Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Kostyanin Alexander E., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials of the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Klyueva Anastasia A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Поддубняк Алена Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Фокеева Марина Павловна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-7392-2344

Клышников Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Стасев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории пороков сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

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

Akentieva Tatiana N., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Poddubnyak Alyona O., Laboratory Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Fokeeva Marina P., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials of the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-7392-2344

Klyshnikov Kirill Yu., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials of the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Stasev Alexander N., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Heart Defects of the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

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

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

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

КАА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АТН – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАО – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФМП – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

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

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

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

KAA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ATN – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAO – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FMP – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ККЮ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KKYu – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

САН – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SAN – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4:6-16 doi:10.17802/2306-1278-2015-4-6-16

2. 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

3. Karaskov A., Sharifulin R., Zheleznev S., Demin I., Lenko E., Bogachev-Prokophiev A. Results of the Ross procedure in adults: a single-Centre experience of 741 operations. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 49:e97-e104. doi:10.1093/ejcts/ezw047

4. Nichay N.R., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Zubritskiy A.V., Voitov A.V., Soynov I.A., Gorbatykh A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. Diepoxy- versus glutaraldehyde-treated xenografts: outcomes of right ventricular outflow tract reconstruction in children. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020; 11:56-64. doi:10.1177/2150135119885900

5. Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Dokuchaeva A.A., Titov A.T., Timchenko T.P., Vasilieva M.B. Calcification of various bioprosthetic materials in rats: is it really different? Int J Mol Sci. 2023; 24(8):7274. doi:10.3390/ijms24087274

6. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Рогулина Н.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. Кардиология. 2019; 59(10):49-59 doi:10.18087/cardio.2019.10.n327

7. Караськов А.М., Железнев С.И., Рогулина Н.В., Сапегин А.В., Одаренко Ю.Н., Левадин Ю.В., Рутковская Н.В., Барбараш Л.С. Отечественный биологический протез нового поколения «ЮниЛайн» в хирургии митрального порока: первый опыт. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 59(2):98-104 doi:10.24022/0236-2791-59-2-98-104

8. Козлов Б.Н., Петлин К.А., Пряхин А.С., Середкина Е.Б., Панфилов Д.С., Шипулин В.М. Непосредственные и отдаленные результаты применения биопротезов «ЮниЛайн» в аортальной позиции. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2017; 4:37-42 doi:10.24411/2308-1198-2017-00005

9. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Кокорин С.Г., Одаренко Ю.Н., Мильто И.В., Барбараш Л.С. Типирование клеток биопротезов клапанов сердца, эксплантированных вследствие развития кальций-ассоциированных дисфункций. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17(4):94-102 doi:10.20538/1682-0363-2018-4-94-102

10. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. Вестник РАМН. 2015; 70(6):662-668 doi:10.15690/vramn560

11. Барбараш Л.С., Караськов А.М., Семеновский М.Л., Журавлева И.Ю., Одаренко Ю.Н., Вавилов П.А., Нохрин А.В., Астапов Д.А. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011; 2:21-26

12. Fowler V.G., Durack D.T., Selton-Suty C., Athan E., Bayer A.S., Chamis A.L., Dahl A., DiBernardo L., Durante-Mangoni E., Duval X., Fortes C.Q., Fosbøl E., Hannan M.M., Hasse B., Hoen B., Karchmer A.W., Mestres C.A., Petti C.A., Pizzi M.N., Preston S.D., Roque A., Vandenesch F., van der Meer J.T.M., van der Vaart T.W., Miro J.M. The 2023 Duke-international society for cardiovascular infectious diseases criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria. Clin Infect Dis. 2023; 77(4):518-526. doi:10.1093/cid/ciad271

13. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A., Dombrowski Y., McArt D.G., Dunne P.D., McQuaid S., Gray R.T., Murray L.J., Coleman H.G., James J.A., Salto-Tellez M., Hamilton P.W. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. Sci Rep. 2017; 7(1):16878. doi:10.1038/s41598-017-17204-5

14. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T., Preibisch S., Rueden C., Saalfeld S., Schmid B., Tinevez J.Y., White D.J., Hartenstein V., Eliceiri K., Tomancak P., Cardona A. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. Nat Methods. 2012; 9(7):676-682. doi:10.1038/nmeth.2019

15. Healy J., McInnes L. Uniform manifold approximation and projection. Nat Rev Methods Primers. 2024; 4:82. doi:10.1038/s43586-024-00363-x

16. Rousseeuw P.J. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. Journal of Computational and Applied Mathematics. 1987; 20: 53-65. doi:10.1016/0377-0427(87)90125-7

17. Caliński T., Harabasz J. A dendrite method for cluster analysis. Communications in Statistics. 1974; 3(1):1-27. doi:10.1080/03610927408827101

18. Davies D.L., Bouldin D.W. A cluster separation measure. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 1979; PAMI-1(2):224-227. doi:10.1109/TPAMI.1979.4766909

19. Berrett T.B., Samworth R.J. USP: an independence test that improves on Pearson's chi-squared and the G-test. Proc Math Phys Eng Sci. 2021; 477(2256):20210549. doi:10.1098/rspa.2021.0549

20. Cote N., Pibarot P., Clavel M.A. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. Curr Opin Cardiol. 2017; 32(2):123-129. doi:10.1097/HCO.0000000000000372

21. Nappi F. Advancements and challenges in the management of prosthetic valve endocarditis: a review. Pathogens. 2024; 13(12):1039. doi:10.3390/pathogens13121039

22. DeSimone D.C., Garrigos Z.E., Marx G.E., Tattevin P., Hasse B., McCormick D.W., Hannan M.M., Zuhlke L.J., Radke C.S., Baddour L.M. Blood culture-negative endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association: endorsed by the International Society for Cardiovascular Infectious Diseases. J Am Heart Assoc. 2025; 14(8):e040218. doi:10.1161/JAHA.124.040218

23. Lepidi H., Casalta J.P., Fournier P.E., Habib G., Collart F., Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valves. Clin Infect Dis. 2006; 42(5):590-596. doi:10.1086/500135

24. Anton C.I., Ștefan I., Duțulescu S., Stăniceanu F., Buzilă C.A., Ștefan A.T., Streinu-Cercel A. Histological findings in infective endocarditis-a retrospective cohort study conducted at "Dr. Carol Davila" Central Military Emergency University Hospital in Bucharest. Life (Basel). 2024; 14(12):1658. doi:10.3390/life14121658

25. Meyers S, Crescente M, Verhamme P, Martinod K. Staphylococcus aureus and neutrophil extracellular traps: the master manipulator meets its match in immunothrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022 Mar;42(3):261-276. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316930

26. Christian A.J., Lin H., Alferiev I.S., Connolly J.M., Ferrari G., Hazen S.L., Ischiropoulos H., Levy R.J. The susceptibility of bioprosthetic heart valve leaflets to oxidation. Biomaterials. 2014;

35(7):2097-2102. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.11.045

27. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E., Asanov M.A., Mukhamadiyarov R.A., Velikanova E.A., Akentyeva T.N., Rezvova M.A., Stasev A.N., Evtushenko A.V., Barbarash L.S., Kutikhin A.G. Proteolytic degradation is a major contributor to bioprosthetic heart valve failure. J Am Heart Assoc. 2023; 12(1):e028215. doi:10.1161/JAHA.122.028215

28. Liu Z., Wang Y., Xie F., Liu X., Li F., Dong N. Elimination of macrophages reduces glutaraldehyde-fixed porcine heart valve degeneration in mice subdermal model. Pharmacol Res Perspect. 2021; 9(1):e00716. doi:10.1002/prp2.716

29. Sakaue T., Koyama T., Nakamura Y., Okamoto K., Kawashima T., Umeno T., Nakayama Y., Miyamoto S., Shikata F., Hamaguchi M., Aono J., Kurata M., Namiguchi K., Uchita S., Masumoto J., Yamaguchi O., Higashiyama S., Izutani H. Bioprosthetic valve deterioration: accumulation of circulating proteins and macrophages in the valve interstitium. JACC Basic Transl Sci. 2023; 8(7):862-880. doi:10.1016/j.jacbts.2023.01.003

30. 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

31. Werner P., Gritsch J., Scherzer S., Gross C., Russo M., Coti I., Kocher A., Laufer G., Andreas M. Structural valve deterioration after aortic valve replacement with the Trifecta valve. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021; 32(1):39-46. doi:10.1093/icvts/ivaa236

32. Yang Y., Sun H., Zhang Y., Zhang T., Gong J., Wei Y., Duan Y.G., Shu M., Yang Y., Wu D., Yu D. Dimensionality reduction by UMAP reinforces sample heterogeneity analysis in bulk transcriptomic data. Cell Rep. 2021; 36(4):109442. doi:10.1016/j.celrep.2021.109442

33. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kutikhin A.G. Degeneration of bioprosthetic heart valves: update 2020. J Am Heart Assoc. 2020; 9(19):e018506. doi:10.1161/JAHA.120.018506

34. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S., Bonaros N., Brida M., Burri H., Caselli S., Doenst T., Ederhy S., Erba P.A., Foldager D., Fosbøl E.L., Kovac J., Mestres C.A., Miller O.I., Miro J.M., Pazdernik M., Pizzi M.N., Quintana E., Rasmussen T.B., Ristić A.D., Rodés-Cabau J., Sionis A., Zühlke L.J., Borger M.A. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023; 44(39):3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193

35. Ivanovic B., Trifunovic D., Matic S., Petrovic J., Sacic D., Tadic M. Prosthetic valve endocarditis – a trouble or a challenge? J Cardiol. 2019; 73(2):126-133. doi:10.1016/j.jjcc.2018.08.007

36. Pibarot P., Herrmann H.C., Wu C., Hahn R.T., Otto C.M., Abbas A.E., Chambers J., Dweck M.R., Leipsic J.A., Simonato M., Rogers T., Sathananthan J., Guerrero M., Ternacle J., Wijeysundera H.C., Sondergaard L., Barbanti M., Salaun E., Généreux P., Kaneko T., Landes U., Wood D.A., Deeb G.M., Sellers S.L., Lewis J., Madhavan M., Gillam L., Reardon M., Bleiziffer S., O'Gara P.T., Rodés-Cabau J., Grayburn P.A., Lancellotti P., Thourani V.H., Bax J.J., Mack M.J., Leon M.B. Standardized definitions for bioprosthetic valve dysfunction following aortic or mitral valve replacement: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2022; 80(5):545-561. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.002

37. Poitier B., Rancic J., Richez U., Piquet J., El Batti S., Smadja D.M. Fibrin deposition on bovine pericardium tissue used for bioprosthetic heart valve drives its calcification. Front Cardiovasc Med. 2023; 10:1198020. doi:10.3389/fcvm.2023.1198020

38. Zakharchenko A., Xue Y., Keeney S., Rock C.A., Alferiev I.S., Stachelek S.J., Takano H., Thomas T., Nagaswami C., Krieger A.M., Chorny M., Ferrari G., Levy R.J. Poly-2-methyl-2-oxazoline-modified bioprosthetic heart valve leaflets have enhanced biocompatibility and resist structural degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022; 119(6):e2120694119. doi:10.1073/pnas.2120694119

REFERENCES

1. Kudryavtseva Yu.A. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; 4:6-16. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2015-4-6-16

2. 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. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11

3. Karaskov A., Sharifulin R., Zheleznev S., Demin I., Lenko E., Bogachev-Prokophiev A. Results of the Ross procedure in adults: a single-Centre experience of 741 operations. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 49:e97-e104. doi:10.1093/ejcts/ezw047

4. Nichay N.R., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Zubritskiy A.V., Voitov A.V., Soynov I.A., Gorbatykh A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. Diepoxy- versus glutaraldehyde-treated xenografts: outcomes of right ventricular outflow tract reconstruction in children. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020; 11:56-64. doi:10.1177/2150135119885900

5. Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Dokuchaeva A.A., Titov A.T., Timchenko T.P., Vasilieva M.B. Calcification of various bioprosthetic materials in rats: is it really different? Int J Mol Sci. 2023; 24(8):7274. doi:10.3390/ijms24087274

6. Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Rogulina N.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Dysfunction patterns of epoxy-treated tissue heart valves. Kardiologiia. 2019; 59(10):49-59. (In Russian) doi:10.18087/cardio.2019.10.n327

7. Karaskov A.M, Zheleznev S.I., Rogulina N.V., Sapegin A.V., Odarenko Yu.N., Levadin Yu.V., Rutkovskaya N.V., Barbarash L.S. Next generation russian biological prosthesis "UniLin" for mitral valve replacement: first experience. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017; 59(2):98-104. (In Russian) doi:10.24022/0236-2791-59-2-98-104

8. Kozlov B.N., Petlin K.A., Pryakhin A.S., Seredkina E.B., Panfilov D.S., Shipulin V.M. Immediate and long-term results of application of UniLine bioprostheses in the aortic position. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal. 2017; 4:37-42 (In Russian) doi:10.24411/2308-1198-2017-00005

9. Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Kokorin S.G., Odarenko Yu.N., Milto I.V., Barbarash L.S. Cell typing of biological heart valves prosthesis explanated due to the development of calcium-associated dysfunctions. Bulletin of Siberian Medicine. 2018; 17(4):94-102. (In Russian) doi:10.20538/1682-0363-2018-4-94-102

10. Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Sidorova O.D., Barbarash L.S. Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70(6):662-668. (In Russian) doi:10.15690/vramn560

11. Barbarash L.S., Karaskov A.M., Semenovsky M.L., Zhuravleva I.Yu., Odarenko Yu.N., Vavilov P.A., Nokhrin A.V., Astapov D.A. Bioprostheses of heart valves in Russia: experience of three clinics. Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery. 2011; (2):21-26. (In Russian)

12. Fowler V.G., Durack D.T., Selton-Suty C., Athan E., Bayer A.S., Chamis A.L., Dahl A., DiBernardo L., Durante-Mangoni E., Duval X., Fortes C.Q., Fosbøl E., Hannan M.M., Hasse B., Hoen B., Karchmer A.W., Mestres C.A., Petti C.A., Pizzi M.N., Preston S.D., Roque A., Vandenesch F., van der Meer J.T.M., van der Vaart T.W., Miro J.M. The 2023 Duke-international society for cardiovascular infectious diseases criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria. Clin Infect Dis. 2023; 77(4):518-526. doi:10.1093/cid/ciad271

13. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A., Dombrowski Y., McArt D.G., Dunne P.D., McQuaid S., Gray R.T., Murray L.J., Coleman H.G., James J.A., Salto-Tellez M., Hamilton P.W. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. Sci Rep. 2017; 7(1):16878. doi:10.1038/s41598-017-17204-5

14. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T., Preibisch S., Rueden C., Saalfeld S., Schmid B., Tinevez J.Y., White D.J., Hartenstein V., Eliceiri K., Tomancak P., Cardona A. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. Nat Methods. 2012; 9(7):676-682. doi:10.1038/nmeth.2019

15. Healy J., McInnes L. Uniform manifold approximation and

projection. Nat Rev Methods Primers. 2024; 4:82. doi:10.1038/s43586-024-00363-x

16. Rousseeuw P.J. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. Journal of Computational and Applied Mathematics. 1987; 20: 53-65. doi:10.1016/0377-0427(87)90125-7

17. Caliński T., Harabasz J. A dendrite method for cluster analysis. Communications in Statistics. 1974; 3(1):1-27. doi:10.1080/03610927408827101

18. Davies D.L., Bouldin D.W. A cluster separation measure. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 1979; PAMI-1(2):224-227. doi:10.1109/TPAMI.1979.4766909

19. Berrett T.B., Samworth R.J. USP: an independence test that improves on Pearson's chi-squared and the G-test. Proc Math Phys Eng Sci. 2021; 477(2256):20210549. doi:10.1098/rspa.2021.0549

20. Cote N., Pibarot P., Clavel M.A. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. Curr Opin Cardiol. 2017; 32(2):123-129. doi:10.1097/HCO.0000000000000372

21. Nappi F. Advancements and challenges in the management of prosthetic valve endocarditis: a review. Pathogens. 2024; 13(12):1039. doi:10.3390/pathogens13121039

22. DeSimone D.C., Garrigos Z.E., Marx G.E., Tattevin P., Hasse B., McCormick D.W., Hannan M.M., Zuhlke L.J., Radke C.S., Baddour L.M. Blood culture-negative endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association: endorsed by the International Society for Cardiovascular Infectious Diseases. J Am Heart Assoc. 2025; 14(8):e040218. doi:10.1161/JAHA.124.040218

23. Lepidi H., Casalta J.P., Fournier P.E., Habib G., Collart F., Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valves. Clin Infect Dis. 2006; 42(5):590-596. doi:10.1086/500135

24. Anton C.I., Ștefan I., Duțulescu S., Stăniceanu F., Buzilă C.A., Ștefan A.T., Streinu-Cercel A. Histological findings in infective endocarditis-a retrospective cohort study conducted at "Dr. Carol Davila" Central Military Emergency University Hospital in Bucharest. Life (Basel). 2024; 14(12):1658. doi:10.3390/life14121658

25. Meyers S, Crescente M, Verhamme P, Martinod K. Staphylococcus aureus and neutrophil extracellular traps: the master manipulator meets its match in immunothrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022 Mar;42(3):261-276. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316930

26. Christian A.J., Lin H., Alferiev I.S., Connolly J.M., Ferrari G., Hazen S.L., Ischiropoulos H., Levy R.J. The susceptibility of bioprosthetic heart valve leaflets to oxidation. Biomaterials. 2014; 35(7):2097-2102. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.11.045

27. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E., Asanov M.A., Mukhamadiyarov R.A., Velikanova E.A., Akentyeva T.N., Rezvova M.A., Stasev A.N., Evtushenko A.V., Barbarash L.S., Kutikhin A.G. Proteolytic degradation is a major contributor to bioprosthetic heart valve failure. J Am Heart Assoc. 2023; 12(1):e028215. doi:10.1161/JAHA.122.028215

28. Liu Z., Wang Y., Xie F., Liu X., Li F., Dong N. Elimination of macrophages reduces glutaraldehyde-fixed porcine heart valve degeneration in mice subdermal model. Pharmacol Res Perspect. 2021; 9(1):e00716. doi:10.1002/prp2.716

29. Sakaue T., Koyama T., Nakamura Y., Okamoto K., Kawashima T., Umeno T., Nakayama Y., Miyamoto S., Shikata F., Hamaguchi M., Aono J., Kurata M., Namiguchi K., Uchita S., Masumoto J., Yamaguchi O., Higashiyama S., Izutani H. Bioprosthetic valve deterioration: accumulation of circulating proteins and macrophages in the valve interstitium. JACC Basic Transl Sci. 2023; 8(7):862-880. doi:10.1016/j.jacbts.2023.01.003

30. 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

31. Werner P., Gritsch J., Scherzer S., Gross C., Russo M., Coti I., Kocher A., Laufer G., Andreas M. Structural valve deterioration after aortic valve replacement with the Trifecta valve. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021; 32(1):39-46. doi:10.1093/icvts/ivaa236

32. Yang Y., Sun H., Zhang Y., Zhang T., Gong J., Wei Y., Duan Y.G., Shu M., Yang Y., Wu D., Yu D. Dimensionality reduction by UMAP reinforces sample heterogeneity analysis in bulk transcriptomic data. Cell Rep. 2021; 36(4):109442. doi:10.1016/j.celrep.2021.109442

33. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kutikhin A.G. Degeneration of bioprosthetic heart valves: update 2020. J Am Heart Assoc. 2020; 9(19):e018506. doi:10.1161/JAHA.120.018506

34. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S., Bonaros N., Brida M., Burri H., Caselli S., Doenst T., Ederhy S., Erba P.A., Foldager D., Fosbøl E.L., Kovac J., Mestres C.A., Miller O.I., Miro J.M., Pazdernik M., Pizzi M.N., Quintana E., Rasmussen T.B., Ristić A.D., Rodés-Cabau J., Sionis A., Zühlke L.J., Borger M.A. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023; 44(39):3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193

35. Ivanovic B., Trifunovic D., Matic S., Petrovic J., Sacic D., Tadic M. Prosthetic valve endocarditis – a trouble or a challenge? J Cardiol. 2019; 73(2):126-133. doi:10.1016/j.jjcc.2018.08.007

36. Pibarot P., Herrmann H.C., Wu C., Hahn R.T., Otto C.M., Abbas A.E., Chambers J., Dweck M.R., Leipsic J.A., Simonato M., Rogers T., Sathananthan J., Guerrero M., Ternacle J., Wijeysundera H.C., Sondergaard L., Barbanti M., Salaun E., Généreux P., Kaneko T., Landes U., Wood D.A., Deeb G.M., Sellers S.L., Lewis J., Madhavan M., Gillam L., Reardon M., Bleiziffer S., O'Gara P.T., Rodés-Cabau J., Grayburn P.A., Lancellotti P., Thourani V.H., Bax J.J., Mack M.J., Leon M.B. Standardized definitions for bioprosthetic valve dysfunction following aortic or mitral valve replacement: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2022; 80(5):545-561. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.002

37. Poitier B., Rancic J., Richez U., Piquet J., El Batti S., Smadja D.M. Fibrin deposition on bovine pericardium tissue used for bioprosthetic heart valve drives its calcification. Front Cardiovasc Med. 2023; 10:1198020. doi:10.3389/fcvm.2023.1198020

38. Zakharchenko A., Xue Y., Keeney S., Rock C.A., Alferiev I.S., Stachelek S.J., Takano H., Thomas T., Nagaswami C., Krieger A.M., Chorny M., Ferrari G., Levy R.J. Poly-2-methyl-2-oxazoline-modified bioprosthetic heart valve leaflets have enhanced biocompatibility and resist structural degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022; 119(6):e2120694119. doi:10.1073/pnas.2120694119

Для цитирования: *Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Клюева А.А., Акентьева Т.Н., Поддубняк А.О., Фокеева М.П., Клышников К.Ю., Стасев А.Н., Барбараш О.Л. Патоморфологические паттерны дисфункций ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца модели «ЮниЛайн». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 176-194. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-176-194*

To cite: *Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Klyueva A.A., Akentieva T.N., Poddubnyak A.O., Fokeeva M.P., Klyshnikov K.Yu., Stasev A.N., Barbarash O.L. Pathomorphological patterns of dysfunctions of xenopericardial bioprostheses of heart valves of the "UniLine" model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 176-194. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-176-194*

Комментарий к статье «Патоморфологические паттерны ДИСФУНКЦИЙ ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца МОДЕЛИ «ЮниЛайн»

Ю.А. Кудрявцева

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

Биологические протезы клапана сердца обладают неоспоримыми преимуществами перед механическими протезами в плане гидродинамических параметров, отсутствие необходимости пожизненной антикоагулянтной терапии, обеспечивающее в целом более высокое качество жизни пациента. Долговечность биологических протезов во многом зависит от технологии консервации биоткани, применяемой изготовителем. Отдаленным результатам имплантации биопротезов клапанов сердца, консервированных глутаровым альдегидом, посвящено достаточно большое количество исследований. В тоже время история применения эпоксиобработанных биопротезов (диглицидиловым эфиром этиленгликоля) имеет менее продолжительный период. Анализ дисфункций и тщательное изучение эксплантированных биопротезов дает ценный материал для выяснения причин отказа работы биопротеза и основу для поиска возможностей усовершенствования технологии производства изделий столь высокого класса риска.

Исследование «Овчаренко Е.А. с соавторами посвящено изучению причин и механизмов дисфункции имплантированных ксеноперикардиальных биопротезов «Юнилайн». Удаленные протезы были подвергнуты тщательному анализу с использованием современных лабораторных и статистических методов, что позволило с помощью алгоритмов кластерного анализа выделить 2 стабильных паттерна дисфункций: первый характеризовался типичными для структурной клапанной дегенерации признаками, включающими хроническое воспаление и кальцификацию, второй соответствовал персистирующему острому воспалению при протезном эндокардите. Получены уникальные данные о различиях клеточного состава толщи биоматериала в зависимости от причины дисфункции – преобладание нейтрофильной инфильтрации, как следствие септического воспаления при протезном эндокардите, и макрофагальной, сопровождающей асептическое воспаление при структурной дегенерации биоткани. Установлено, что паттерны дисфункции биопротезов (ранний протезный эндокардит и поздняя структурная клапанная дегенерация) детерминированы в большей степени воспалением, триггером которого является инвазия клеток и белков плазмы в створки клапана.

Важным результатом является тот факт, что исследование фактически подтверждает единство механизмов дегенерации ГА и ДЭЭ - обработанных материалов, что в свою очередь обуславливает необходимость поиска новый путей повышения биологической инертности биоматериалов. Кроме того, позволяет экстраполировать и сопоставлять результаты исследований ГА-ксеноперикарда на проблему ограничения долговечности ДЭЭ- протезов.

Полученные научным коллективом данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования антикальциевых и антимикробных технологий и дают понимание, в каком направлении двигаться и какие патологические процессы должны быть в фокусе разработчиков.

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-196-215

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫДЕЛЕНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ВНУТРЕННЕЙ ГРУДНОЙ АРТЕРИИ, БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ВЕНЫ И МИКРОСОСУДОВ ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

В.Е. Маркова[1], Д.К. Шишкова[1], А.В. Фролов[1], Л.С. Басович[2], М.Ю. Синицкий[1], А.В. Синицкая[1], Ю.О. Юрьева[1], А.И. Лазебная[1], А.Г. Кутихин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Тихорецкий проспект, 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194064

Основные положения

• В число цитокинов, выделяемых при культивировании первичными эндотелиальными клетками клапанов сердца, артерий, вен и сосудов микроциркуляторного русла человека, входят MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GM-CSF, G-CSF, GRO-α/CXCL1, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10, PTX3.

• Вышеперечисленные цитокины можно разделить на высокоэкспрессируемые (MCP-1/CCL2, IL-8/CXCL8, GROα/CXCL1, MIF, пентраксин-3), среднеэкспрессируемые (IL-6) и низкоэкспрессируемые (GM-CSF, G-CSF, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10).

• Эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии человека характеризуются наиболее интенсивным синтезом и наиболее выраженным выделением провоспалительных цитокинов в сравнении с эндотелиальными клетками вен, сосудов микроциркуляторного русла и клапанов сердца.

Цель	Определить перечень провоспалительных цитокинов, выделяемых различными линиями первичных эндотелиальных клеток в культуральную среду.
Материалы и методы	Первичные эндотелиальные клетки аортального клапана (ЭК-АК) были получены от пациентов с аортальным стенозом (n = 3). Первичные эндотелиальные клетки большой подкожной вены (n = 3), внутренней грудной артерии (n = 3) и сосудов микроциркуляторного русла подкожной жировой ткани (n = 3) были выделены от пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Анализ экспрессии генов *MIF, IL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL1, CXCL5, CXCL10, PTX3, SERPINE1, VCAM1, ICAM1, SELE* и *SELP* был проведен методом количественной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции. Анализ содержания 109 провоспалительных цитокинов в бессывороточной культуральной среде был выполнен посредством полуколичественного дот-блот-профилирования с хемилюминесцентной схемой детекции и последующей денситометрией в программе ImageJ. Статистический анализ проводили при помощи критерия Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения по критерию Данна.
Результаты	MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, GM-CSF, GROα/CXCL1, ENA-78/CXCL5 и PTX3 были детектированы в культуральной среде от всех выделенных линий ЭК, а G-CSF, MIP-3α/CCL20 и IP-10/CXCL10 – только в культуральной среде от ЭК-ВГА. В сравнении с остальными изученными линиями ЭК-ВГА характеризовались статистически значимо повышенной экспрессией генов *CCL2, CCL20, CSF2, CSF3* и *CXCL10*, а также тенденцией к значимому повышению экспрессии генов *CXCL5* и *SERPINE1*. Напротив, в ЭК-БПВ и МСЭК не было выявлено тенденции к значимому повышению экспрессии хотя бы одного гена провоспалительных цитокинов. Шесть приведенных генов (*CCL2, CXCL8, CXCL1, MIF, PTX3, IL6*) стабильно обладали более высокой экспрессией в сравнении с остальными генами цитокинов независимо от клеточной линии. Подсчет суммы рангов экспрессии каждого из исследованных цитокинов показал существенное различие ее значений между ЭК-ВГА и остальными линиями ЭК.

Для корреспонденции: *Виктория Евгеньевна Маркова, marvika97@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Victoria E. Markova, marvika97@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Заключение	Полученные данные позволили определить перечень выделяемых ЭК провоспалительных цитокинов (MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GM-CSF, G-CSF, GRO-α/CXCL1, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10, PTX3) и предположить более выраженный провоспалительный статус ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК.

Ключевые слова	Эндотелиальные клетки • Аортальный клапан • Внутренняя грудная артерия • Большая подкожная вена • Сосуды микроциркуляторного русла • Провоспалительные цитокины • Дисфункция эндотелия

Поступила в редакцию: *19.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.07.2025;* ***принята к печати:*** *08.08.2025*

ORIGINAL STUDIES

SYNTHESIS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES BY HUMAN AORTIC VALVE, INTERNAL THORACIC ARTERY, SAPHENOUS VEIN, AND ADIPOSE TISSUE-DERIVED MICROVASCULAR ENDOTHELIAL CELLS

V.E. Markova[1], D.K. Shishkova[1], A.V. Frolov[1], L.S. Basovich[2], M.Yu. Sinitsky[1], A.V. Sinitskaya[1], Yu.O. Yurieva[1], A.I. Lazebnaya[1], A.G. Kutikhin[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, 4, Tikhoretsky Ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 194064

Highlights

• The list of cytokines produced by the primary human valvular, arterial, venous, and microvascular endothelial cells (ECs) is restricted to MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GM-CSF, G-CSF, GRO-α/CXCL1, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10, and PTX3.

• These cytokines can be classified into those with a high (MCP-1/CCL2, IL-8/CXCL8, GROα/CXCL1, MIF, and pentraxin-3), moderate (IL-6), and low expression (GM-CSF, G-CSF, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, ENA-78/CXCL5, and IP-10/CXCL10).

• Human internal thoracic artery endothelial cells show the highest inflammatory activity in comparison with saphenous vein endothelial cells, adipose tissue-derived microvascular endothelial cells, and aortic valve endothelial cells.

Aim	To define pro-inflammatory cytokines secreted by distinct primary endothelial cells (ECs) into the cell culture medium.
Methods	Primary human aortic valve endothelial cells (HAVEC) were obtained from the patients with aortic stenosis (n = 3). Primary human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC, n = 3), internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC, n = 3), and subcutaneous adipose tissue-derived microvascular endothelial cells (HMVEC, n = 3) were isolated from the patients with coronary artery disease. Expression of *MIF, IL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL1, CXCL5, CXCL10, PTX3, SERPINE1, VCAM1, ICAM1, SELE*, and *SELP* genes was performed by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction. The levels of 109 pro-inflammatory cytokines in the serum-free cell culture medium were measured by the semi-quantitative dot blot profiling with the chemiluminescent detection and densitometry. Statistical analysis was carried out using Kruskal-Wallis test with the further Dunn's multiple comparisons test.
Results	MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, GM-CSF, GROα/CXCL1, ENA-78/CXCL5, and PTX3 were detected in the cell culture supernatant from all EC lines, whilst G-CSF, MIP-3α/CCL20, and IP-10/CXCL10 were exclusively observed in the cell culture supernatant from HITAEC. As compared with other cell lines, HITAEC had significantly elevated expression of *CCL2, CCL20, CSF2, CSF3*, and *CXCL10* genes and showed a trend to the increased expression of CXCL5 and SERPINE1 genes. In contrast, HSaVEC and HMVEC did not demonstrate significant increase in the expression of any of the genes encoding pro-inflammatory cytokines. *CCL2, CXCL8, CXCL1, MIF, PTX3*, and *IL6* genes had higher expression in comparison to other cytokine-encoding genes regardless of the EC line.

	Count of the expression ranks per each of these pro-inflammatory cytokines showed a significant relative distance between HITAEC and other EC lines.
Conclusion	We defined a list of endothelial pro-inflammatory cytokines (MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GM-CSF, G-CSF, GRO-α/CXCL1, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10, and PTX3) and suggested a higher pro-inflammatory status of HITAEC as compared with HAVEC, HSaVEC, and HMVEC.
Keywords	Endothelial cells • Aortic valve • Internal thoracic artery • Saphenous vein • Microvessels • Pro-inflammatory cytokines • Endothelial dysfunction

Received: *19.06.2025;* ***received in revised form:*** *14.07.2025;* ***accepted:*** *08.08.2025*

Список сокращений

МСЭК – микрососудистые эндотелиальные клетки
ЭК – эндотелиальные клетки
ЭК-АК – ЭК аортального клапана
ЭК-БПВ – ЭК большой подкожной вены
ЭК-ВГА – ЭК внутренней грудной артерии

Введение

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются незаменимыми элементами системы кровообращения, обеспечивая атромбогенность сосудов, регулируя сосудистый тонус для контроля параметров артериального давления и поддерживая базальную концентрацию провоспалительных цитокинов в крови [1–4]. Последние в норме стимулируют физиологическую миграцию иммунных клеток в очаг воспаления и их паракринное взаимодействие с ЭК, в совокупности поддерживая формирование новых сосудов микроциркуляторного русла из уже имеющихся для поддержания регенерации тканей [1–4]. Воздействие пусковых факторов дисфункции эндотелия (дислипидемии, гипергликемии, азотемии, уремии, гиперфосфатемии, ишемии) стимулирует провоспалительную активацию ЭК, сопровождающуюся повышением выделения провоспалительных цитокинов в системный кровоток и индукцией патологического ангиогенеза в тканях [1–4]. Это, в свою очередь, приводит к формированию хронического стерильного системного воспаления низкой интенсивности, которое способствует прогрессированию артериальной гипертензии (за счет снижения выделения эндотелиальных вазодилататоров), нарушению паракринных взаимодействий между ЭК и гладкими миоцитами мышечной оболочки сосудов либо перицитами капилляров (что приводит к их переходу с сократительного фенотипа на синтетический и к повышению общего периферического сопротивления сосудов), дальнейшему повышению жесткости артериальной стенки (вследствие параллельного эластолиза и коллагеногенеза) и развитию феномена патологического старения (несоответствия биологического возраста хронологическому, клинически проявляющемуся синдромом старческой астении) [5, 6].

Важным аспектом физиологии ЭК является их выраженная гетерогенность, определяемая биомеханическими параметрами потока (напряжение сдвига, выраженность циклического растяжения сосудистой стенки, систолическое и диастолическое артериальное давление), газово-электролитным составом (в частности, парциальным давлением кислорода и углекислого газа, существенно варьирующим между артериальной, венозной и капиллярной кровью), а также плотностью внеклеточного матрикса сосудов (которая существенно повышается с возрастом вследствие снижения эластичности) [7–9]. Различия биофизических и биохимических условий функционирования артериальных, венозных, микрососудистых (в особенности капиллярных) и клапанных ЭК обусловливают гетерогенность профиля экспрессируемых и выделяемых ими в системный кровоток молекул, в том числе качественного и количественного состава провоспалительных цитокинов [7–9]. Несмотря на убедительные теоретические предпосылки и транскриптомные доказательства молекулярной гетерогенности ЭК различных типов сосудов, ее физиологическая значимость и возможность применения данных фундаментальных знаний в клинической практике остаются неясными. Вместе с тем значительное количество эндотелиальных клеток (по различным оценкам, от 1 до 60 триллионов) и их непосредственный контакт с циркулирующей кровью позволяют предположить патофизиологическую и клиническую актуальность выделения ЭК провоспалительных цитокинов в системный кровоток [10, 11].

Активное изучение нормальной и патологической физиологии эндотелия подразумевает определение конкретного перечня провоспалительных цитокинов, выделяемых различными линиями ЭК. В экспериментальной практике возможно прижизненное получение ЭК аортального клапана (ЭК-АК) при его протезировании вследствие аортального стеноза, а также ЭК внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА) и большой подкожной вены (ЭК-БПВ), активно применяемых в качестве кондуитов для коронарного шунтирования, и ЭК микрососудов подкожной жировой

ткани (МСЭК), выделяемой в процессе выполнения соответствующего хирургического доступа [12–14]. В таком экспериментальном дизайне ЭК-АК представляют собой исходно дисфункциональные ЭК (так как дисфункция эндотелия является одним из обязательных условий для развития аортального стеноза), а ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК – относительно интактные ЭК, полученные от пациентов с потребовавшей хирургического вмешательства ишемической болезнью сердца и сопутствующими коморбидными состояниями [12–14]. Несмотря на известные недостатки моделирования *in vitro* (невозможность одновременного сочетания характерных для состояния *in vivo* биомеханических и биохимических параметров), культивирование первичных ЭК в бессывороточной питательной среде позволяет выделить спектр провоспалительных молекул, выделяемых эндотелием в условиях депривации, соответствующей постишемическому метаболическому стрессу [12–14].

При изучении провоспалительных цитокинов *in vitro* необходимо сочетать анализ активности их выделения (при помощи измерения их концентрации методами иммуноферментного анализа, мультиплексного анализа посредством конъюгированных с антителами флюоресцентно меченных магнитных микросфер по технологии xMAP или посредством дот-блоттинга) и количественной оценки экспрессии их генов ЭК. Таким образом становится возможным параллельный анализ транскрипционной программы, а также молекулярного профиля выделяемых цитокинов. Целью данного исследования было получение первичных ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК, определение перечня выделяемых ими в культуральную среду эндотелиальных провоспалительных цитокинов и ранжирование экспрессии соответствующих генов.

Материалы и методы

Выделение и культивирование клеток

Первичные ЭК-АК (human aortic valve endothelial cells, HAVEC) были получены из створок АК пациентов с аортальным стенозом, госпитализированных в кардиохирургическое отделение. После извлечения створок АК с целью последующего его протезирования их немедленно переносили в клеточно-инженерную лабораторию в пробирках объемом 15 мл (601002, Wuxi NEST Biotechnology Co., Ltd.), заполненных средой для устойчивой пролиферации ЭК EndoBoost (EB1, AppScience Products). После доставки в лабораторию створки АК интенсивно промывали в фосфатно-солевом буфере по Дульбекко без кальция и магния (ФСБД, pH = 7.4, 1.2.4.7, Биолот) и инкубировали в течение 10 минут при 37 °C в 0.2% растворе коллагеназы IV типа (специфическая активность ≥ 160 ЕД/мг, источник – *Clostridium histolyticum*, GC305015, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd.). После вортексирования створок АК в течение 1 минуты для открепления ЭК от базальной мембраны смыв центрифугировали при 300 × g в течение 5 минут с дальнейшим высаживанием ЭК-АК в культуральные флаконы T-25 (07–9025, Biologix Plastic (Changzhou) Co., Ltd.), покрытые 0,1% желатином (1.4.6, Биолот) и заполненные средой EndoBoost. На следующий день среду EndoBoost заменяли на среду EndoBoost Plus (EB2, AppScience Products) и растили ЭК-АК до достижения конфлюэнтности.

Эндотелиальные клетки большой подкожной вены (ЭК-БПВ), внутренней грудной артерии (НПАЕС или ЭК-ВГА) и микрососудов подкожной жировой ткани (МСЭК) соответственно выделяли из сегментов БПВ (длиной ≈ 2 см) и ВГА (≈ 1 см) и фрагментов подкожной жировой ткани с окружающей стромой (общий объем ≈ 5 см^3), полученных в результате коронарного шунтирования в отделении кардиохирургии № 1 клиники НИИ КПССЗ. Извлеченные биологические ткани немедленно переносили в пробирках объемом 15 мл (601002, Wuxi NEST Biotechnology Co., Ltd.), заполненных средой для устойчивой пролиферации ЭК EndoBoost (EB1, AppScience Products). После доставки в лабораторию ткани интенсивно промывали в ФСБД. Далее выполняли продольный разрез сегментов БПВ и ВГА и отделение фрагментов собственно подкожной жировой ткани (≈ 1,5 см^3) от стромы (которую далее утилизировали), после чего ткани инкубировали в 0,15% растворе коллагеназы IV типа в течение 60 минут при 37 °C. После инкубации ткани аккуратно вортексировали в течение 2 минут для лучшего открепления ЭК от базальной мембраны. Ферментативную деградацию базальной мембраны останавливали добавлением 5% фетальной бычьей сыворотки (ФБС, 1.1.6.1, Биолот), предварительно растворенной в ФСБД. Сегменты БПВ и ВГА далее утилизировали, а лизат жировой ткани фильтровали через клеточные сита (диаметр пор 70 мкм, 15–1070, Biologix Plastic (Changzhou) Co., Ltd.). Суспензии ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК центрифугировали при 220 × g в течение 5 минут при комнатной температуре и далее высаживали в культуральные флаконы T-25, покрытые фибронектином (10 мкг/мл, 1.4.11, Биолот) и заполненные средой EndoBoost. На следующий день среду EndoBoost заменяли на среду EndoBoost Plus и культивировали ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК до достижения конфлюэнтности.

Культуры ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК очищали от мезенхимальных клеток при помощи магнитной сепарации (магнит EasySep, STEMCELL Technologies) на CD31$^+$ бусах (Dynabeads, 11155D, Thermo Fisher Scientific) в соответствии с инструкцией производителя. Динамическую оценку пролиферации и морфологических характеристик культур ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК проводили при помощи фазово-контрастной микроско-

пии (Axio Observer.Z1, Carl Zeiss) и светлопольной микроскопии (ZOE, Bio-Rad). Чистоту ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК оценивали путем проточной цитометрии с использованием конъюгированных с фикоэритрин-цианином 7 моноклональных антител мыши против CD146 человека (361008, BioLegend), конъюгированных с флюоресцеинизотиоцианатом моноклональных антител мыши против CD31 человека (303104, BioLegend), конъюгированных с Alexa Fluor 700 моноклональных антител мыши против CD90 человека (328120, BioLegend) и соответствующих изотипических контролей (400126, 400108 и 400144, BioLegend). Культуры клеток с долей $CD146^+$ $CD90^-$ клеток ≥ 99,5% относили к культурам высокой чистоты, пригодным для экспериментальной работы. Пассажирование (пересев) осуществляли в покрытые 0,1% желатином культуральных флаконах T-25 или T-75 (07-8075, Biologix Plastic (Changzhou) Co., Ltd.) с использованием раствора трипсина (0,25%) и этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,53 ммоль/л) с солями Хэнкса без кальция и магния (трипсин-ЭДТА, П043п, ПанЭко) и 10% ФБС (FBS-HI-11A, Capricorn Scientific) для ингибирования трипсина. Для адгезии ЭК к покрытию из желатина использовали культуральную среду EndoBoost, которую на следующие сутки меняли на культуральную среду EndoBoost Plus и культивировали ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК до достижения конфлюэнтности.

Для проведения эксперимента ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК (n = 3 донора на линию клеток, n = 12 доноров в совокупности) высаживали в покрытые 0,1% желатином культуральные флаконы T-25 (708003, Wuxi NEST Biotechnology Co., Ltd.) с использованием культуральной среды EndoBoost, которую на следующие сутки меняли на культуральную среду EndoBoost Plus и культивировали ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК до достижения конфлюэнтности. Непосредственно перед проведением экспериментов сывороточную среду EndoBoost заменяли на бессывороточную среду для поддержания физиологического состояния ЭК EndoLife (EL1, AppScience Products) с промежуточным двукратным промыванием ЭК ФСБД для отмывки от остаточных компонентов ФБС во избежание неспецифической кросс-реакции с бычьими антигенами при дот-блоттинге и иммуноферментном анализе. Культуры инкубировали в среде EndoLife в течение 24 часов. Исходная концентрация глюкозы в среде EndoLife составляла 5,5 ммоль/л. После этого клеточные культуры визуализировали и проводили микрофотосъемку посредством фазово-контрастной микроскопии. После забора культуральной среды клетки промывали холодным (4 °C) ФСБД и лизировали тризолом (TRIzol, 15596018, Thermo Fisher Scientific) для выделения РНК в соответствии с инструкциями производителя. Культуральную среду центрифугировали при 220 × g (5804R, Eppendorf) для осаждения клеток и при 2 000 × g (MiniSpin Plus, Eppendorf) для осаждения клеточного дебриса. Далее надосадок переносили в пробирки с предварительной гидрофобной обработкой для низкого связывания белка (Ac-ACT-017-L-B-S, Accumax Lab Devices Pvt. Ltd.) и замораживали при −80 °C (DW-86L486E, Qingdao Haier Biomedical Co., Ltd.) для последующего дот-блоттинга.

Анализ цитокинов методом дот-блот-профилирования

Полуколичественное измерение уровня цитокинов, выделяемых ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК в культуральную среду, проводили посредством дот-блоттинга. Для повышения концентрации цитокинов в культуральной среде выполняли обогащение бессывороточной среды EndoLife от каждого из 12 доноров до равных объемов (в 6 раз, с 6 мл до 1 мл) при помощи вакуумного центрифужного концентрирования (HyperVAC-LITE, Gyrozen Co. Ltd.). Далее культуральную среду от различных доноров внутри каждой из линий ЭК объединяли в один образец (пулировали) для получения усредненного результата и с целью относительной стандартизации концентрации провоспалительных молекул (для уменьшения вариабельности этого параметра вследствие различной пролиферативной активности культур ЭК в зависимости от донора). Скрининговый полуколичественный анализ содержания цитокинов, выделяемых ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК в культуральную среду, выполняли с использованием наборов для дот-блот профилирования Proteome Profiler Human XL Cytokine Array Kit (ARY022B, R&D Systems) в соответствии с инструкциями производителя (1 мл обогащенной культуральной среды на образец). Хемилюминесцентную детекцию результатов дот-блоттинга проводили при помощи системы визуализации Odyssey XF (LI-COR Biosciences). Денситометрический анализ хемилюминесцентной съемки результатов дот-блоттинга выполняли в программе ImageJ (версия 1.54k, National Institutes of Health) после бинаризации изображения с использованием следующей последовательности команд: инвертирование цвета изображения (edit – invert) – выделение области фонового свечения (rectangular selection) – измерение интенсивности фонового свечения – вычитание интенсивности фонового свечения (process – math – subtract) обратное инвертирование цвета изображения до исходного (edit – invert) – собственно денситометрия областей интереса (analyze – gels – select first lane – analyze – gels – plot lanes – wand – выделение площади пика). Использование бессывороточной среды позволяло отмыть остаточные компоненты ФБС и избежать неспецифической кросс-реакции с бычьими антигенами.

Анализ генной экспрессии

Обратную транскрипцию выделенной РНК выполняли с использованием набора для синтеза кДНК M-MuLV–RH First Strand cDNA Synthesis Kit (R01-250, Евроген) и обратной транскриптазы M-MuLV–RH (R03-50, Евроген). Измерение генной экспрессии проводили при помощи количественной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции (ОТ-кПЦР) с использованием самостоятельно разработанных праймеров (500 нмоль/л каждый, Евроген), кДНК (20 нг), мастер-микса BioMaster HS-qPCR Lo-ROX SYBR (MHR031-2040, Биолабмикс) и амплификатора ViiA 7 (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с инструкциями производителя. Для каждой биологической повторности (n = 12, по числу доноров) при измерении уровня генной экспрессии выполняли три технических повторности. Количественный анализ уровней мРНК генов интереса в лизате ЭК человека (измерение относительных уровней транскриптов генов *MIF, IL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL1, CXCL5, CXCL10, PTX3, SERPINE1, VCAM1, ICAM1, SELE, SELP, SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1, NOS3* и *VWF*) проводили посредством пересчета их экспрессии относительно экспрессии референсного для ЭК гена (*PECAM1*) [15, 16] по методу $2^{-\Delta Ct}$. Для расчета кратности изменения экспрессии (fold change) относительно группы сравнения (инкубированные с ФСБД клетки) проводили расчет показателя $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Использованные в исследовании пары праймеров представлены в табл. 1.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). При анализе результатов ОТ-кПЦР данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного откло-

Таблица 1. Последовательности праймеров для количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-кПЦР) после обратной транскрипции
Table 1. Primer sequences for the reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction

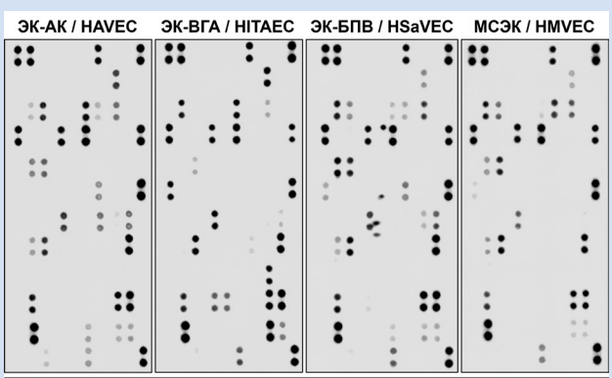
Ген / Gene	Прямой праймер / Direct primer	Обратный праймер / Reverse primer
Провоспалительные цитокины / Pro-inflammatory cytokines		
MIF	5′-GGTGTCCGAGAAGTCAGGCA-3′	5′-GGGGCACGTTGGTGTTTACG-3′
IL6	5′-GGCACTGGCAGAAAACAACC-3′	5′-GCAAGTCTCCTCATTGAATCC-3′
CXCL8	5′-CAGAGACAGCAGAGCACAC-3′	5′-AGTTCTTTAGCACTCCTTGGC-3′
CCL2	5′-TTCTGTGCCTGCTGCTCATAG-3′	5′-AGGTGACTGGGGCATTGATTG-3′
CCL5	5′-AGTGGCAAGTGCTCCAACCC-3′	5′-TCAGCCGGGAGTCATACAGGA-3′
CCL20	5′-TGAAGGCTGTGACATCAATGCT-3′	5′-CCATTCCAGAAAAGCCACAGTT-3′
CSF2	5′-AGCCTCACCAAGCTCAAGGG-3′	5′-GGGGATGACAAGCAGAAAGTCC-3′
CSF3	5′-TCCAGGAGAAGCTGGTGAGTGA-3′	5′-GAGCCCCTGGTAGAGGAAAAGG-3′
CXCL1	5′-GCTTGCCTCAATCCTGCATCC-3′	5′-ACAATCCAGGTGGCCTCTGC-3′
CXCL5	5′-ATCTGCAAGTGTTCGCCATAGG-3′	5′-TCCATGCGTGCTCATTTCTCTT-3′
CXCL10	5′-AGGAACCTCCAGTCTCAGCAC-3′	5′-GGACAAAATTGGCTTGCAGGA-3′
PTX3	5′-GAACTTTGCGTCTCTCCAGCAA-3′	5′-AGAGCTTGTCCCATTCCGAGT-3′
SERPINE1	5′-CGCCGCCTCTTCCACAAATC-3′	5′-AGGGCAGTTCCAGGATGTCG-3′
Молекулы клеточной адгезии (рецепторы эндотелиальных клеток для лейкоцитов) / Cell adhesion molecules (endothelial cell receptors for leukocytes)		
VCAM1	5’-CGTCTTGGTCAGCCCTTCCT-3’	5’-ACATTCATATACTCCCGCATCCTTC-3’
ICAM1	5’-TTGGGCATAGAGACCCCGTT-3’	5’-GCACATTGCTCAGTTCATACACC-3’
SELE	5’-GCACAGCCTTGTCCAACC-3’	5’-ACCTCACCAAACCCTTCG-3’
SELP	5′-ATGGGTGGGAACCAAAAAGG-3′	5′-GGCTGACGGACTCTTGATGTAT-3′
Транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода / Endothelial-to-mesenchymal transition transcription factors		
SNAI1	5’-CAGACCCACTCAGATGTCAAGAA-3’	5’-GGGCAGGTATGGAGAGGAAGA-3’
SNAI2	5’-ACTCCGAAGCCAAATGACAA-3’	5’-CTCTCTCTGTGGGTGTGTGT-3’
TWIST1	5’-GTCCGCAGTCTTACGAGGAG-3’	5’-GCTTGAGGGTCTGAATCTTGCT-3’
ZEB1	5’-GATGATGAATGCGAGTCAGATGC-3’	5’-ACAGCAGTGTCTTGTTGTTGT-3’
Маркеры эндотелиального фенотипа / Endothelial phenotype markers		
NOS3	5′-GTGATGGCGAAGCGAGTGAAG-3′	5′-CCGAGCCCGAACACACAGAAC-3′
VWF	5′-CCTTGACCTCGGACCCTTATG-3′	5′-GATGCCCGTTCACACCACT-3′
Гены «домашнего хозяйства» / Housekeeping genes		
PECAM1	5’-TGGCGCATGCCTGTAGTA-3’	5’-TCCGTTTCCTGGGTTCAA-3’

нения от среднего, а статистическую значимость различий между группами оценивали при помощи критерия Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения по критерию Данна (статистически значимыми считали значения $p \leq 0{,}05$).

Результаты

Для определения перечня выделяемых ЭК провоспалительных цитокинов в первую очередь было проведено их скрининговое полуколичественное измерение методом дот-блоттинга (с использованием расширенного варианта наборов соответствующих реагентов, позволяющего детектировать 109 цитокинов человека). После шестикратного концентрирования культуральной среды, осуществляемого для повышения чувствительности анализа, в ней были детектированы фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8), фактор привлечения моноцитов (MCP-1/CCL2), RANTES/CCL5, воспалительный белок макрофагов-3α (MIP-3α/CCL20), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), хемокины GROα/CXCL1, ENA-78/CXCL5 и IP-10/CXCL10, пентраксин-3 (PTX3) и интерлейкин-17A (IL-17A, *рисунок*, табл. 2). При этом MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, GM-CSF, GROα/CXCL1, ENA-78/CXCL5 и PTX3 присутствовали в культуральной среде от всех линий ЭК, а G-CSF, MIP-3α/CCL20 и IP-10/CXCL10 – только в культуральной среде от ЭК-ВГА (*рисунок*, табл. 2). Это позволило предположить принципиальную схожесть спектра провоспалительных цитокинов, выделяемых всеми линиями ЭК, а также более высокую степень провоспалительной активации ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК.

Помимо провоспалительных цитокинов ЭК характеризовались выделением молекул с про-ангиогенной активностью (ангиогенин, DKK-1, FGF-19, GDF-15, HGF, IGFBP2, IGFBP-3, PDGF-AA, TFF3) и анти-ангиогенной активностью (ангиопоэтин-2), а также протромботических молекул (ингибитор активатора плазминогена PAI-1, растворимая форма uPAR, тромбоспондин-1) и растворимых форм эндотелиальных рецепторов (PECAM1/CD31, ENG/CD105, VCAM1/CD106, BSG/CD147, *рисунок*, табл. 2). Следует отметить, что экспрессия вышеуказанных молекул варьировала между различными линиями ЭК. Ангиогенин, DKK-1, GDF-15 и ангиопоэтин-2 продуцировались всеми линиями ЭК, в то время как ЭК-АК также выделяли HGF, IGFBP-2, IGFBP-3, PDGF-AA и TFF3, ЭК-БПВ – FGF-19, HGF, IGFBP-2, PDGF-AA и TFF3, МСЭК – HGF, PDGF-AA и TFF3 (рис. 1, табл. 2). Какой-либо зависимости выделения ангиогенных молекул от линии ЭК выявлено не было (*рисунок*, табл. 2). Все указанные растворимые формы эндотелиальных рецепторов выделялись всеми линиями ЭК, за исключением VCAM1/CD106, которые не продуцировались ЭК-АК (рис. 1, табл. 2). ЭК-ВГА выделяли большее количество VCAM1/CD106 и BSG/CD147, однако в отношении ENG/CD105 наблюдалась обратная зависимость, а содержание PECAM1/CD31 в культуральной среде от всех линий ЭК было приблизительно одинаковым (*рисунок*, табл. 2). Содержание PAI-1, растворимой формы uPAR и тромбоспондина-1 в культуральной среде от различных линий ЭК также существенно не различалось (*рисунок*, табл. 2).



	J	I	H	G	F	E	D	C	B	A
1	Ref.	PAI-1					GRO-α (CXCL1)			Ref.
2								ENA-78 (CXCL5)		
3		ST2	PDGF-AA			IL-6	HGF	ENG (CD105)		
4	CD31			MCP-1 (CCL2)		IL-8 (CXCL8)				ANG
5		TFF3	PTX3							
6	VCAM-1 (CD106)						IGFBP-2			ANGPT2
7				MIF			IGFBP-3	FGF-19	CYST C	
8		TSP-1	RANTES (CCL5)						DKK-1	
9								G-CSF		
10		uPAR		MIP-3α (CCL20)	IP-10 (CXCL10)			GDF-15	EGF	
11		VEGF				IL-17A		GM-CSF	BSG (CD147)	
12	Neg.					IL-18 Bpa				Ref.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов в предварительно центрифугированной (2 000 × g) обогащенной (в 6 раз) бессывороточной культуральной среде от первичных эндотелиальных клеток аортального клапана (ЭК-АК), большой подкожной вены (ЭК-БПВ), внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА) и микрососудов подкожной жировой ткани (МСЭК) человека, инкубированных в течение 24 часов после достижения конфлюэнтности. Дот-блоттинг. Сверху: результаты хемилюминесцентной детекции цитокинов на мембранах. Снизу: расположение провоспалительных цитокинов на мембранах. Провоспалительные цитокины выделены розовым цветом, ангиогенные молекулы – красным цветом, протромботические молекулы – зеленым цветом, растворимые формы эндотелиальных рецепторов – желтым цветом, прочие молекулы – голубым цветом

Measurement of pro-inflammatory cytokines in the pre-centrifuged (2 000 × g) and enriched (6-fold) serum-free cell culture supernatant from primary human aortic valve endothelial cells (HAVEC), human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells (HMVEC) incubated for 24 hours. Top: chemiluminescent detection of cytokines on the dot blot membranes. Bottom: distribution of pro-inflammatory cytokines on the dot blot membranes. Pro-inflammatory cytokines are marked pink, angiogenic molecules are marked red, pro-thrombotic molecules are marked green, soluble endothelial receptors are marked yellow, other molecules are marked blue

Анализ экспрессии генов провоспалительных цитокинов (*MIF, IL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL1, CXCL5, CXCL10, PTX3, SERPINE1*) в ЭК-АК от пациентов с аортальным стенозом и в ЭК-ВГА, ЭК-БПВ и МСЭК от пациентов с ишемической болезнью сердца подтвердил наиболее высокий уровень провоспалительной активации в ЭК-ВГА (табл. 3). В качестве линии сравнения были выбраны ЭК-АК, представлявшие собой клапанные, а не сосудистые ЭК. В сравнении с остальными изученными линиями ЭК-ВГА характеризовались статистически значимо ($p \leq 0,05$). повышенной экспрессией генов *CCL2, CCL20, CSF2, CSF3* и *CXCL10*, а также тенденцией ($p \leq 0,10$) к значимому повышению экспрессии генов *CXCL5* и *SERPINE1* (табл. 3). В то же время в ЭК-БПВ и МСЭК не было выявлено даже тенденции ($p \leq 0,10$)

Таблица 2. Денситометрический полуколичественный анализ результатов измерения уровня цитокинов (метод дот-блот-профилирования, хемилюминесцентная съемка) в предварительно центрифугированной (2 000 × g) обогащенной (в 6 раз) бессывороточной культуральной среде от первичных эндотелиальных клеток аортального клапана (ЭК-АК), большой подкожной вены (ЭК-БПВ), внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА) и микрососудов подкожной жировой ткани (МСЭК) человека, инкубированных в бессывороточной культуральной среде в течение 24 часов после достижения конфлюэнтности
Table 2. Semi-quantitative analysis of cytokine levels (dot blot profiling, chemiluminescent imaging, densitometry analysis) in the pre-centrifuged (2 000 × g) and enriched (6-fold) serum-free cell culture supernatant from primary human aortic valve endothelial cells (HAVEC), human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells (HMVEC) incubated for 24 hours

Место на мембране / Position on the membrane	Анализируемая молекула / Analyte	Номер гена / Gene number	ЭК-АК / HAVEC	ЭК-ВГА / HITAEC	ЭК-БПВ / HSaVEC	МСЭК / HMVEC
A7, 8	**Angiogenin**	**283**	39 831	20 639	32 409	27 693
A11, 12	**Angiopoietin-2/ANGPT2**	**285**	47 222	33 999	41 827	47 330
B13, 14	**Cystatin C**	**1 471**	14 416	1 727	17 403	
B15, 16	**Dkk-1**	**22 943**	36 923	32 395	22 799	31 881
B19, 20	**EGF**	**1 950**	39 011	37 493	39 394	29 569
B21, 22	**CD147/Basigin/EMMPRIN**	**682**	5 122	8 072	4 284	2 068
C3, 4	**ENA-78/CXCL5**	**6 374**	23 487	32 152	9 119	10 740
C5, 6	**Endoglin/ENG/CD105**	**2 022**	29 041	4 387	18 855	18 064
C13, 14	**FGF-19**	**9 965**			4 774	
C17, 18	**G-CSF**	**1 440**		24 526		
C19, 20	**GDF-15**	**9 518**	27 119	30 601	34 869	28 893
C21, 22	**GM-CSF**	**1 437**	3 898	37 816	4 667	2 103
D1, 2	**Groα/CXCL1**	**2 919**	30 271	27 788	28 153	25 025
D5, 6	**HGF**	**3 082**	3 987		5 604	28 595
D11, 12	**IGFBP-2**	**3 485**	8 413		10 143	
D13, 14	**IGFBP-3**	**3 486**	14 333			
D15, 16	**IL-1α**	**3 552**		648		
E5, 6	**IL-6**	**3 569**	30 392	72 821	3 338	1 260
E7, 8	**IL-8/CXCL8**	**3 576**	41 429	34 169	38 529	42 017
E21, 22	**IL-17A**	**3 605**	4 691		2 193	
E23, 24	**IL-18 Bpa**	**10 068**	6 839	18 780	29 799	30 204
F19, 20	**IP-10/CXCL10**	**3 627**		11 136		
G7, 8	**MCP-1/CCL2**	**6 347**	27 491	22 283	24 270	28 436
G13, 14	**MIF**	**4 282**	23 859	28 336	27 988	15 292
G19, 20	**MIP-3α/CCL20**	**6 364**		14 462		
H5, 6	**PDGF-AA**	**5 154**	26 539		9 824	15 233
H9, 10	**Pentraxin-3**	**5 806**	25 098	4 443	22 542	29 601
H15, 16	**RANTES/CCL5**	**6 352**	17 525	25 202	14 429	29 696
I1, 2	**PAI-1/serpin E1**	**5 054**	37 450	37 419	41 212	40 348
I5, 6	**ST2**	**9 173**	3 174	22 446	28 198	28 710
I9, 10	**TFF3**	**7 033**	18 470		31 710	9 818
I15, 16	**Thrombospondin-1/TSP-1**	**7 057**	5 664		3 231	5 627
I19, 20	**uPAR**	**5 329**	22 816	17 391	22 201	18 743
I21, 22	**VEGF**	**7 422**	44 814	45 420	44 892	46 175
J7, 8	**PECAM-1/CD31**	**5 175**	30 513	36 971	36 685	35 429
J11, 12	**VCAM-1/CD106**	**7 412**		21 757	4 915	1 213

Таблица 3. Результаты эксперимента по анализу генной экспрессии первичных эндотелиальных клеток аортального клапана (ЭК-АК), большой подкожной вены (ЭК-БПВ), внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА) и микрососудов подкожной жировой ткани (МСЭК) человека, инкубированных в бессывороточной культуральной среде в течение 24 часов после достижения конфлюэнтности. Количественная полимеразная цепная реакция после обратной транскрипции, нормализация на референсный ген (*PECAM1*). Относительный уровень экспрессии (ΔCt, среднее арифметическое и стандартное отклонение), ранг (ранжирование линий эндотелиальных клеток по относительному уровню экспрессии друг относительно друга), кратность изменения экспрессии и статистическая значимость различий (значение вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу *P*) генов, кодирующих провоспалительные цитокины (*IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL5, CXCL10, PTX3, SERPINE1*), провоспалительные молекулы клеточной адгезии (рецепторы эндотелиальных клеток для лейкоцитов *VCAM1, ICAM1, SELE, SELP*), транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода (*SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1*) и маркеры эндотелиального фенотипа (*NOS3, VWF*). Критерий Краскела-Уоллиса с последующей поправкой на множественные сравнения по критерию Данна. Статистически значимые различия (кратности изменения и соответствующие им значения *P*) помечены пурпурно-розовым цветом (в случае кратности измерения ≥ 2,00 и p < 0,05), бледно-розовым цветом (в случае кратности измерения ≥ 2,00 и 0,10 ≤ *P* ≤ 0,05), темно-зеленым цветом (в случае кратности измерения ≤ 0,50 и *P* < 0,05) и светло-зеленым цветом (в случае кратности измерения ≤ 0,50 и 0,10 ≤ *P* ≤ 0,05) и выделены жирным шрифтом

Table 3. Analysis of the gene expression in the primary human aortic valve endothelial cells (HAVEC), human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells (HMVEC) incubated in the serum-free cell culture medium for 24 hours after reaching the confluence. Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction, normalisation by the reference gene (*PECAM1*). Relative expression level (ΔCt, arithmetic mean and the standard deviation), rank (ranking of the EC lines by the relative expression level), fold change, and statistical significance (*P* value) of the genes encoding pro-inflammatory cytokines (*IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL5, CXCL10, PTX3*, and *SERPINE1*), pro-inflammatory cell adhesion molecules (*VCAM1, ICAM1, SELE*, and *SELP*), endothelial-to-mesenchymal transition transcription factors (*SNAI1, SNAI2, TWIST1*, and *ZEB1*), and endothelial phenotype markers (*NOS3, VWF*). Kruskal-Wallis test with the further Dunn's multiple comparisons test. Statistically significant differences (fold change and the corresponding *P* values) are marked bright pink (fold change ≥ 2,00 and *P* value < 0,05), pale pink (fold change ≥ 2,00 and p value 0,10 ≤ *P* ≤ 0,05), dark green (fold change ≤ 0,50 and *P* value < 0,05) and light green (fold change ≤ 0,50 and *P* value 0,10 ≤ *P* ≤ 0,05) and marked bold

Ген / Gene	**ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean** **ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation** **Ранг / Rank** **Кратность изменения экспрессии / Fold change** **Значение *P* / *P* value**	**ЭК-АК / HAVEC**	**ЭК-ВГА / HITAEC**	**ЭК-БПВ / HSaVEC**	**МСЭК / HMVEC**
Провоспалительные цитокины / Pro-inflammatory cytokines					
MIF	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,59680	0,53720	0,20930	0,64100
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,44420	0,18850	0,08729	0,63780
	Ранг / Rank	2	3	4	1
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	0,90	**0,35**	1,07
	Значение *P* / *P* value	1,000	> 0,9999	**0,0539**	> 0,9999
IL6	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,03236	0,21760	0,00424	0,02782
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,03090	0,23440	0,00453	0,03572
	Ранг / Rank	2	1	4	3
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	6,72	0,13	0,86
	Значение *P* / *P* value	1,000	0,9183	0,2474	> 0,9999
CXCL8	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,29310	2,80000	0,14200	0,19040
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,11700	2,16500	0,09453	0,22350
	Ранг /Rank	2	1	4	3
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	9,55	0,48	0,65
	Значение *P* / *P* value	1,000	0,2026	> 0,9999	> 0,9999
CCL2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,63580	2,18400	0,64810	1,08500
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,33350	1,16500	0,38540	0,57370
	Ранг / Rank	4	1	3	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**3,44**	1,02	1,71
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0173**	> 0,9999	> 0,9999
CCL5	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00059	0,00055	0,00012	0,00016
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00079	0,00043	0,00009	0,00011
	Ранг / Rank	1	2	4	3
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	0,93	0,21	0,28
	Значение P / P value	1,000	> 0,9999	0,1335	0,4751

CCL20	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00053	0,04921	0,00152	0,00130
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00042	0,04320	0,00159	0,00108
	Ранг / Rank	4	1	2	3
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**92,22**	2,85	2,43
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0012**	> 0,9999	> 0,9999
CSF2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00055	0,04623	0,00103	0,00194
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00016	0,04887	0,00123	0,00158
	Ранг / Rank	4	1	3	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**83,73**	1,87	3,51
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0057**	> 0,9999	0,9907
CSF3	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00006	0,07912	0,00009	0,00037
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00005	0,17730	0,00015	0,00034
	Ранг / Rank	4	1	3	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**1 314,29**	1,54	6,15
	Значение P / P value	1,000	**0,0076**	> 0,9999	0,4751
CXCL1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,17480	2,72900	0,13770	0,09486
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,05190	2,09100	0,11040	0,06156
	Ранг / Rank	2	1	3	4
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	15,61	0,79	0,54
	Значение P / P value	1,000	0,1198	> 0,9999	> 0,9999
CXCL5	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00151	0,04374	0,00089	0,00559
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00060	0,03501	0,00058	0,00880
	Ранг / Rank	3	1	4	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**29,01**	0,59	3,71
	Значение P / P value	1,000	**0,1074**	> 0,9999	> 0,9999
CXCL10	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00005	0,00390	0,00007	0,00013
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00005	0,00268	0,00003	0,00023
	Ранг / Rank	4	1	3	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**79,45**	1,45	2,70
	Значение P / P value	1,000	**0,0065**	> 0,9999	> 0,9999
PTX3	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,36190	0,45860	0,05035	0,02680
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,14830	0,43240	0,02506	0,03960
	Ранг / Rank	2	1	3	4
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	1,27	**0,14**	**0,07**
	Значение *P* / *P* value	1,000	> 0,9999	**0,0682**	**0,0049**
SERPINE1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	5,66500	19,42000	4,35000	7,17800
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	2,18100	9,69000	3,95700	4,63300
	Ранг / Rank	3	1	4	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**3,43**	0,77	1,27
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0766**	> 0,9999	> 0,9999
Молекулы клеточной адгезии (рецепторы эндотелиальных клеток для лейкоцитов) / Cell adhesion molecules (endothelial cell receptors for leukocytes)					
VCAM1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00002	0,00159	0,00030	0,00014
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00001	0,00074	0,00020	0,00005
	Ранг / Rank	4	1	2	3
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**84,26**	**16,21**	7,51
	Значение *P* / *P* value	1,000	**< 0,0001**	**0,0423**	0,5185

ICAM1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,04389	0,29760	0,05379	0,06221
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,05141	0,26780	0,03466	0,08479
	Ранг / Rank	4	1	3	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**6,78**	1,23	1,42
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0291**	> 0,9999	> 0,9999
SELE	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00040	0,01276	0,01112	0,00360
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00043	0,00727	0,01292	0,00193
	Ранг / Rank	4	1	2	3
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**31,73**	**27,65**	8,96
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0014**	**0,0291**	0,1829
SELP	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00076	0,00061	0,00117	0,00020
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00060	0,00038	0,00081	0,00011
	Ранг / Rank	2	3	1	4
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	0,80	1,53	0,27
	Значение *P* / *P* value	1,000	> 0,9999	> 0,9999	0,3623
	Сумма рангов / Total rank sum	**51**	**22**	**52**	**45**
Транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода / Endothelial-to-mesenchymal transition transcription factors					
SNAI1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,01142	0,01188	0,00328	0,01473
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00613	0,00698	0,00270	0,01221
	Ранг / Rank	3	2	4	1
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	1,04	**0,29**	1,29
	Значение *P* / *P* value	1,000	> 0,9999	**0,0607**	> 0,9999
SNAI2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,01640	0,00141	0,00556	0,03949
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,01212	0,00012	0,01045	0,05015
	Ранг / Rank	2	4	3	1
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	0,09	0,34	2,41
	Значение *P* / *P* value	1,000	0,3972	0,2474	> 0,9999
TWIST1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00373	0,00018	0,00017	0,00312
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,00229	0,00014	0,00028	0,00449
	Ранг / Rank	1	3	4	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**0,05**	**0,05**	0,84
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0256**	**0,0042**	> 0,9999
ZEB1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,05800	0,04837	0,00839	0,06630
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,01883	0,01816	0,00606	0,03630
	Ранг / Rank	2	3	4	1
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	0,83	**0,14**	1,14
	Значение *P* / *P* value	1,000	> 0,9999	**0,0100**	> 0,9999
Маркеры эндотелиального фенотипа / Endothelial phenotype markers					
NOS3	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,01889	0,00628	0,00694	0,00387
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,01114	0,00178	0,00310	0,00326
	Ранг / Rank	1	3	2	4
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**0,33**	**0,37**	**0,20**
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0330**	**0,0961**	**0,0017**
VWF	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,16270	1,28600	0,49190	0,74260
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,14010	0,38880	0,27330	0,26300
	Ранг / Rank	4	1	3	2
	Кратность изменения экспрессии / Fold change	1,00	**7,90**	3,02	**4,56**
	Значение *P* / *P* value	1,000	**0,0003**	0,5185	**0,0682**
	Сумма рангов / Total rank sum	**13**	**16**	**20**	**11**

к значимому повышению хотя бы одного из генов провоспалительных цитокинов (табл. 3). Анализ генов провоспалительных молекул клеточной адгезии (*VCAM1, ICAM1, SELE, SELP*) также выявил статистически значимое повышение экспрессии трех из четырех данных генов (*VCAM1, ICAM1, SELE*) в ЭК-ВГА и отсутствие такового у МСЭК, однако ЭК-БПВ также продемонстрировали статистически значимое повышение экспрессии генов *VCAM1* и *SELE* (табл. 3). Подсчет суммы рангов абсолютной экспрессии по каждому из 13 исследованных провоспалительных цитокинов и 4 молекул клеточной адгезии (где ранг 1 соответствовал наиболее высокому, а ранг 4 – наиболее низкому уровню экспрессии в каждой из четырех линий ЭК) показал существенное относительное расстояние между ЭК-ВГА (с суммой рангов 22) и остальными линиями ЭК (сумма рангов для ЭК-АК – 51, для ЭК-БПВ – 52, для МСЭК – 45, табл. 3). Подобный метод анализа результатов дот-блоттинга является непосредственным аналогом критериев непараметрической статистики и использует ранги вместо абсолютных денситометрических значений вследствие нелинейности свечения при хемилюминесцентной схеме детекции [15, 17].

С целью технической валидации проведенного анализа генной экспрессии был также проведен анализ генов основных транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода (*SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1*) и маркеров эндотелиального фенотипа (*NOS3, VWF*). В отличие от провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, ЭК-ВГА имели статистически значимо сниженную экспрессию генов *TWIST1* и *NOS3*, хотя также отличались статистически значимо повышенной экспрессией гена, кодирующего фактор фон Виллебранда (VWF, табл. 3). ЭК-БПВ характеризовались статистически значимым снижением экспрессии генов *SNAI1* и *TWIST1* и тенденцией к снижению экспрессии гена *NOS3*, а МСЭК – статистически значимым снижением экспрессии гена *NOS3* (табл. 3). Устойчивой картины относительного повышения экспрессии генов эндотелиально-мезенхимального перехода, отмечающейся при индуцированной провоспалительной активации ЭК, не наблюдалось ни в одной из изученных линий ЭК (табл. 3). Наиболее высокая экспрессия генов транскрипционного факторов эндотелиально-мезенхимального перехода наблюдалась в МСЭК, однако различия между МСЭК и ЭК-АК не достигали статистической значимости (табл. 3). Относительная экспрессия маркеров эндотелиального фенотипа также варьировала между различными линиями ЭК (к примеру, ЭК-АК имели повышенную экспрессию гена *NOS3*, но сниженную экспрессию гена *VWF*), что подтверждало техническую валидность анализа (табл. 3).

Далее было выполнено сравнение рангов экспрессии генов провоспалительных цитокинов (без учета молекул клеточной адгезии) друг относительно друга в мРНК от ЭК-АК, ЭК-БПВ, ЭК-ВГА и МСЭК при ОТ-кПЦР и рангов уровня кодируемых ими белков. В то время как на уровне транскрипции ЭК-ВГА демонстрировали наиболее высокий уровень провоспалительной активации (с суммой рангов 16) в сравнении с остальными линиями ЭК (сумма рангов для ЭК-АК – 37, для ЭК-БПВ – 44, для МСЭК – 33), при измерении уровня непосредственно выделяемых в культуральную среду цитокинов подобной зависимости не наблюдалось (сумма рангов для ЭК-АК – 29, для ЭК-ВГА – 28, для ЭК-БПВ – 33, для МСЭК – 31), однако при этом три цитокина (G-CSF, MIP-3α/CCL20 и IP-10/CXCL10) определялись исключительно в культуральной среде от ЭК-ВГА (табл. 4). Таким образом, суммарно результаты ОТ-кПЦР и дот-блоттинга свидетельствовали о более выраженной провоспалительной активации ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК.

Ранжирование генов провоспалительных цитокинов по их относительному уровню экспрессии показало, что шесть из них (*CCL2, CXCL8, CXCL1, MIF, PTX3, IL6*) стабильно обладали более высокой экспрессией в сравнении с остальными независимо от клеточной линии (табл. 5, табл. 6). Исключение ЭК-ВГА из анализа также не изменило общей картины ранжирования относительного уровня экспрессии провоспалительных цитокинов в ЭК, при этом экспрессия гена *CCL2* стабильно опережала экспрессию остальных генов эндотелиальных провоспалительных цитокинов, а ген *IL6* служил неким условным рубежом, разделяющим цитокины с относительно высокой и относительно низкой экспрессией (табл. 5, табл. 6). Из всех исследованных генов цитокинов наиболее низкая экспрессия отмечалась в генах *CCL5* и *CXCL10*, которые стабильно занимали два из трех последних рангов (табл. 5, табл. 6).

Таким образом, в сочетании с результатами дот-блоттинга проведенный анализ генной экспрессии позволил предположить, что исходно наиболее выраженная провоспалительная активация наблюдается в ЭК-ВГА, в то время как экспрессия генов провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии в ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК существенно ниже. Всего первичные ЭК экспрессировали и выделяли в культуральную среду 12 провоспалительных цитокинов (MCP-1/CCL2, кодируемый геном *CCL2*; IL-8/CXCL8, кодируемый геном *CXCL8*; GROα/CXCL1, кодируемый геном *CXCL1*; *MIF*, кодируемый геном MIF; пентраксин-3, кодируемый геном *PTX3*; IL-6, кодируемый геном *IL6*; G-CSF, кодируемый геном *CSF3*; MIP-3α/CCL20, кодируемый геном *CCL20*; ENA-78/CXCL5, кодируемый геном *CXCL5*; GM-CSF, кодируемый геном *CSF2*; IP-10/CXCL10, кодируемый геном *CXCL10*; RANTES/CCL5, кодируемый геном *CCL5*).

Обсуждение

Выделяемые ЭК провоспалительные цитокины являются одними из основных молекулярных медиаторов, регулирующих патологический ответ эндотелия на воздействие различных факторов риска, в том числе обусловливающих развитие коморбидных состояний [1–4]. Как правило, пациенты с аортальным стенозом или ишемической болезнью сердца характеризуются мультиморбидностью, которая в сочетании с возможностью прижизненного выделения ЭК при протезировании АК или при коронарном шунтировании делает клинически актуальным получение ЭК-АК, ЭК-ВГА, ЭК-БПВ и МСЭК с целью последующей экспериментальной работы [18, 19]. Несомненным преимуществом такого сценария является возможность выделения ЭК-ВГА, ЭК-БПВ и МСЭК от одного и того же пациента, что позволяет исключить межиндиви-

Таблица 4. Сравнение рангов (по относительному уровню экспрессии друг относительно друга) экспрессии (ΔCt, среднее арифметическое, нормализация на референсный ген *PECAM1*) генов провоспалительных цитокинов (*MIF, IL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL1, CXCL5, CXCL10, PTX3, SERPINE1*) при количественной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции (ОТ-кПЦР) и уровня кодируемых ими белков (MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GM-CSF, G-CSF, GROα/CXCL1, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10, PTX3, PAI-1) в культуральной среде при дот-блоттинге. В качестве материала использовались мРНК и культуральная среда от первичных эндотелиальных клеток аортального клапана (ЭК-АК), внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА), большой подкожной вены (ЭК-БПВ) и микрососудов подкожной жировой ткани (МСЭК) человека, инкубированных в бессывороточной культуральной среде в течение 24 часов после достижения конфлюэнтности

Table 4. Comparison of the gene expression ranks (calculated by the relative expression levels, ΔCt, arithmetic mean, normalisation by the reference gene (PECAM1) of pro-inflammatory cytokines (*MIF, IL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL1, CXCL5, CXCL10, PTX3, SERPINE1*) at reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction and protein expression ranks (MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GM-CSF, G-CSF, GROα/CXCL1, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10, PTX3, PAI-1) in the cell culture medium at dot blotting. mRNA and cell culture medium from HAVEC, HITAEC, HSaVEC, and HMVEC incubated in the serum-free cell culture medium for 24 hours after reaching the confluence

Ген / Gene	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	ЭК-АК / HAVEC	ЭК-ВГА / HITAEC	ЭК-БПВ / HSaVEC	МСЭК / HMVEC
MIF	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	2	3	4	1
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	3	1	2	4
IL6	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	2	1	4	3
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	1	3	4
CXCL8	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	2	1	4	3
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	4	3	1
CCL2	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	4	1	3	2
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	4	3	1
CCL5	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	1	2	4	3
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	3	2	4	1
CCL20	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	4	1	2	3
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	1	2	2
CSF2	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	4	1	3	2
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	3	1	2	4
CSF3	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	4	1	3	2
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	1	2	2
CXCL1	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	2	1	3	4
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	1	3	2	4
CXCL5	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	3	1	4	2
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	1	4	3
CXCL10	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	4	1	3	2
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	1	2	2
PTX3	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	2	1	3	4
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	2	4	3	1
SERPINE1	Ранг при ОТ-кПЦР / RT-qPCR rank	3	1	4	2
	Ранг при дот-блоте / Dot blot rank	3	4	1	2
Сумма рангов при ОТ-кПЦР / Total rank sum, RT-qPCR		**37**	**16**	**44**	**33**
Сумма рангов при дот-блоте / Total rank sum, dot blot		**29**	**28**	**33**	**31**

дуальную вариабельность при анализе генной экспрессии, хотя успешность одновременного выделения всех указанных линий в значительной степени зависит от объема предоставляемого материала, а также от используемой культуральной среды. С учетом патофизиологической релевантности выделения всех указанных клеточных линий в данной работе был выполнен анализ содержания провоспалительных цитокинов в культуральной среде при помощи расширенного набора для их определения методом дот-блоттинга, а также оценка экспрессии соответствующих генов методом ОТ-кПЦР.

Традиционно в культуре ЭК анализируют экспрессию MCP-1/CCL2, IL-8/CXCL8 и IL-6, которые являются чувствительными и специфичными маркерами для принципиального определения дисфункции эндотелия *in vitro* [12, 13, 20], однако не предоставляют полной картины о провоспалительной активации эндотелия. Напротив, даже в профильной литературе распространено заблуждение о том, что ЭК продуцируют десятки цитокинов, в частности, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерлейкин-1β (IL-1β); это не вполне соответствует экспериментальным наблюдениям и затрудняет оценку объективного вклада дисфункции эндотелия в развитие системного воспалительного ответа [5, 6]. Возможным выходом из ситуации является проведение анализа секретома (совокупности выделяемых ЭК в микроокружение молекул) посредством масс-спектрометрического анализа, однако содержание выделяемых ЭК цитокинов отно-

Таблица 5. Ранжирование генов провоспалительных цитокинов (*IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL5, CXCL10, PTX3*) по уровню экспрессии в первичных эндотелиальных клетках аортального клапана (ЭК-АК), большой подкожной вены (ЭК-БПВ), внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА) и микрососудов подкожной жировой ткани (МСЭК) человека, инкубированных в бессывороточной культуральной среде в течение 24 часов после достижения конфлюэнтности. Количественная полимеразная цепная реакция после обратной транскрипции. Относительный уровень экспрессии (ΔCt, среднее арифметическое, нормализация на референсный ген *PECAM1*) и ранг (ранжирование генов по относительному уровню экспрессии друг относительно друга)

Table 5. Ranking of genes encoding pro-inflammatory cytokines (*IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL5, CXCL10,* and *PTX3*) by expression level in primary human aortic valve endothelial cells (HAVEC), human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells (HMVEC) incubated in the serum-free cell culture medium for 24 hours after reaching the confluence. Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction, relative expression level (ΔCt, arithmetic mean, normalisation by the reference gene *PECAM1*) and rank (ranking of the genes by the relative expression level)

Ген / Gene	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean Ранг / Rank	ЭК-АК / HAVEC	ЭК-ВГА / HITAEC	ЭК-БПВ / HSaVEC	МСЭК / HMVEC	Среднее / Average
CCL2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,63580	2,18400	0,64810	1,08500	1,13825
	Ранг / Rank	1	3	1	1	1
CXCL8	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,29310	2,80000	0,14200	0,19040	0,85648
	Ранг / Rank	4	1	3	3	2
CXCL1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,17480	2,72900	0,13770	0,09486	0,78415
	Ранг / Rank	5	2	4	4	3
MIF	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,59680	0,53720	0,20930	0,64100	0,49607
	Ранг / Rank	2	4	2	2	4
PTX3	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,36190	0,45860	0,05035	0,02680	0,22441
	Ранг / Rank	3	5	5	6	5
IL6	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,03236	0,21760	0,00424	0,02782	0,07050
	Ранг / Rank	6	6	6	5	6
CSF3	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00006	0,07912	0,00009	0,00037	0,01991
	Ранг / Rank	11	7	11	9	7
CCL20	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00053	0,04921	0,00152	0,00130	0,01314
	Ранг / Rank	10	8	7	10	8
CXCL5	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00151	0,04374	0,00089	0,00559	0,01293
	Ранг / Rank	7	10	9	7	9
CSF2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00055	0,04623	0,00103	0,00194	0,01244
	Ранг / Rank	9	9	8	8	10
CXCL10	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00005	0,00390	0,00007	0,00013	0,00108
	Ранг / Rank	12	11	12	12	11
CCL5	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,00059	0,00055	0,00012	0,00016	0,00037
	Ранг / Rank	8	12	10	11	12

сительно других белков является недостаточным для стабильной детекции при помощи такого подхода. Как правило, даже при качественной пробоподготовке и удачных запусках масс-спектрометра в секретоме удается определить лишь наиболее активно выделяемые цитокины (MIF, MCP-1/CCL2, GROα/CXCL1 и IL-8/CXCL8), причем детекция последних двух из них также не является устойчивой. Определение концентрации цитокинов методом иммуноферментного анализа без обогащения культуральной среды (для вышеуказанных цитокинов) или после обогащения культуральной среды (для цитокинов с невысоким уровнем выделения) на вакуумном центрифужном концентраторе является достаточно дорогостоящим и требует предварительного скрининга для сужения спектра исследуемых цитокинов. В качестве скринингового метода нами было выбрано дот-блот-профилирование, позволяющее осуществлять полуколичественный анализ 109 цитокинов человек в результате хемилюминесцентной детекции связывания антител, иммобилизованных на мембранах из нитроцеллюлозы или поливинилиденфторида, с добавляемыми антигенами в культуральной среде.

После шестикратного концентрирования среды в ней были определены 12 цитокинов, выделяемых эндотелиальными клетками вне зависимости от своего происхождения (клапаны сердца, артерии, вены, сосуды микроциркуляторного русла) и в отсутствие фетальной бычьей сыворотки (которая вносит в анализ определенную погрешность в силу кросс-реактивности поликлональных антител для иммуноферментного анализа). При этом по совокупности анализа генной и белковой экспрессии данные цитокины можно было разделить на относительно высокоэкспрессируемые (MCP-1/CCL2, IL-8/CXCL8, GROα/CXCL1, MIF, пентраксин-3), IL-6, который можно назвать условно пограничным между высокоэкспрессируемыми и низкоэкспрессируемыми цитокинами, и низкоэкспрессируемые (GM-CSF, G-CSF, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10). Такая условная классификация может использоваться для предположения диапазона концентраций того или иного цитокина в культуральной среде от ЭК и определения ее необходимого разведения для соответствия получаемых измерений диапазону значений калибровочной кривой при выполнении иммуноферментного анализа или анализа с использованием флюоресцентно меченных и конъюгированных с антителами магнитных микросфер (технология xMAP).

Из всех исследованных линий ЭК наиболее активный синтез данных цитокинов на уровне транскрипции наблюдался в ЭК-ВГА; исключительно в культуральной среде от ЭК-ВГА были выявлены G-CSF, MIP-3α/CCL20 и IP-10/CXCL10. Причины повышенной провоспалительной активации артериальных ЭК в сравнении с клапанными, венозными и микрососудистыми остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Не вполне ясно, характерна ли такая провоспалительная активация конкретно для ЭК-ВГА или в

Таблица 6. Относительный уровень экспрессии (ΔCt, среднее арифметическое, нормализация на референсный ген *PECAM1*) и ранг (ранжирование линий эндотелиальных клеток по относительному уровню экспрессии друг относительно друга) генов провоспалительных цитокинов (*IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL5, CXCL10, PTX3*) в первичных эндотелиальных клетках аортального клапана (ЭК-АК), внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА), большой подкожной вены (ЭК-БПВ) и микрососудов подкожной жировой ткани (МСЭК) человека, инкубированных в бессывороточной культуральной среде в течение 24 часов после достижения конфлюэнтности. Средний ранг по всем указанным линиям (слева) и по ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК (справа)

Table 6. Relative expression level (ΔCt, arithmetic mean, normalisation by the reference gene *PECAM1*) and rank (ranking of the EC lines by the relative expression level) of the genes encoding pro-inflammatory cytokines (*IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, CCL5, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL5, CXCL10,* and *PTX3*) in primary human aortic valve endothelial cells (HAVEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC), and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells (HMVEC) incubated in the serum-free cell culture medium for 24 hours after reaching the confluence. Average rank for all indicated EC lines (left) and HAVEC, HSaVEC, and HMVEC (right)

Ген / Gene	ΔCt, среднее арифметическое по ЭК-АК, ЭК-ВГА, ЭК-БПВ и МСЭК / ΔCt, arithmetic mean for HAVEC, HITAEC, HSaVEC, and HMVEC	Ранг / Rank	Ген / Gene	ΔCt, среднее арифметическое по ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК / ΔCt, arithmetic mean for HAVEC, HSaVEC, and HMVEC	Ранг / Rank
CCL2	1,13825	1	*CCL2*	0,78977	1
CXCL8	0,85648	2	*MIF*	0,48236	2
CXCL1	0,78415	3	*CXCL8*	0,20850	3
MIF	0,49607	4	*PTX3*	0,14635	4
PTX3	0,22441	5	*CXCL1*	0,13578	5
IL6	0,07050	6	*IL6*	0,02147	6
CSF3	0,01991	7	*CXCL5*	0,00266	7
CCL20	0,01314	8	*CSF2*	0,00118	8
CXCL5	0,01293	9	*CCL20*	0,00112	9
CSF2	0,01244	10	*CCL5*	0,00030	10
CXCL10	0,00108	11	*CSF3*	0,00017	11
CCL5	0,00037	12	*CXCL10*	0,00009	12

целом для артериальных ЭК; получение ответа на данный вопрос требует проведения дополнительного исследования, подразумевающего аналогичный анализ синтеза и выделения цитокинов в различных линиях артериальных ЭК (к примеру, ЭК коронарной артерии и ЭК внутренней грудной артерии). Альтернативным вариантом такого исследования может быть сравнение ЭК, выделенных из крови при ее прямом прижизненном заборе из различных артерий (аорты, коронарной, внутренней грудной, лучевой, сонной и легочной артерии); в то же время подтверждение артериального фенотипа данных клеточных популяций во взрослом возрасте является достаточно затруднительным и требует предварительного выявления некоего «безусловного» набора генов, специфичных для артериальных ЭК. Вероятнее всего, на первом этапе доказательство артериального фенотипа выделенных из крови ЭК потребует проведения сочетанного полнотранскриптомного и протеомного анализа артериальных, венозных и микрососудистых ЭК, выделенных из одного и того же пациента для исключения межиндивидуальной вариабельности. Это позволит объективно идентифицировать специфичные молекулярные сигнатуры артериальных ЭК, которые далее будет целесообразно искать в ЭК, прижизненно выделяемых из крови артерий различной локализации. Наконец, на последнем этапе в случае подтверждения артериального фенотипа данных ЭК будет целесообразным проведение анализа интенсивности транскрипции генов определенных в данном исследовании провоспалительных цитокинов и уровня их выделения.

В то же время полученные в данном исследовании результаты, свидетельствующие о повышенном уровне провоспалительной активации в ЭК-ВГА, соответствуют результатам, полученным нами ранее [15, 16]. Так, в исследовании по моделированию паракринных взаимодействий между ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ была выявлена повышенная экспрессия генов *CXCL8, ICAM1* и *SELE* в ЭК-ВГА по сравнению с ЭК-БПВ [15]. Проведенный после полнотранскриптомного секвенирования ЭК-КА и ЭК-ВГА биоинформатический анализ выявил гиперэкспрессию генов сигнальных путей воспаления (в том числе синтеза цитокинов и хемокинов) в ЭК-ВГА, но не в ЭК-КА [16]. При верификации вышеуказанных результатов анализа дифференциально экспрессированных молекулярных категорий в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА в условиях ламинарного потока (воспроизводящего биомеханическое воздействие напряжения сдвига на ЭК) в ЭК-ВГА при помощи ОТ-кПЦР была выявлена повышенная экспрессия генов *IL6, CXCL8* и *CCL2* в сравнении с ЭК-КА [16]. В статических условиях при анализе генной экспрессии методом ОТ-кПЦР в ЭК-ВГА наблюдалось повышение экспрессии генов молекул клеточной адгезии (*VCAM1, ICAM1, SELE*) и генов хемокинов (*CXCL8, CCL2*) [16]. При необходимости дополнительного подтверждения полученных результатов следует сказать, что данные о повышенной провоспалительной активации ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-КА, ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК на данный момент выглядят достаточно убедительно.

Каких-либо уникальных для той или иной линии ЭК цитокинов в данном исследовании выявлено не было. Хотя G-CSF, MIP-3α/CCL20 и IP-10/CXCL10 были детектированы только в культуральной среде от ЭК-ВГА, экспрессия генов *CSF3, CCL20* и *CXCL10* наблюдалась во всех линиях ЭК. Полученные результаты позволили сделать вывод о более выраженной провоспалительной активации ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК, однако она обусловлена скорее количественными различиями (повышение экспрессии генов синтезируемых цитокинов), чем качественными (увеличение разнообразия выделяемых цитокинов). Следует отметить, что анализ корреляции концентраций цитокинов по результатам их измерения методом дот-блота не проводился вследствие нелинейности свечения при хемилюминесцентной схеме детекции (не позволяющей сравнивать абсолютные значения). Достаточно интересной задачей является анализ связи концентрации выделяемых провоспалительных цитокинов с иными функциональными параметрами ЭК (скоростью их пролиферации, параметрами барьерной функции и ангиогенной активностью); вероятно, такие взаимосвязи могут быть оценены при помощи добавления рекомбинантных цитокинов к культурам ЭК на соответствующих моделях.

К ограничениям данного исследования следует отнести: 1) выделение ЭК от различных доноров (это является объективным ограничением исследования, поскольку ЭК-АК и остальные линии ЭК едва ли могут быть получены от одного и того же донора); 2) отсутствие полнотранскриптомных данных для идентификации полного перечня выделяемых ЭК цитокинов (то есть некоторое исходное ограничение панели исследуемых маркеров); 3) культивирование ЭК в статических условиях, а не в условиях пульсирующего потока (что несколько ограничивает физиологическую релевантность исследования). Вместе с тем следует отметить, что дисфункциональное состояние эндотелия достаточно редко возникает при ламинарном потоке (который обычно моделируется в проточных системах типа ibidi); как правило, для его развития необходим осцилляторный поток (моделируемый посредством культивирования в статических условиях) или турбулентный поток (который достаточно сложно смоделировать *in vitro* в отношении требований к гидродинамическим параметрам).

В контексте устойчивости ЭК-ВГА к развитию атеросклероза следует отметить, что сигнальные пути воспаления (в том числе выделение цитокинов) способствуют пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [21, 22], что с учетом характерного

для ВГА ламинарного потока может способствовать поддержанию целостности и физиологической проницаемости эндотелиального монослоя [23, 24]. Это частично пересекается с закономерностями пролиферации колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК), деление которых в первые дни после выделения из периферической крови в значительной степени зависит от моноцитов и лимфоцитов, выделяемых в градиенте фиколла вместе с клетками-предшественниками и секретирующих в микроокружение большое количество провоспалительных цитокинов [25, 26]. Проведенные нами ранее эксперименты показали, что при культивировании в условиях пульсирующего потока чистая культура моноцитов выделяет MIF, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, ENA-78/CXCL5, PECAM1/CD31, ангиогенин, PAI-1, uPAR и тромбоспондин-1, а при патологическом воздействии к этому перечню добавляются GROα/CXCL1 и IL-6. Вероятнее всего, мононуклеарная фракция моноцитов и лимфоцитов выделяет еще более широкий спектр цитокинов, способствующих пролиферации ЭК на изначальном этапе. Поскольку спектр провоспалительных цитокинов ЭК и моноцитов в значительной степени совпадает (MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GROα/CXCL1, ENA-78/CXCL5), можно ожидать совместимости ЭК с моноцитарными цитокинами и положительного пролиферативного воздействия данных молекул на ЭК. В противном случае пролиферативная активность немногочисленных (а в ряде случаев даже и единичных) эндотелиальных клеток-предшественников (вследствие своего малого количества неспособных к выделению сколько-нибудь существенного количества цитокинов) подавлялась бы большим количеством провоспалительных цитокинов, выделяемых клетками мононуклеарной фракции периферической крови. Можно предположить, что на тканевом уровне собственная активация провоспалительных сигнальных путей ЭК обладает определенным положительным влиянием на поддержание их гомеостаза, однако постоянное воздействие связанных с коморбидными состояниями биохимических факторов и выделение эндотелиальных цитокинов не только в микроокружение, а также и в системный кровоток приводят к индуцированной, избыточной провоспалительной активации ЭК и к патологическим последствиям.

Заключение

Полученные данные расширяют наши представления о спектре выделяемых первичными ЭК провоспалительных цитокинов (одновременно расширяя и ограничивая его MIF, IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-3α/CCL20, GM-CSF, G-CSF, GRO-α/CXCL1, ENA-78/CXCL5, IP-10/CXCL10, PTX3) и указывают на более выраженный провоспалительный статус ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-АК, ЭК-БПВ и МСЭК. Последующие исследования могут быть направлены на сравнительный анализ синтеза и выделения провоспалительных цитокинов ЭК-ВГА и ЭК других артерий (к примеру ЭК-КА), а также на аналогичное сравнение между ЭК, выделяемыми прижизненно из крови аорты, коронарной, внутренней грудной, лучевой, сонной и легочной артерий.

Конфликт интересов

В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Басович заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.О. Юрьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-65-00039 «Идентификация циркулирующего маркера провоспалительной дисфункции эндотелия в контексте гетерогенности эндотелиальных клеток», https://rscf.ru/project/24-65-00039/

Информация об авторах

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Author Information Form

Markova Victoria E., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Frolov Alexey V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Басович Любовь Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9682-2874

Basovich Lyubov S., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9682-2874

Синицкий Максим Юрьевич, кандидат биологических наук заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Sinitsky Maxim Yu., PhD, Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Sinitskaya Anna V., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Юрьева Юлия Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-6734-3787

Yurieva Yulia O., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-6734-3787

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Lazebnaya Anastasia I., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Kutikhin Anton G., MD, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

MVE – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KAG – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis. 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
2. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
3. Segers VFM, Bringmans T, De Keulenaer GW. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.
4. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.
5. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflammageing: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020;41(31):2974-2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.
6. Müller L, Di Benedetto S. Inflammaging, immunosenescence, and cardiovascular aging: insights into long COVID implications. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1384996. doi: 10.3389/fcvm.2024.1384996.
7. Greenspan LJ, Weinstein BM. To be or not to be: endothelial cell plasticity in development, repair, and disease. Angiogenesis. 2021;24(2):251-269. doi: 10.1007/s10456-020-09761-7.
8. Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.
9. Becker LM, Chen SH, Rodor J, de Rooij LPMH, Baker AH, Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.
10. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.
11. Peng Z, Shu B, Zhang Y, Wang M. Endothelial Response to Pathophysiological Stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(11):e233-e243. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312580.
12. Шишкова Д.К., Фролов А.В., Маркова В.Е., Маркова Ю.О., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Матвеева В.Г., Торгунакова Е.А., Кутихин А.Г. Современные подходы к моделированию дисфункции эндотелия и системному поиску ее циркулирующих маркеров. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № S3. С. 173-190. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190.
13. Шишкова Д.К., Фролов А.В., Маркова В.Е., Маркова Ю.О., Лазебная А.И., Кутихин А.Г. Актуальные проблемы методологии изучения нормальной и патологической физиологии эндотелиальных клеток в культуре. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № 3. С. 118-129. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-118-129.
14. Богданов Л.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Кондратьев Е.А., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотелия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № S3. С. 191-207. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207.
15. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Frolov A, Zagorodnikov N, Bogdanov L, Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032.
16. Frolov A, Lobov A, Kabilov M, Zainullina B, Tupikin A, Shishkova D, Markova V, Sinitskaya A, Grigoriev E, Markova Y, Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.
17. Kutikhin AG, Tupikin AE, Matveeva VG, Shishkova DK, Antonova LV, Kabilov MR, Velikanova EA. Human Peripheral Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Are Highly Similar to Mature Vascular Endothelial Cells yet Demonstrate a Transitional Transcriptomic Signature. Cells. 2020;9(4):876. doi: 10.3390/cells9040876.
18. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16006. doi: 10.1038/nrdp.2016.6.
19. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E, Gibson CM, Goto S, Katus HA, Kerneis M, Kimura T, Kunadian V, Pinto DS, Shiomi H, Spertus JA, Steg PG, Mehran R. ST-segment elevation myocardial infarction. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):39. doi: 10.1038/s41572-019-0090-3.
20. Kutikhin AG, Shishkova DK, Velikanova EA, Sinitsky MY, Sinitskaya AV, Markova VE. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.
21. Jerka D, Bonowicz K, Piekarska K, Gokyer S, Derici US, Hindy OA, Altunay BB, Yazgan I, Steinbrink K, Kleszczyński K, Yilgor P, Gagat M. Unraveling Endothelial Cell Migration: Insights into Fundamental Forces, Inflammation, Biomaterial Applications, and Tissue Regeneration Strategies. ACS Appl Bio Mater. 2024;7(4):2054-2069. doi: 10.1021/acsabm.3c01227.
22. Lee HW, Shin JH, Simons M. Flow goes forward and cells step backward: endothelial migration. Exp Mol Med. 2022;54(6):711-719. doi: 10.1038/s12276-022-00785-1.
23. Kraler S, Libby P, Evans PC, Akhmedov A, Schmiady MO, Reinehr M, Camici GG, Lüscher TF. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316256.
24. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(4):519-26. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.06.
25. Yan F, Liu X, Ding H, Zhang W. Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair. Acta Histochem. 2022;124(1):151833. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151833.
26. Chong MS, Ng WK, Chan JK. Concise Review: Endothelial Progenitor Cells in Regenerative Medicine: Applications and Challenges. Stem Cells Transl Med. 2016;5(4):530-8. doi: 10.5966/sctm.2015-0227.

REFERENCES

1. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis. 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.

2. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

3. Segers VFM, Bringmans T, De Keulenaer GW. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.

4. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

5. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-ageing: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020;41(31):2974-2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.

6. Müller L, Di Benedetto S. Inflammaging, immunosenescence, and cardiovascular aging: insights into long COVID implications. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1384996. doi: 10.3389/fcvm.2024.1384996.

7. Greenspan LJ, Weinstein BM. To be or not to be: endothelial cell plasticity in development, repair, and disease. Angiogenesis. 2021;24(2):251-269. doi: 10.1007/s10456-020-09761-7.

8. Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

9. Becker LM, Chen SH, Rodor J, de Rooij LPMH, Baker AH, Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

10. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.

11. Peng Z, Shu B, Zhang Y, Wang M. Endothelial Response to Pathophysiological Stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(11):e233-e243. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312580.

12. Shishkova D.K., Frolov A.V., Markova V.E., Markova Yu.O., Kanonykina A.Yu., Lazebnaya A.I., Matveeva V.G., Torgunakova E.A., Kutikhin A.G. Modeling of endothelial dysfunction and search for its circulating biomarkers. Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij = Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024. Vol. 13. No. S3. P. 173-190. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190.

13. Shishkova D.K., Frolov A.V., Markova V.E., Markova Y.O., Lazebnaya A.I., Kutikhin A.G. Improving methodology of endothelial cell research: synopsis and prospects. Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij = Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024. Vol. 13. No. 3. P. 118-129. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-118-129.

14. Bogdanov L.A., Koshelev V.A., Mukhamadiyarov R.A., Kanonykina A.Yu., Lazebnaya A.I., Kondratiev E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G. Current approaches to the identification of cellular markers of endothelial dysfunction. Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij = Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024. Vol. 13. No. S3. P. 191-207. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207.

15. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Frolov A, Zagorodnikov N, Bogdanov L, Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032.

16. Frolov A, Lobov A, Kabilov M, Zainullina B, Tupikin A, Shishkova D, Markova V, Sinitskaya A, Grigoriev E, Markova Y, Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

17. Kutikhin AG, Tupikin AE, Matveeva VG, Shishkova DK, Antonova LV, Kabilov MR, Velikanova EA. Human Peripheral Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Are Highly Similar to Mature Vascular Endothelial Cells yet Demonstrate a Transitional Transcriptomic Signature. Cells. 2020;9(4):876. doi: 10.3390/cells9040876.

18. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16006. doi: 10.1038/nrdp.2016.6.

19. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E, Gibson CM, Goto S, Katus HA, Kerneis M, Kimura T, Kunadian V, Pinto DS, Shiomi H, Spertus JA, Steg PG, Mehran R. ST-segment elevation myocardial infarction. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):39. doi: 10.1038/s41572-019-0090-3.

20. Kutikhin AG, Shishkova DK, Velikanova EA, Sinitsky MY, Sinitskaya AV, Markova VE. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

21. Jerka D, Bonowicz K, Piekarska K, Gokyer S, Derici US, Hindy OA, Altunay BB, Yazgan I, Steinbrink K, Kleszczyński K, Yilgor P, Gagat M. Unraveling Endothelial Cell Migration: Insights into Fundamental Forces, Inflammation, Biomaterial Applications, and Tissue Regeneration Strategies. ACS Appl Bio Mater. 2024;7(4):2054-2069. doi: 10.1021/acsabm.3c01227.

22. Lee HW, Shin JH, Simons M. Flow goes forward and cells step backward: endothelial migration. Exp Mol Med. 2022;54(6):711-719. doi: 10.1038/s12276-022-00785-1.

23. Kraler S, Libby P, Evans PC, Akhmedov A, Schmiady MO, Reinehr M, Camici GG, Lüscher TF. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316256.

24. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(4):519-26. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.06.

25. Yan F, Liu X, Ding H, Zhang W. Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair. Acta Histochem. 2022;124(1):151833. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151833.

26. Chong MS, Ng WK, Chan JK. Concise Review: Endothelial Progenitor Cells in Regenerative Medicine: Applications and Challenges. Stem Cells Transl Med. 2016;5(4):530-8. doi: 10.5966/sctm.2015-0227.

Для цитирования: *Маркова В.Е., Шишкова Д.К., Фролов А.В., Басович Л.С., Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Юрьева Ю.О., Лазебная А.И., Кутихин А.Г. Сравнительный анализ выделения провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками аортального клапана, внутренней грудной артерии, большой подкожной вены и микрососудов подкожной жировой ткани человека. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 196-215. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-196-215*

To cite: *Markova V.E., Shishkova D.K., Frolov A.V., Basovich L.S., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Yurieva Yu.O., Lazebnaya A.I., Kutikhin A.G. Synthesis of pro-inflammatory cytokines by human aortic valve, internal thoracic artery, saphenous vein, and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 196-215. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-196-215*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-216-227

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ СТЕНКИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ НА ХАРАКТЕР ЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

Л.А. Богданов, В.А. Кошелев, А.Р. Шабаев, Р.А. Мухамадияров, А.Г. Кутихин

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

Основные положения

• В исследованном образце стентированной внутренней сонной артерии человека выявлены принципиальные различия в характере ремоделирования при рестенозе в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки.

• Выраженный рестеноз в зоне исходно интактной интимы характеризовался выраженной инфильтрацией нейтрофилами, пролиферацией гладких миоцитов и фибробластов, активным ремоделированием внеклеточного матрикса и морфологически незрелые сосуды микроциркуляторного русла.

• Особенностями умеренного рестеноза в зоне атеросклеротической бляшки были отсутствие нейтрофилов, наличие множественных макрофагов и лимфоцитов и более зрелые сосуды микроциркуляторного русла.

Цель	Провести морфологический анализ особенностей неоинтимального ремоделирования внутренней сонной артерии после ее стентирования в зависимости от исходного состояния ее стенки.
Материалы и методы	Исследовали зоны исходно интактной интимы и зоны атеросклеротической бляшки стентированной внутренней сонной артерии человека, удаленной в ходе каротидной эндартерэктомии по поводу выраженного рестеноза. Внутреннюю сонную артерию разделяли на три сегмента с исходно интактной интимой и три сегмента с атеросклеротической бляшкой. Визуализацию проводили посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах после окрашивания вышеуказанных сегментов тяжелыми металлами, их заключения в эпоксидную смолу, шлифовки и полировки эпоксидных блоков до глубины образца и напыления образцов углеродом. Оценивали толщину неоинтимы, состояние внеклеточного матрикса, различные параметры сосудов микроциркуляторного русла (общую площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла в образце, среднюю площадь просвета сосудов; плотность сосудов по площади и по количеству, наличие форменных элементов крови в их просвете и вокруг их стенки), интенсивность клеточной инфильтрации и типы клеток иммунного ответа.
Результаты	Установлены принципиальные различия в характере ремоделирования между зонами исходно интактной интимы и атеросклеротической бляшки. В зонах исходно интактной интимы формировалась рыхлая дезорганизованная рестенотическая неоинтима значительной толщины с высокой клеточной плотностью, выраженной инфильтрацией нейтрофилами и морфологически незрелыми сосудами микроциркуляторного русла. В зонах атеросклеротической бляшки степень рестеноза была умеренной, неоинтима была более плотной и организованной, сосуды микроциркуляторного русла имели плотную стенку, а среди иммунных клеток преобладали макрофаги, лимфоциты и тучные клетки (что соответствует состоянию хронического воспаления). Морфометрически установлена тенденция к увеличению толщины неоинтимы в зоне исходно интактной интимы, однако параметры сосудов микроциркуляторного русла в указанных зонах не имели статистически значимых различий.
	Исходное состояние стенки внутренней сонной артерии оказывает определяющее влияние на клеточный состав, структуру внеклеточного матрикса,

Для корреспонденции: *Антон Геннадьевич Кутихин, antonkutikhin@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anton G. Kutikhin, antonkutikhin@gmail.com; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Заключение	зрелость сосудов микроциркуляторного русла и характер воспалительного ответа при формировании неоинтимы после стентирования. Зоны исходно интактной интимы имеют высокую реактивность, ассоциированную с выраженным рестенозом, формированием рыхлой неоинтимы и острым воспалением. Зоны атеросклеротической бляшки характеризуются стабильной структурой неоинтимы и хроническим воспалением.
Ключевые слова	Внутренняя сонная артерия • Атеросклероз • Стентирование • Ремоделирование неоинтимы • Воспаление • Сканирующая электронная микроскопия • Морфометрический анализ

Поступила в редакцию: *19.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *05.07.2025;* ***принята к печати:*** *08.08.2025*

ATHEROSCLEROSIS SEVERITY AFFECTS ARTERIAL REMODELING AFTER THE CAROTID ANGIOPLASTY

L.A. Bogdanov, V.A. Koshelev, A.R. Shabaev, R.A. Mukhamadiyarov, A.G. Kutikhin

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

Highlights

• In the examined human stented internal carotid artery sample, we identified significant differences in remodeling patterns between the initially intact intima and atherosclerotic plaque area.

• Severe restenosis in the initially intact intima was characterized by intensive neutrophilic infiltration, proliferation of vascular smooth muscle cells and fibroblasts, active extracellular matrix remodeling, and immature microvessels.

• Moderate restenosis in the atherosclerotic plaque area was characterized by the absence of neutrophils, notable macrophage infiltration, and mature microvessels.

Aim	To perform a histological analysis of arterial remodeling after the carotid angioplasty depending on the extent of atherosclerosis before the surgery.
Methods	Here we examined human internal carotid artery excised during carotid endarterectomy which has been performed because of severe in-stent restenosis. The artery was sectioned into segments with initially intact intima (n = 3) and segments with atherosclerotic plaque (n = 3). Visualization was performed using backscattered scanning electron microscopy (EM-BSEM) after staining the segments with heavy metals, embedding them into epoxy resin, grinding and polishing of embedded specimens, and sputter coating the samples with carbon. We further assessed neointimal thickness, extracellular matrix state, microvessel parameters (total and mean lumen area, vessel density by area and quantity, presence of blood cells within and surrounding vessels), cellular composition, and immune cell infiltration patterns.
Results	Significant differences in patterns of arterial remodeling were observed between the initially intact intima and atherosclerotic plaque area. Restenotic neointima in initially intact regions was thick, loose and disorganized and was notable for high cellular density, severe neutrophilic infiltration, and immature microvessels (i.e., signs of acute inflammation). In contrast, atherosclerotic plaque areas had moderate degree of restenosis, dense neointima, mature microvessels, and macrophage infiltration, altogether suggestive of chronic inflammation. Morphometric analysis revealed a trend toward increased neointimal thickness in the initially intact intima; however, microvascular parameters did not differ significantly between the intact and atherosclerotic areas.
Conclusion	The initial state of the carotid artery wall affects the neointimal composition, extracellular matrix remodeling, angiogenesis and inflammation patterns. Initially intact intima exhibited high reactivity associated with a severe restenosis, loose neointima formation, and acute inflammation. In contrast, plaque areas demonstrate more stable neointimal structure and features of chronic inflammation.

Keywords Internal carotid artery • Atherosclerosis • Carotid angioplasty • Neointimal remodeling • Inflammation • Scanning electron microscopy • Morphometric analysis

Received: *19.06.2025;* ***received in revised form:*** *05.07.2025;* ***accepted:*** *08.08.2025*

Введение

Каротидная эндартерэктомия традиционно считается «золотым стандартом» хирургического лечения гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии (ВСА), однако у пациентов с высоким хирургическим риском (в том числе вследствие нестандартной анатомии ВСА), а также после лучевой терапии или при повторных вмешательствах на ВСА все более широко применяется стентирование в качестве малоинвазивной альтернативы каротидной эндартерэктомии [1–3]. Сравнительные исследования показывают сопоставимую эффективность обоих подходов в предотвращении ишемических событий при надлежащем отборе пациентов, хотя каждый метод имеет свои риски и преимущества [4, 5]. В частности, если ранние послеоперационные риски (например, или периоперационный инсульт) чаще ассоциированы с каротидной эндартерэктомией, то отдаленные осложнения (такие, как рестеноз) преобладают среди пациентов после стентирования [6, 7]. По данным крупных когортных исследований и мета-анализов, рестеноз стентированных участков ВСА развивается в 5–15% случаев, достигая гемодинамической значимости в течение 1–3 лет после вмешательства [6–8]. Это осложнение может снижать долгосрочную эффективность вмешательства и повышать риск повторной ишемии, особенно у пациентов с сопутствующими факторами риска – дислипидемией, артериальной гипертензией или сахарным диабетом [9, 10]. В основе рестеноза лежит формирование неоинтимы – патологический процесс, включающий миграцию и пролиферацию гладких миоцитов мышечной оболочки, синтез компонентов внеклеточного матрикса, активацию воспалительных сигнальных путей и выраженную дисфункцию эндотелия. Последняя сопровождается снижением выделения вазоактивных и противовоспалительных медиаторов (например, монооксида азота), нарушением барьерной функции и усилением экспрессии молекул клеточной адгезии, что способствует привлечению иммунных клеток и прогрессированию патологического ремоделирования [11, 12]. Эти процессы формируют фибротическую неоинтиму, которая склонна к дальнейшим патоморфологическим изменениям. В ряде случаев в ней развивается неоатеросклероз – накопление липидов, образование пенистых клеток и очагов кальцификации, что увеличивает риск развития повторных острых сердечно-сосудистых событий [11, 12].

Несмотря на обилие данных о вторичных изменениях стенки ВСА после имплантации стента, морфологическая роль исходного состояния интимы в определении характера и выраженности ремоделирования остается недостаточно исследованной [13, 14]. В клинической практике имплантация стента нередко охватывает одновременно участки с различной структурой стенки ВСА: от интактной интимы до зон с плотной фиброзной или кальцифицированной атеросклеротической бляшкой. Однако в большинстве исследований стенка артерии рассматривается как однородный объект, без учета различий их исходного строения. Остается неясным, одинаково ли реагируют на имплантацию стента ранее интактные и пораженные атеросклерозом участки. Предполагается, что в интактной стенке, более клеточной и чувствительной к повреждению, может запускаться более активный пролиферативный и воспалительный ответ, тогда как плотные, кальцифицированные бляшки характеризуются сниженной реактивностью. До настоящего времени этот вопрос не имел достаточного патоморфологического подтверждения на клиническом материале, особенно в условиях, когда разные участки артерии подвергались одному и тому же вмешательству.

Целью настоящего исследования было проведение морфологического анализа особенностей неоинтимального ремоделирования внутренней сонной артерии (ВСА) после ее стентирования в зависимости от исходного состояния стенки ВСА (ранее интактные и пораженные атеросклерозом участки) и оценка влияния патоморфологической гетерогенности стенки на характер воспаления и васкуляризации после стентирования.

Материалы и методы

Для проведения электронно-микроскопического анализа был использован клинический образец, включающий участок ВСА с имплантированным стентом, рестенозом в зоне исходно интактной интимы и атеросклеротической бляшки, а также остаточными волокнами интактной мышечной оболочки. Образец был получен из нейрохирургического отделения ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» в ходе каротидной эндартерэктомии, выполненной по поводу повторного стенозирования и ишемического инсульта. Протокол исследования и сбор клинических образцов были одобрены Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протоколы заседаний № 9 и № 10 от 10.09.2021 г.). От пациента было получено информированное добровольное согласие на использование изъятого хирургическо-

го материала в научных целях, включая морфологическое исследование и публикацию полученных данных в обезличенном виде. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2013 г.).

Образец был сегментирован на шесть равных частей (три сегмента с исходно интактной интимой и три сегмента с атеросклеротической бляшкой), которые были:

1) подвергнуты химической фиксации в 2,5% растворе глутарового альдегида (G6257, Sigma-Aldrich) на 0,1М фосфатном буфере (3 смены – через 10 минут, 4 и 16 часов при 4 °C) и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 минут);

2) постфиксированы в 1% растворе тетраоксида осмия на 0,1М фосфатном буфере (19102, Electron Microscopy Sciences) с 1,5% ферроцианидом калия (8.06.00423, Химреактивснаб) в течение 16 часов и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 минут);

3) инкубированы с 1% тиокарбогидразидом (21900, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 часов при 60 °C и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

4) окрашены в 2% водном растворе тетраоксида осмия (19102, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

5) контрастированы в 1% водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты (200209, ЛенРеактив) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

6) окрашены в 2% водном растворе триацетата гадолиния (CAS 100587-93-7, Химметпродукт) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

7) обезвожены в этаноле возрастающей концентрации (70% этанол, 3 смены по 15 минут; 80% этанол, 3 смены по 20 минут; 95% этанол, 3 смены по 30 минут), изопропаноле (13-5, ЭКОС-1, 4 смены по 15 минут) и ацетоне (13-5, ЭКОС-1, 3 смены по 30 минут);

8) пропитаны в смеси ацетона (13-5, ЭКОС-1) и эпоксидной смолы (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 в течение 16 часов;

9) пропитаны в чистой эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 часов и полимеризованы в свежей эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 часов при 60 °C.

Дальнейшая обработка образцов осуществлялась на шлифовально-полировальной системе TegraPol-11 (Struers). Шлифование проводилось до уровня интересующей зоны с использованием абразивных дисков зернистостью 800 грит (арт. 40400138, Struers) или 1 200 грит (арт. 40400140, Struers). Полировка выполнялась поэтапно: сначала на дисках из нетканого материала (M620, NX MET) с применением суспензий монокристаллических алмазов размером 9 и 6 мкм (ПОЛИЛАБ PRO), затем на дисках из тканого шелка (M500, NX MET) с алмазной суспензией размером 3 мкм (ПОЛИЛАБ PRO), и, наконец, заключительный этап проводился на экстра-мягком бархатном круге (флок, M200, NX MET) без использования абразивных материалов. После полировки образцы контрастировали по Рейнольдсу в растворе цитрата свинца, приготовленном ex tempore, в течение 7 минут. Затем проводили трехкратное промывание в бидистиллированной воде (по 20 минут каждое) и высушивание при комнатной температуре в течение одного часа. Для получения токопроводящего слоя поверхность блока покрывали углеродом толщиной 10–15 нм с использованием установки EM ACE200 (Leica Microsystems). Визуализация выполнялась с помощью сканирующего электронного микроскопа Hitachi S-3400N (Hitachi) в режиме обратно-рассеянных электронов при ускоряющем напряжении 12 или 15 кВ. Расстояние между балками стента до просвета сосуда определяли при помощи встроенного инструмента для морфометрического анализа (Hitachi SEM Control Software).

Для количественного подсчета площади просвета сосудов микроциркуляторного русла и общей площади ткани использовали программное обеспечение ImageJ (National Institutes of Health). На основе полученных данных рассчитывали следующие параметры: общая площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла в образце; средняя площадь просвета сосудов; плотность сосудов по площади, определяемую как отношение общей площади просвета сосудов (в мкм^2) к общей площади образца (в мкм^2); плотность сосудов по количеству, определяемую как отношение общего числа сосудов к площади образца (на 1 мм^2 ткани). С целью морфометрического анализа толщины неоинтимы, сформировавшейся после стентирования ВСА, для каждого из шести сегментов (по три сегмента в каждой группе) проводили серию измерений толщины неоинтимы (от балок стента до просвета ВСА) по всем балкам стента. Затем каждый сегмент подвергался повторным процедурам шлифовки, полировки, контрастирования по Рейнольдсу и нанесения углеродного покрытия согласно вышеописанной методике. После подготовки поверхности для увеличения объема выборки вновь выполняли измерения толщины неоинтимы от балок стента до просвета ВСА по всем балкам стента. По результатам морфометрического анализа вычисляли среднее значение толщины для каждого из шести сегментов. При статистическом анализе использовали метрики (процентили, в том числе медиана и межквартильный интервал) и аналитические приемы (U-крите-

рий Манна-Уитни) непараметрической статистики. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (GraphPad Software); различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

Результаты

Изучение строения стентированных участков ВСА выявило принципиальные различия между патоморфологической картиной, наблюдаемой в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки. В зоне стентирования на внутренней поверхности интактной стенки ВСА формировалась рестенотическая неоинтима, представленная рыхлой соединительной тканью (рис. 1). Данные участки неоинтимы характеризовались преобладанием бесклеточного внеклеточного матрикса; в их центре и ближе к мышечной оболочке наблюдались многочисленные разнонаправленные коллагеновые волокна, тогда как вблизи просвета сосуда формировалась толстая фиброзная покрышка (рис. 1). В указанной области отмечались многочисленные новообразованные сосуды микроциркуляторного русла, компенсирующие связанное с увеличением толщины стенки ВСА снижение диффузии кислорода и одновременно обеспечивающие приток иммунных клеток, поддерживающих местное воспаление (рис. 1). Граница между неоинтимой и мышечной оболочкой была четко выраженной; в прилежащей к мышечной оболочке зоне (приблизительно 1/3 толщины неоинтимы) наблюдали обильную клеточную инфильтрацию (рис. 1). В зоне стентирования атеросклеротической бляшки область рестеноза была представлена плотной соединительной тканью, также преимущественно бесклеточной, но организованной в упорядоченно ориентированные коллагеновые волокна (рис. 1). Неоинтима, сформировавшаяся в зоне бляшки до стентирования (ниже балок стента), по морфологическим признакам напоминала неоинтиму, образующуюся на ранее интактной стенке ВСА, однако в ней отмечалась более выраженная клеточная инфильтрация вокруг новообразованных сосудов (рис. 1). В области массивных кальцификатов атеросклеротической бляшки формировалась плотная соединительнотканная капсула, четко отграничивающая кальцификаты от окружающих тканей (рис. 1).

Выявленные различия в неоинтимальном ремоделировании в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки после имплантации стента позволили предположить, что исходное состояние стенки ВСА оказывает значимое влияние на характер послеоперационного ремоделирования. Сосуды микроциркуляторного русла неоинтимы в обеих вышеуказанных зонах были многочисленными, с выраженным просветом и зачастую неправильной формой (рис. 2). В то же время в зоне

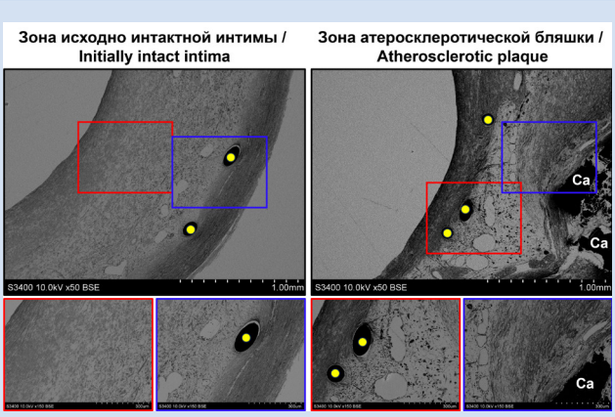


Рисунок 1. Морфологические особенности стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (слева) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (справа). В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. Балки стента обозначены желтыми точками, очаги кальцификации – обозначением «Ca». Репрезентативные микрофотографии. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 50; прицельные микрофотографии в красной и синей рамках – × 150

Figure 1. Histological features of the stented internal carotid artery in the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis). Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. Stent struts are designated by yellow dots; calcium deposits are marked by “Ca” captions. Representative images. Overview images: × 50 magnification. High-magnification close-ups: × 150 magnification

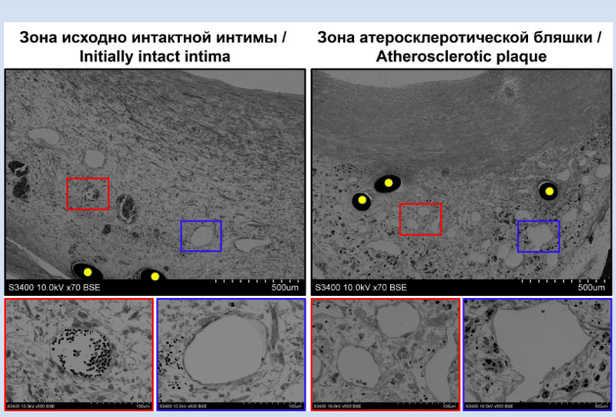


Рисунок 2. Морфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (слева) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (справа). В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. Балки стента обозначены желтыми точками. Репрезентативные микрофотографии. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 70; прицельные микрофотографии в красной и синей рамках – × 500

Figure 2. Histological features of microvessels in the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis) of the stented internal carotid artery. Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. Stent struts are marked with yellow dots. Representative images. Overview images: × 70 magnification. High-magnification close-ups: × 500 magnification

исходно интактной интимы сосуды микроциркуляторного русла располагались в рестенотической неоинтиме, в то время как в зоне атеросклеротической бляшки они располагались позади балок стента (то есть в неоинтиме, сформировавшейся до стентирования, рис. 2). В зоне исходно интактной интимы до половины от всех образцов ВСА содержали форменные элементы крови в просвете сосудов микроциркуляторного русла; отдельные эритроциты мигрировали из просвета сосуда в окружающую ткань, что свидетельствовало о наличии неплотных межклеточных контактов между эндотелиальными клетками (рис. 2). В ткани, окружающей сосуды микроциркуляторного русла в зоне исходно интактной интимы, отмечалась умеренная клеточная инфильтрация (рис. 2). В зоне атеросклеротической бляшки сосуды микроциркуляторного русла были более многочисленными, однако не содержали форменных элементов крови ни в своем просвете, ни в окружающих тканях, что указывало на более зрелую структуру их стенки (рис. 2). В целом в зоне атеросклеротической бляшки наблюдалась интенсивная клеточная инфильтрация, что указывало на более высокую активность воспаления по сравнению с зоной исходно интактной интимы (рис. 2).

Учитывая выявленные морфологические различия сосудов микроциркуляторного русла в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки после имплантации стента, для объективного анализа был проведен морфометрический анализ показателей общей площади просвета новообразованных сосудов, средней площади просвета одного новообразованного сосуда, соотношения площади просвета сосудов к общей площади образца и числа новообразованных сосудов на 1 мм² ткани. Статистически значимых различий по данным параметрам сосудов микроциркуляторного русла между зоной исходно интактной интимы и зоной атеросклеротической бляшки выявлено не было (рис. 3). При этом сохранялась тенденция к большей вариабельности показателей в зоне интактной интимы, что согласуется с наблюдаемыми морфологическими признаками незрелости сосудов и активного ремоделирования в данных участках (рис. 3).

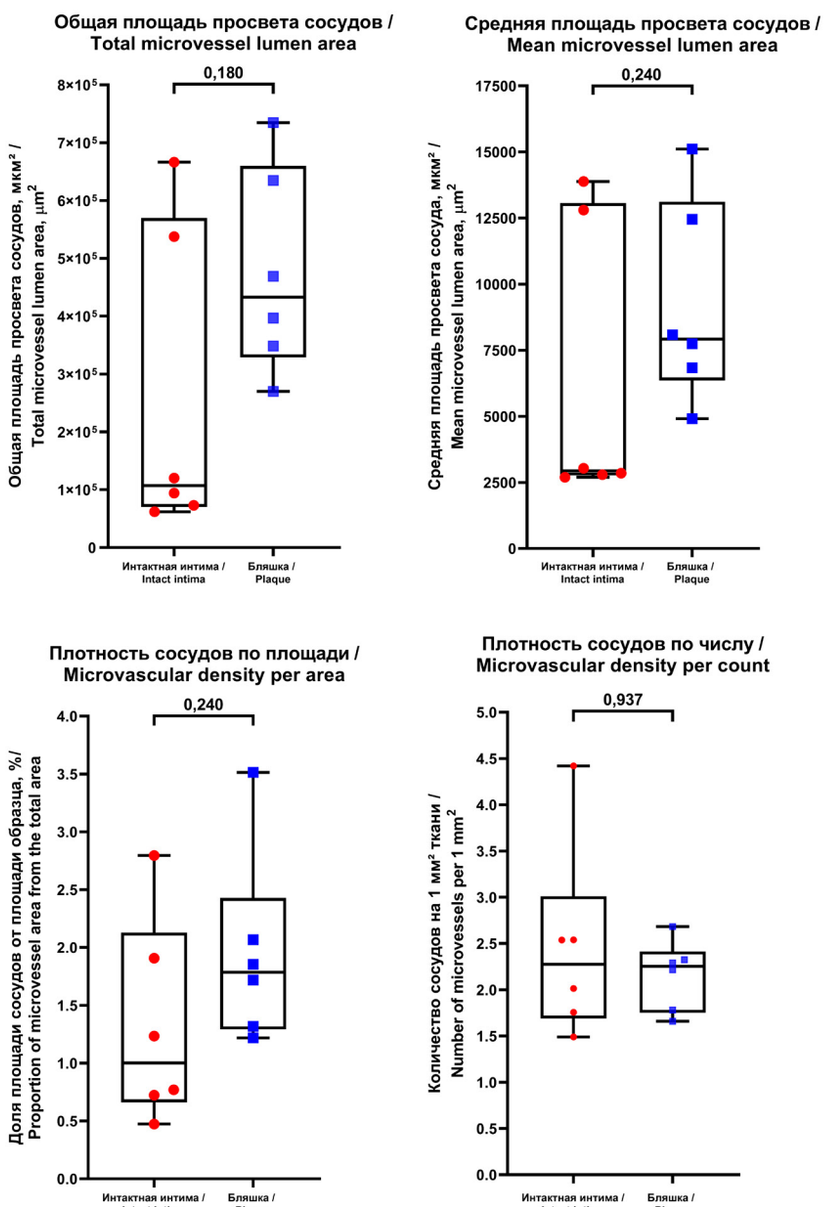


Рисунок 3. Морфометрический анализ сосудов микроциркуляторного русла при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (красные точки на графиках) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (синие точки на графиках). Каждая точка на графике представляет собой значение, рассчитанное для одного сегмента стентированной ВСА. Графики типа «коробка с усами»: центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентиль, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. U-критерий Манна–Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 3. Morphometric analysis of microvessels in the initially intact intima (red dots) and in the atherosclerotic plaque area (blue dots) of the stented internal carotid artery. Each dot on the box-and-whisker plots represents a value calculated for one segment of the stented internal carotid artery (n = 6 segments). Whiskers indicate the range, box bounds indicate the 25th–75th percentiles, and centre lines indicate the median. P values are provided above the boxes, Mann-Whitney U-test

В зоне исходно интактной интимы преобладали морфологические признаки острого воспаления: клетки на промежуточных стадиях апоптоза (рис. 4A), многочисленные полиморфоядерные нейтрофилы с активной дегрануляцией (рис. 4B, C), а также пенистые клетки (рис. 4D), отражающие ранние фазы ремоделирования внеклеточного матрикса. Напротив, в зоне атеросклеротической бляшки была выявлена морфологическая картина хронического воспалительного инфильтрата: клетки на поздних стадиях апоптоза (рис. 4E), тучные клетки (рис. 4F), лимфоциты (рис. 4G), а также макрофаги с фагоцитарной активностью (рис. 4H). Таким образом, исходное состояние сосудистой стенки оказывало существенное влияние на характер клеточного ответа и воспалительного процесса в зоне неоинтимального ремоделирования после стентирования.

Особое внимание было уделено области непосредственного контакта с балками стента, где наблюдалось наиболее выраженное механическое повреждение и наиболее высокая активность ремоделирования. Анализ структуры, формирующейся вокруг балок соединительнотканной капсулы позволил провести дополнительное сравнение процессов местного воспаления и ремоделирования в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки. В зоне исходно интактной интимы данная капсула содержала многочисленные макрофаги и миофибробласты, структура матрикса с разнонаправленными коллагеновыми волокнами оставалась рыхлой и дезорганизованной (рис. 5). В зоне атеросклеротической бляшки соединительнотканная капсула была более плотной и упорядоченной, в ее пределах визуализировались единичные клетки, преимущественно фибробластоподобные (рис. 5). В подлежащей рыхлой ткани клетки также присутствовали, однако их число было существенно меньшим по сравнению с зоной исходно интактной интимы (рис. 5). Эти различия указывали на значимое влияние исходного состояния стенки ВСА на характер воспалительной реакции и процессы ремоделирования в участках непосредственного контакта тканей реципиента с балками стента (рис. 5).

На рис. 6 представлены по шесть репрезентативных микрофотографий зоны исходно интактной интимы и зоны атеросклеротической бляшки. Описанные выше изменения в зоне исходно интактной интимы в совокупности отражали высокую интенсивность местного иммунного ответа на механическое повреждение и соответствовали морфологической картине острого воспалительного процесса и активного ремоделирования (рис. 6). Напротив, в зоне атеросклеротической бляшки воспалительный ответ был менее выраженным, что отражало более низкую интенсивность иммунного ответа, сформировавшегося в условиях исходно хронически измененной стенки ВСА (рис. 6). Структура неоинтимы в этой зоне соответствовала морфологическим признакам контролируемого

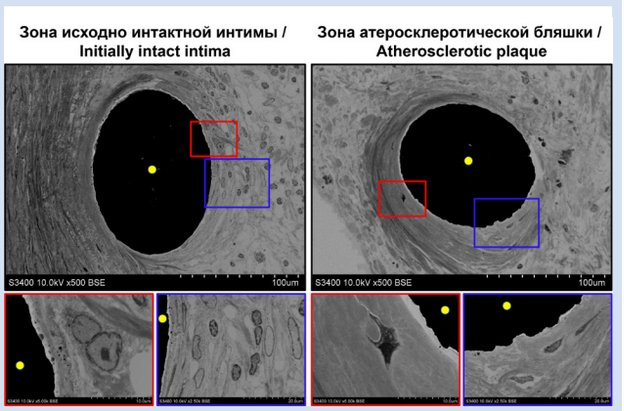


Рисунок 5. Клеточная инфильтрация в области балок стента ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (слева) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (справа). В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. Балки стента обозначены желтыми точками. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 500; прицельные микрофотографии в красной рамке – × 5 000, в синей рамке – × 2 500

Figure 5. Cellular infiltration around stent struts in the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis) of the stented internal carotid artery. Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. Stent struts are marked with yellow dots. Representative images. Overview images: × 500 magnification. High-magnification close-ups: × 5,000 magnification (red quadrants) and × 2,500 magnification (blue quadrants)

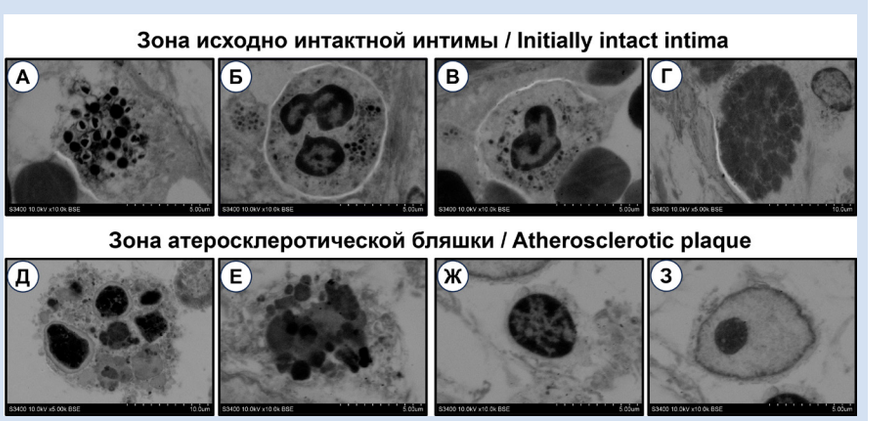


Рисунок 4. Различия клеточного состава стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (сверху, *A, B, C, D*) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (снизу, *E, F, G, H*). Репрезентативные микрофотографии. Увеличение: *A, B, C, F, G, H* – × 10 000; *D, E* – × 5 000

Figure 4. Differences in the cellular composition in the initially intact intima (top: *A, B, C, D*) and in the atherosclerotic plaque area (bottom: *E, F, G, H*) of the stented internal carotid artery. Representative images. *A, B, C, F, G, H*: × 10,000 magnification, *D, E*: × 5,000 magnification

ремоделирования (рис. 6). Сопоставление данных по обеим зонам также подчеркнуло влияние исходного состояния стенки ВСА на выраженность воспалительной реакции и характер ремоделирования неоинтимы после стентирования (рис. 6).

Для количественной оценки различий характера неоинтимального ремоделирования в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки был проведен морфометрический анализ толщины неоинтимы, сформировавшейся после стентирования ВСА. Результаты морфометрического анализа продемонстрировали тенденцию к увеличению толщины неоинтимы в зоне исходно интактной интимы (медиана – 837,5 мкм) по сравнению с зоной атеросклеротической бляшки (медиана – 603,6 мкм, рис. 7). Полученное различие не достигло уровня статистической значимости (p = 0,065) в связи с ограниченным размером выборки (рис. 7). Вместе с тем выявленная тенденция согласуется с морфологическими наблюдениями клеточного состава и структуры неоинтимы в исследуемых зонах.

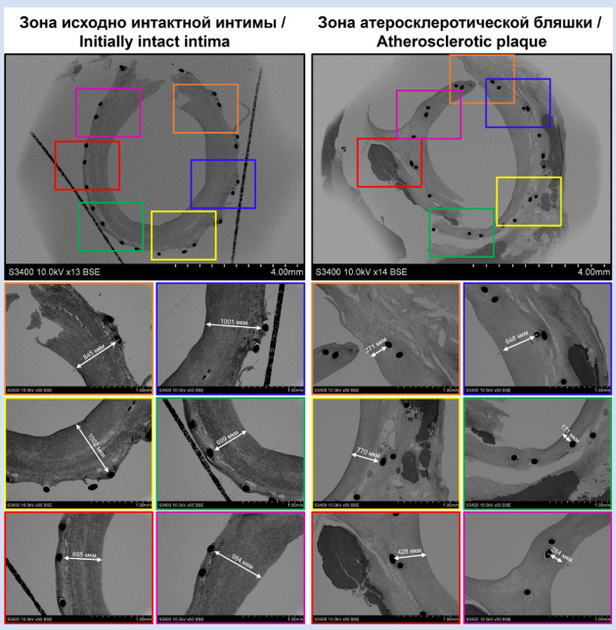


Рисунок 6. Репрезентативные микрофотографии стентированной ВСА в зоне исходно интактной интимы (слева) и в зоне атеросклеротической бляшки (справа). После имплантации стента в зоне интактной интимы (слева) наблюдается выраженный рестеноз, в зоне атеросклеротической бляшки (справа) – умеренный. В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. На прицельных микрофотографиях указано расстояние от балок стента до просвета ВСА, соответствующее толщине неоинтимы. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 13–14; прицельные микрофотографии в цветных рамках – × 50

Figure 6. Representative images of the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis) of the stented internal carotid artery. Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. The distance between the stent struts and the internal carotid artery lumen corresponds to the neointimal thickness and is indicated in the high-magnification images. Overview images: × 13–14 magnification. High-magnification close-ups: × 50 magnification

Обсуждение

Несмотря на значительный прогресс в разработке сосудистых стентов нового поколения с лекарственным покрытием и тестировании различных протоколов отбора пациентов для процедуры стентирования, рестеноз остается одной из ключевых проблем, ограничивающих долговременную эффективность реваскуляризации ВСА [6–9]. Механизмы патологического ремоделирования реваскуляризации ВСА в зонах исходно интактной интимы и атеросклеротической бляшки остаются не вполне дифференцированными. В данном исследовании показано, что исходное состояние ВСА существенно влияет на структуру формируемой после стентирования неоинтимы и течение воспалительного процесса, тем самым потенциально определяя риск рестеноза и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Продемонстрировано, что участки ВСА с исходно интактной интимой и атеросклеротической бляшкой характеризуются различной патоморфологической картиной ремоделирования неоинтимы после имплантации стента. Зоны с исходно интактной интимой отличались выраженным рестенозом с рыхлым внеклеточным матриксом, активным формированием незрелых сосудов микроциркуляторного русла, инфильтрацией нейтрофилами и большим количеством клеток на промежуточ-

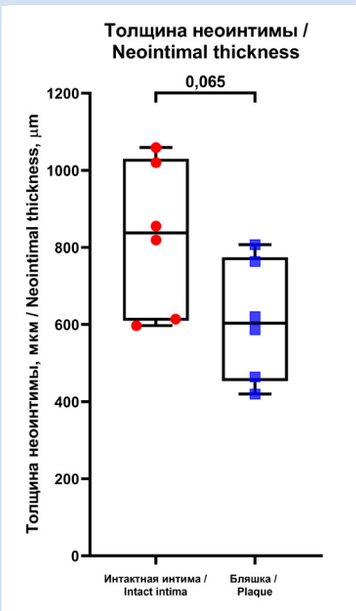


Рисунок 7. Морфометрический анализ толщины неоинтимы стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки. Каждая точка на графике представляет собой среднее значение толщины неоинтимы, рассчитанное для каждого сегмента. Графики типа «коробка с усами»: центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентиль, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. U-критерий Манна–Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 7. Morphometric analysis of neointimal thickness in the initially intact intima (red dots) and in the atherosclerotic plaque area (blue dots) of the stented internal carotid artery. Each dot on the box-and-whisker plots represents a value calculated for one segment of the stented internal carotid artery (n = 6 segments). Whiskers indicate the range, box bounds indicate the 25th-75th percentiles, and centre lines indicate the median. P values are provided above the boxes, Mann-Whitney U-test

ных стадиях апоптоза, что соответствует состоянию острого воспаления или обострения хронического воспаления. Зоны с атеросклеротической бляшкой содержали умеренное количество рестенотической ткани, зрелые сосуды микроциркуляторного русла в участках исходной неоинтимы, а также многочисленные макрофаги, лимфоциты, тучные клетки и клетки на поздних стадиях апоптоза, что характерно для хронического воспаления.

Увеличение толщины неоинтимы в зоне исходно интактной интимы по сравнению с зоной атеросклеротической бляшки соответствует данным литературы о высокой чувствительности интактного эндотелия и субэндотелиального слоя к механическому повреждению и растяжению при имплантации стента [11, 15]. Ранее было показано, что механическое повреждение интактной интимы инициирует каскад воспалительных и пролиферативных реакций с участием гладких миоцитов, фибробластов и макрофагов, что ведет к формированию рыхлой дезорганизованной неоинтимы с признаками активного ремоделирования внеклеточного матрикса и острого воспалительного ответа [16, 17]. В других работах было показано, что плотные и кальцифицированные атеросклеротические бляшки обладают сниженной клеточной реактивностью, а ремоделирование в них преимущественно опосредовано хронизацией воспаления [18–20]. Наше исследование позволило подтвердить эти наблюдения: в частности, сосуды микроциркуляторного русла в зоне атеросклеротической бляшки обладали плотной стенкой и не имели признаков повышенной проницаемости (на что указывало отсутствие форменных элементов крови в окружающих тканях), что свидетельствовало о стабильном состоянии сосудистой сети в неоинтиме. Отсутствие статистически значимых различий параметров васкуляризации неоинтимы в зонах с исходно интактной интимой и с атеросклеротической бляшкой позволило предположить, что процесс ангиогенеза в зоне стентирования определяется скорее местными гипоксическими и механическими стимулами (связанными с увеличением толщины стенки ВСА и наличием балок стента), нежели исходным состоянием интимы. Однако выявленная тенденция к формированию незрелости сосудов в зонах с исходно интактной интимой требует дальнейшего изучения.

Полученные данные подтверждают, что представление об однородности стенки ВСА после ее стентирования является упрощенным и не вполне соответствует реальной морфологической картине. В клинической практике при стентировании участков с исходно интактной интимой и с атеросклерозом следует учитывать возможность различной динамики ремоделирования в различных сегментах стентированной артерии. Эти различия могут влиять на скорость формирования неоинтимы, ее механические характеристики и активность ангиогенеза и воспаления в ВСА после стентирования, что в совокупности определяет локальную проходимость ВСА и риск развития ее рестеноза. Основным ограничением исследования является малый объем выборки вследствие относительно редкой необходимости удаления стента по поводу рестеноза после каротидной эндартерэктомии. Несмотря на это, полученные данные имеют достаточно важное значение для понимания влияния исходной структуры стенки ВСА на ремоделирование после ее стентирования и обосновывают необходимость валидации этих результатов на расширенной выборке.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить различия в ремоделировании неоинтимы сонной артерии после стентирования ВСА. В частности, интактные участки характеризовались выраженным рестенозом, рыхлой и дезорганизованной неоинтимой и преобладанием признаков острого воспаления (в том числе инфильтрации нейтрофилами и ангиогенеза с формированием незрелых сосудов). В изначально пораженных атеросклерозом участках наблюдался умеренный рестеноз, упорядоченная и плотная неоинтима, а также признаки хронического воспаления (инфильтрация макрофагами, лимфоцитами и наличие зрелых сосудов). Подобная патоморфологическая картина указывает на различные механизмы адаптационного и воспалительного ответа на имплантацию стента в изначально интактных и пораженных атеросклерозом участках стенки ВСА.

Конфликт интересов

Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Богданов Лев Александрович, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4124-2316,

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Шабаев 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

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

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

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

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

Author Information Form

Bogdanov Leo A., PhD, Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Koshelev Vladislav A., MSc, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Shabaev Amin R., MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Kutikhin Anton G., MD, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Akentyeva Tatyana N., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Onishchenko Pavel S., Junior researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

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

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

Author Contribution Statement

BLA – 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

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

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

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

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

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

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

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

KAG – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bracale UM, Peluso A, Di Mauro E, Del Guercio L, Di Taranto MD, Giannotta N, Ielapi N, Provenzano M, Andreucci M, Serra R. Carotid Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting With Double-Layer Micromesh Carotid Stent: Contemporary Results of a Single-Center Retrospective Study. Ann Vasc Surg. 2022;82:41-46. doi: 10.1016/j.avsg.2021.10.073..
2. Oushy SH, Essibayi MA, Savastano LE, Lanzino G. Carotid artery revascularization: endarterectomy versus endovascular therapy. J Neurosurg Sci. 2021;65(3):322-326. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05207-8.
3. Saw J. Carotid artery stenting for stroke prevention. Can J Cardiol. 2014;30(1):22-34. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.030.
4. Thomas MA, Pearce WH, Rodriguez HE, Helenowski IB, Eskandari MK. Durability of Stroke Prevention with Carotid Endarterectomy and Carotid Stenting. Surgery. 2018; 164(6):1271-1278. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.041.
5. Gabrielli R, Siani A, Smedile G, Rizzo AR, Accrocca F, Bartoli S. Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy in Terms of Neuroprotection DW-MRI Detected and Neuropsychological Assessment Impairment. Ann Vasc Surg. 2024;98:68-74. doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.046.
6. Jácome F, Oliveira-Pinto J, Dionísio A, Coelho A, Ramos JF, Mansilha A. Mini-skin longitudinal incision versus traditional longitudinal incision for carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. Int Angiol. 2024;43(5):533-540. doi: 10.23736/S0392-9590.24.05300-8.
7. Park S, Kim BJ, Choi HY, Chang DI, Woo HG, Heo SH. Risk factors of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting: long-term follow-up study. Front Neurol. 2024;15:1411045. doi: 10.3389/fneur.2024.1411045.
8. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, AbuRahma AF, Ringleb P, Lal BK, Mas JL, Steinbauer M, Naylor AR. Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;53(6):766-775. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.02.016.
9. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. World Neurosurg. 2019;125:414-424. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.065.
10. Achim A, Lackó D, Hüttl A, Csobay-Novák C, Csavajda Á, Sótonyi P, Merkely B, Nemes B, Ruzsa Z. Impact of Diabetes Mellitus on Early Clinical Outcome and Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting. J Diabetes Res. 2022;2022:4196195. doi: 10.1155/2022/4196195.
11. Déglise S, Bechelli C, Allagnat F. Vascular smooth muscle cells in intimal hyperplasia, an update. Front Physiol. 2023;13:1081881. doi: 10.3389/fphys.2022.1081881.
12. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. Curr Cardiol Rev. 2020;16(4):285-291. doi: 10.2174/1573403X15666190620141129.
13. Datz JC, Steinbrecher I, Meier C, Hagmeyer N, Engel LC, Popp A, Pfaller MR, Schunkert H, Wall WA. Patient-specific coronary angioplasty simulations - A mixed-dimensional finite element modeling approach. Comput Biol Med. 2025;189:109914. doi: 10.1016/j.compbiomed.2025.109914.
14. Gharaibeh Y, Lee J, Zimin VN, Kolluru C, Dallan LAP, Pereira GTR, Vergara-Martel A, Kim JN, Hoori A, Dong P, Gamage PT, Gu L, Bezerra HG, Al-Kindi S, Wilson DL. Prediction of stent under-expansion in calcified coronary arteries using machine learning on intravascular optical coherence tomography images. Sci Rep. 2023;13(1):18110. doi: 10.1038/s41598-023-44610-9.
15. Tan RP, Hung JC, Chan AHP, Grant AJ, Moore MJ, Lam YT, Michael P, Wise SG. Highly reproducible rat arterial injury model of neointimal hyperplasia. PLoS One. 2023; 18(8): e0290342. doi: 10.1371/journal.pone.0290342.

16. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. Circulation. 2003;107(13):1757-63. doi: 10.1161.

17. Chakraborty R, Chatterjee P, Dave JM, Ostriker AC, Greif DM, Rzucidlo EM, Martin KA. Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease. JVS Vasc Sci. 2021;2:79-94. doi: 10.1016/j.jvssci.2021.04.001.

18. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. Cardiovasc Res. 2021;117(13):2525-2536. doi: 10.1093/cvr/cvab303.

19. Kapnisis K, Stylianou A, Kokkinidou D, Martin A, Wang D, Anderson PG, Prokopi M, Papastefanou C, Brott BC, Lemons JE, Anayiotos A. Multilevel Assessment of Stent-Induced Inflammation in the Adjacent Vascular Tissue. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(8):4747-4760. doi: 10.1021/acsbiomaterials.3c00540.

20. Данилович А.И., Тарасов Р.С. Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных коронарных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(1):42-51. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51.

REFERENCES

1. Bracale UM, Peluso A, Di Mauro E, Del Guercio L, Di Taranto MD, Giannotta N, Ielapi N, Provenzano M, Andreucci M, Serra R. Carotid Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting With Double-Layer Micromesh Carotid Stent: Contemporary Results of a Single-Center Retrospective Study. Ann Vasc Surg. 2022;82:41-46. doi: 10.1016/j.avsg.2021.10.073..

2. Oushy SH, Essibayi MA, Savastano LE, Lanzino G. Carotid artery revascularization: endarterectomy versus endovascular therapy. J Neurosurg Sci. 2021;65(3):322-326. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05207-8.

3. Saw J. Carotid artery stenting for stroke prevention. Can J Cardiol. 2014;30(1):22-34. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.030.

4. Thomas MA, Pearce WH, Rodriguez HE, Helenowski IB, Eskandari MK. Durability of Stroke Prevention with Carotid Endarterectomy and Carotid Stenting. Surgery. 2018; 164(6):1271-1278. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.041.

5. Gabrielli R, Siani A, Smedile G, Rizzo AR, Accrocca F, Bartoli S. Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy in Terms of Neuroprotection DW-MRI Detected and Neuropsychological Assessment Impairment. Ann Vasc Surg. 2024;98:68-74. doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.046.

6. Jácome F, Oliveira-Pinto J, Dionísio A, Coelho A, Ramos JF, Mansilha A. Mini-skin longitudinal incision versus traditional longitudinal incision for carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. Int Angiol. 2024;43(5):533-540. doi: 10.23736/S0392-9590.24.05300-8.

7. Park S, Kim BJ, Choi HY, Chang DI, Woo HG, Heo SH. Risk factors of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting: long-term follow-up study. Front Neurol. 2024;15:1411045. doi: 10.3389/fneur.2024.1411045.

8. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, AbuRahma AF, Ringleb P, Lal BK, Mas JL, Steinbauer M, Naylor AR. Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;53(6):766-775. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.02.016.

9. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. World Neurosurg. 2019;125:414-424. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.065.

10. Achim A, Lackó D, Hüttl A, Csobay-Novák C, Csavajda Á, Sótonyi P, Merkely B, Nemes B, Ruzsa Z. Impact of Diabetes Mellitus on Early Clinical Outcome and Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting. J Diabetes Res. 2022;2022:4196195. doi: 10.1155/2022/4196195.

11. Déglise S, Bechelli C, Allagnat F. Vascular smooth muscle cells in intimal hyperplasia, an update. Front Physiol. 2023;13:1081881. doi: 10.3389/fphys.2022.1081881.

12. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. Curr Cardiol Rev. 2020;16(4):285-291. doi: 10.2174/1573403X15666190620141129.

13. Datz JC, Steinbrecher I, Meier C, Hagmeyer N, Engel LC, Popp A, Pfaller MR, Schunkert H, Wall WA. Patient-specific coronary angioplasty simulations - A mixed-dimensional finite element modeling approach. Comput Biol Med. 2025;189:109914. doi: 10.1016/j.compbiomed.2025.109914.

14. Gharaibeh Y, Lee J, Zimin VN, Kolluru C, Dallan LAP, Pereira GTR, Vergara-Martel A, Kim JN, Hoori A, Dong P, Gamage PT, Gu L, Bezerra HG, Al-Kindi S, Wilson DL. Prediction of stent under-expansion in calcified coronary arteries using machine learning on intravascular optical coherence tomography images. Sci Rep. 2023;13(1):18110. doi: 10.1038/s41598-023-44610-9.

15. Tan RP, Hung JC, Chan AHP, Grant AJ, Moore MJ, Lam YT, Michael P, Wise SG. Highly reproducible rat arterial injury model of neointimal hyperplasia. PLoS One. 2023; 18(8): e0290342. doi: 10.1371/journal.pone.0290342.

16. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. Circulation. 2003;107(13):1757-63. doi: 10.1161.

17. Chakraborty R, Chatterjee P, Dave JM, Ostriker AC, Greif DM, Rzucidlo EM, Martin KA. Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease. JVS Vasc Sci. 2021;2:79-94. doi: 10.1016/j.jvssci.2021.04.001.

18. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. Cardiovasc Res. 2021;117(13):2525-2536. doi: 10.1093/cvr/cvab303.

19. Kapnisis K, Stylianou A, Kokkinidou D, Martin A, Wang D, Anderson PG, Prokopi M, Papastefanou C, Brott BC, Lemons JE, Anayiotos A. Multilevel Assessment of Stent-Induced Inflammation in the Adjacent Vascular Tissue. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(8):4747-4760. doi: 10.1021/acsbiomaterials.3c00540.

20. Danilovich A.I., Tarasov R.S. Long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged percutaneous interventions and carotid endarterectomy. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(1):42-51. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51.

Для цитирования: *Богданов Л.А., Кошелев В.А., Шабаев А.Р., Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Влияние исходного состояния стенки внутренней сонной артерии на характер ее ремоделирования после стентирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 216-227. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-216-227*

To cite: *Bogdanov L.A., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Atherosclerosis severity affects arterial remodeling after the carotid angioplasty. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 216-227. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-216-227*

УДК 616.132.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-228-240

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С «ЛОЖНЫМИ» БИФУРКАЦИОННЫМИ СТЕНОЗАМИ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

С.К. Логинова, Г.Р. Дечев, Ш.Ш. Фатуллоева, О.О. Сафонова, Д.А. Максимкин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198

Основные положения

• Несмотря на то, что вопрос применения внутрисосудистых методов исследования изучался достаточно давно, пациенты с «ложными» бифуркационными поражениями ствола левой коронарной артерии исключались из наблюдения. В работе представлены результаты эффективности и безопасности чрескожного коронарного вмешательства с применением внутрисосудистых методов исследования у данной группы пациентов. В течение 12 месяцев наблюдается сопоставимая эффективность и безопасность внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии, а также демонстрируется эффективность послеоперационного измерения фракционного резерва кровотока.

Цель	Изучить эффективность и безопасность чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных с «ложными» бифуркационными поражениями ствола левой коронарной артерии (СЛКА) с применением внутрисосудистых методов исследования.
Материалы и методы	В исследование были включены 162 пациента с «ложными» бифуркационными поражениями СЛКА по данным ангиографии. Методом конвертов пациенты рандомизированы в 2 группы, в зависимости от выбранного метода визуализации. В группе 1 (n = 81) – пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), в группе 2 (n = 81) – оптическая когерентная томография (ОКТ). Согласно критериям включения, после выполнения визуализации, в исследование были включены 128 пациентов. Пациентам с минимальной площадью просвета сосуда (МПП) в терминальном отделе СЛКА < 6 мм^2 была выполнена реваскуляризация миокарда, а при МПП > 6 мм^2 (n = 36) и ФРК > 0,8 – реваскуляризация была отложена и рекомендовалась медикаментозная терапия. Пациентам обоих групп выполнялось провизионное стентирование с последующим измерением фракционного резерва кровотока (ФРК) в основной и боковой ветвях, а также контроль имплантированного стента с помощью ВСУЗИ или ОКТ. Если значение ФРК в нативной ветви было < 0,8 пациентам имплантировали второй стент («revers-crush» или «revers-cullote»), если ФРК > 0,8 – процедура завершалась.
Результаты	Через 12 месяцев наблюдения у 1 и 2 группы рестеноз внутри стента составил 2,0 и 4,8% (p = 0,590), рестеноз в боковой ветви 6,0 и 4,8% (p = 1,000). Реваскуляризация целевого поражения 2,0% в 1 группе (p = 0,489). Инфаркт миокарда выявлен у 8,0% пациентов 1 группы (p = 0,122), причиной которого у 4% пациентов стал тромбоза стента в зоне целевого поражения (p = 0,498) и в 2,0% был фатальным. Кардиальная смертность выявлена в группе 1 и составила 4,0% (p = 0,186). Суммарная частота кардиальных осложнений для 1 и 2 групп составила 10,0 и 2,4% (p = 0,214).
Заключение	Применение ВСУЗИ или ОКТ с одинаковой эффективностью позволяет улучшить исходы пациентов с «ложными» бифуркационными поражениями СЛКА. Послеоперационное измерение ФРК у данной группы пациентов позволяет своевременно выявить остаточную ишемию и изменить интраоперационную тактику, что повышает эффективность и безопасность ЧКВ.

Для корреспонденции: *Даниил Александрович Максимкин, danmed@bk.ru, адрес: ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198*

Corresponding author: *Daniil A. Maksimkin, danmed@bk.ru; address: 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198*

Ключевые слова Ствол левой коронарной артерии • «Ложные» бифуркационные стенозы • Внутрисосудистое ультразвуковое исследование • Оптическая когерентная томография • Фракционный резерв кровотока

Поступила в редакцию: *21.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.06.2025;* ***принята к печати:*** *26.07.2025*

THE EFFICACY OF INTRAVASCULAR IMAGING METHODS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH “FALSE” LEFT MAIN BIFURCATION LESIONS: 12-MONTH FOLLOW-UP RESULTS

S.K. Loginova, G.R. Dechev, Sh.Sh. Fatulloeva, O.O. Safonova, D.A. Maksimkin

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198

Highlights

• Despite the longstanding use of intravascular imaging methods, patients presenting with “false” bifurcation lesions of the left main coronary artery have traditionally been excluded from observational studies. The study presents results on the safety and efficacy outcomes of percutaneous coronary intervention guided by intravascular imaging in this patient cohort. Over a 12-month follow-up period, intravascular ultrasound and optical coherence tomography demonstrated comparable safety and efficacy profiles, while post-procedural fractional flow reserve measurement showed additional clinical utility.

Aim	To evaluate the efficacy and safety of percutaneous coronary interventions using intravascular methods in patients with “false” bifurcation lesions of the left main coronary artery.
Methods	The study enrolled 162 patients with angiographically confirmed “false” bifurcation lesions of the LMCA. Participants were randomized into two groups using the envelope method, based on the selected imaging technique. In Group 1 (n = 81), intravascular ultrasound (IVUS) was performed, while Group 2 (n = 81) underwent optical coherence tomography (OCT). Following imaging and per inclusion criteria, 128 patients were ultimately included in the analysis. Patients with a minimal lumen area (MLA) < 6 mm^2 in the distal LMCA underwent myocardial revascularization. In cases where MLA > 6 mm^2 and fractional flow reserve (FFR) > 0.8 (n = 36), revascularization was deferred, and medical therapy was recommended. Provisional stenting was performed in both groups, with subsequent FFR measurement in both the main and side branches, as well as stent assessment using IVUS or OCT. If FFR in a native branch was < 0.8, a second stent was deployed using either the “reverse-crush” or “reverse-Culotte” technique. If FFR was > 0.8, the procedure was considered complete.
Results	At 12-month follow-up, in-stent restenosis occurred in 2.0% and 4.8% of patients in Groups 1 and 2, respectively (p = 0.590). Restenosis in the side branch was observed in 6.0% and 4.8% of patients (p = 1.000). Target lesion revascularization was performed in 2.0% of Group 1 patients (p = 0.489). Myocardial infarction (MI) was recorded in 8.0% of patients in Group 1 (p = 0.122), with stent thrombosis at the target lesion site being the cause in 4.0% (p = 0.498), and 2.0% of these cases proving fatal. Other MIs were attributable to lesions in non-target coronary arteries. Cardiac mortality was exclusively observed in Group 1, at 4.0% (p = 0.186). The cumulative incidence of major adverse cardiac events (MACE) was higher in Group 1 compared to Group 2, at 10.0% and 2.4%, respectively (p = 0.214).
Conclusion	The use of IVUS or OCT demonstrates equivalent efficacy in optimizing clinical outcomes for patients with “false” bifurcation lesions of the LMCA. Postprocedural FFR measurement facilitates the timely detection of residual ischemia and enables dynamic intraoperative decision-making, significantly enhancing the safety and effectiveness of PCI.

Keywords Left main coronary artery • “False” bifurcation stenosis • Intravascular ultrasound • Optical coherence tomography • Fractional flow reserve

Received: *21.05.2025;* ***received in revised form:*** *10.06.2025;* ***accepted:*** *26.07.2025*

Список сокращений

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ИМ – инфаркт миокарда
МПП – минимальная площадь просвета
ОА – огибающая артерия
ОКТ – оптическая когерентная томография
ПНА – передняя нисходящая артерия
СЛКА – ствол левой коронарной артерии
ФРК – фракционный резерв кровотока
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Ежегодно в России отмечается стабильное увеличение числа эндоваскулярных вмешательств у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии (СЛКА) [1]. Несмотря на многочисленные исследования по изучению эффективности различных методологических подходов к эндоваскулярному лечению бифуркационных стенозов СЛКА, данный тип поражений коронарного русла по-прежнему относится к числу сложных, особенно в отношении функциональной оценки кровотока и высокого риска развития фатальных осложнений, как во время операции, так и в отдалённом периоде [2].

Все бифуркационные стенозы СЛКА разделяются по классификации A. Medina, на «истинные», когда поражается и основная, и боковая ветви бифуркации и «ложные», при которых поражена только одна из ветвей [3].

«Ложные» бифуркационные стенозы СЛКА являются наиболее «коварными», в связи с тем, что ангиографическая оценка не всегда позволяет достоверно определить точное анатомическое распространение бляшки в области бифуркации. Ошибки в интерпретации поражения часто усложняют хирургическое вмешательство, увеличивают его продолжительность и могут приводить к развитию осложнений.

Результаты одностентовой стратегии – провизионного-Т стентирования «ложных» бифрукационных стенозов СЛКА демонстрируют свое превосходство в сравнении с техникой стентирования под устье одной из ветвей бифуркации. Частота больших кардиальных осложнений составляет 10,1 и 21,0% соответственно (p = 0,20), повторная реваскуляризация целевого поражения достигает 5,6 и 21,0% соответственно (p = 0,04), а рестеноза – 5,6 и 18,4% соответственно (p = 0,09) [4].

В исследованиях, сравнивающих отдалённые результаты одно- и двухстентовой стратегии лечения данной группы пациентов, летальность составляет 5,9 и 10,4% соответственно (p = 0,16), инфаркта миокарда (ИМ) – 4 и 7,9% соответственно (p = 0,09), реваскуляризации целевого поражения – 13,4 и 18,3% соответственно (p = 0,14) [5, 6]. Учитывая приведенные данные, провизионное Т-стентирование СЛКА является стратегией выбора для пациентов с «ложными» бифуркационными стенозами.

В то же время известно, что «ложные» бифуркационные стенозы СЛКА чаще остальных подвержены возникновению рестеноза внутри стента и связанных с ним повторных вмешательств. Одним из факторов риска рестеноза является неоптимальный результат чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), обусловленный мальпозицией стента в области карины бифуркации, что связано с ее анатомическими особенностями [7, 8].

Повысить безопасность ЧКВ возможно с помощью внутрисосудистых методов исследования таких как: внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), оптическая когерентная томография (ОКТ) и измерение фракционного резерва кровотока (ФРК). Существуют данные, что ЧКВ под контролем внутрисосудистых методов исследования в сравнении с ЧКВ под ангиографическим контролем улучшают отдалённые результаты уменьшая частоту повторных вмешательств до 8,5%, ИМ на 1,9%, кардиальной летальности до 2,1%, суммарной частоты кардиальных осложнений на 12,9%. Кроме того, в 39,6% наблюдений внутрисосудистые методы способствовали изменению интраоперационной тактики ($p < 0,05$) [9–12].

Тем не менее, несмотря на достаточное количество публикаций, посвященных изучению эффективности указанных внутрисосудистых визуализирующих методов, в большинстве из них, пациенты с «ложными» бифуркациями СЛКА чаще исключались из исследования, так как их не рассматривали в числе бифуркационных стенозов, а приравнивали к устьевым поражениям и относили в общую когорту поражений коронарных артерий. Кроме того, у пациентов с «ложными» бифуркационными стенозами СЛКА не проводился сравнительный анализ чувствительности и эффективности различных внутрисосудистых методов, особенно с точки зрения влияния их на операционную тактику и исходы лечения, что представляется весьма актуальным и требует дополнительного изучения.

Материалы и методы

Первично в исследование были включены 162 пациента с «ложными» бифуркационными стенозами СЛКА, которые проходили обследование и лечение в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина» с 2019 по 2022 г.

Всем пациентам проводилось предоперационное обследование, включающее нагрузочные тесты для верификации ишемии миокарда, ультраз-

вуковое исследование брахицефальных артерий и артерий нижних конечностей, оценку показателей липидного, углеводного спектра, функции почек.

Согласно протоколу исследования были сформированы следующие критерии включения: доказанная ишемия миокарда с помощью нагрузочных тестов; «ложные» бифуркационные стенозы СЛКА по данным цифровой ангиографии по классификации A.Medina (1,0,0; 0,1,0; 1,1,0; 0,0,1) и на основе данных внутрисосудистых методов исследования; первичный характер поражения; SYNTAXscore у пациентов с многососудистым поражением не более 32; положительное решение «сердечной командой» о целесообразности выполнения эндоваскулярной операции.

Критерии исключения: хронические тотальные окклюзии передней нисходящей и огибающей артерии (ПНА или ОА); хронические тотальные окклюзии двух и более коронарных артерий; острый коронарный синдром; недостаточность кровообращения IV функционального класса (NYHA); низкая фракция выброса левого желудочка (≤ 35%); массивный кальциноз коронарных артерий; противопоказания или невозможность приема двойной антиагрегантной терапии.

Согласно представленным критериям, в исследование были включены 128 пациентов. Методом конвертов пациенты были рандомизированы в 2 группы, в зависимости от выбранного метода. В группе 1 (n = 50) – пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), а в группе 2 (n = 42) – оптическая когерентная томография (ОКТ). Пациентам с минимальной площадью просвета сосуда (МПП) в терминальном отделе СЛКА < 6 мм^2 была выполнена реваскуляризация миокарда, а при МПП > 6 мм^2 (n = 36) и ФРК > 0,8 – было принято решение отложить реваскуляризацию и рекомендовать медикаментозную терапию (рис. 1).

Пациентам обеих групп выполнялось провизионное стентирование стентами с лекарственным покрытием. После имплантации стента всем пациентам было проведено измерение ФРК в основной и боковой ветвях, а также визуализация имплантированного стента (ВСУЗИ или ОКТ). В случае выявления мальпозиции стента выполняли повторную дилатацию некомплаентным баллонным катетером соответствующего диаметра. Если показатель ФРК в нативной, нестентированной ветви был менее 0,8, пациентам имплантировали второй стент по методике «Revers-Crush» или «Revers-Cullote». Если показатель ФРК был более 0,8, результат операции считался удовлетворительным, и процедура завершалась. После ЧКВ всем пациентам был рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии в течение минимум 6 месяцев.

Пациенты были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, при этом следует отметить, что у всех пациентов отмечался отягощенный коморбидный фон. Клинико-демографические данные представлены в табл. 1.

Обе группы были сопоставимы по ангиографическим и морфологическим характеристикам поражения, что указывает на возможность их дальнейшего совместного изучения (табл. 2.).

В соответствии с планом исследования результаты были отслежены спустя 12 месяцев. При повторных визитах выполнялись лабораторные исследования, ЭКГ, коронарография под контролем внутрисосудистых методов исследования. Выбор метода внутрисосудистой визуализации осуществлялся согласно первичной рандомизации. При наличии ангиографических признаков рестеноза стента, а также стенозов *de novo,* решение о выполнении повторного вмешательства принималось на основе результатов ФРК.

Критерии оценки результатов: суммарная частота больших неблагоприятных сердечно – сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризация целевого поражения), тромбоз стента, рестеноз в устье боковой ветви.

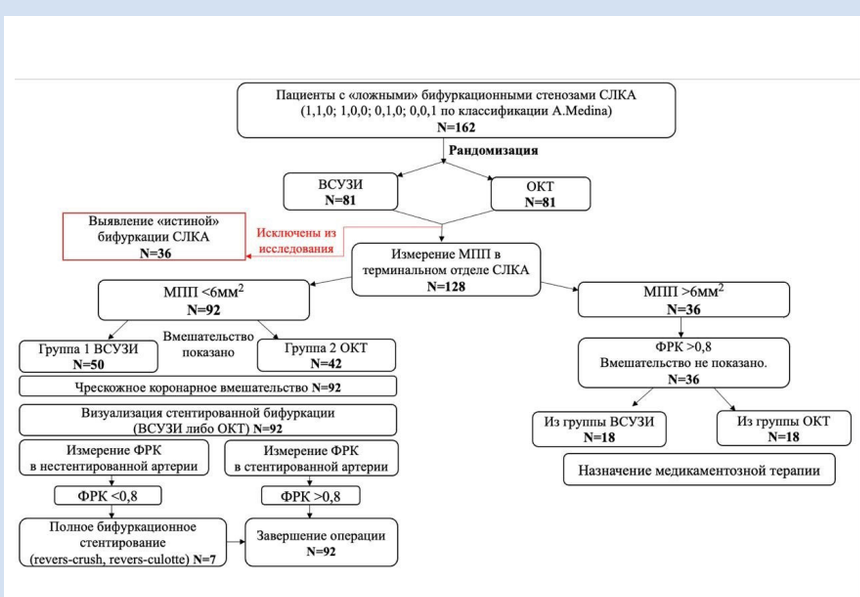


Рисунок 1. Дизайн исследования
Примечание: *ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; МПП – минимальная площадь просвета; ОКТ – оптическая когерентная томография; СЛКА – ствол левой коронарной артерии; ФРК – фракционный резерв кровотока.*
Figure 1. Study design
Note: *FFR – fractional flow reserve; IVUS – intravascular ultrasound; LMCA – left main coronary artery; MLA – minimal lumen area; OCT – optical coherence tomography.*

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели проверялась критериями Шапиро–Уилка (n < 50) или Колмогорова–Смирнова (n ≥ 50). При нормальном распределении данные описывались как M ± SD и 95% ДИ, при отклонении от нормального – Me и квартили (Q1–Q3). Категориальные данные приводились в абсолютных числах и процентах с 95% ДИ, рассчитанным по методу Клоппера–Пирсона. Для сравнения использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, хи-квадрат Пирсона (при ожидаемых значениях >10) или точный критерий Фишера (при ожидаемых значениях < 10). Отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ применялись для оценки эффекта; при нулевых значениях в ячейках таблицы сопряжённости использовалась поправка Холдейна–Энскомба. Для анализа выживаемости применяли метод Каплана–Мейера. Уровень статистической значимости задавался при p < 0,05.

Результаты

Реваскуляризация миокарда была отложена у 22,2% пациентов из группы ВСУЗИ и ОКТ, в равном соотношении (p > 0,951). Эти пациенты были исключены из дальнейшего анализа. Кроме того, после первичной визуализации области бифуркации СЛКА, из исследования были исключены еще 20,98% пациентов (p = 0,75), в связи с выявленным «истинным» бифуркационным стенозом по данным внутрисосудистых методов исследования, что еще раз подчеркивает недостаточную оценку поражения методом коронарографии.

Во время операции и в раннем послеоперационном периоде ни в одной группе не было выявлено больших сердечно–сосудистых осложнений. Успешная процедура провизионного-Т стентирования СЛКА была выполнена в 92,4% [ДИ 95% 86,4–96,5] наблюдений. В 7,6% [ДИ 95% 3,5–13,6] наблюдений измерение ФРК изменило первичную тактику, в ходе чего потребовался переход к двухстентовой стратегии стентирования, который составил для 1 и 2 групп 8% и 7,1% соответственно (p = 0,786).

Мальпозиция стента по данным внутрисосудистых методов исследования была выявлена у 16,0 и 19,0% пациентов соответственно 1 и 2 группе (p = 0,786), недораскрытие стента у 14,0 и 16,7% соответственно (p = 0,776), что потребовало выполнения дополнительной постдилатации баллонным

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of Patients

Показатель / Parameter	Группа / Group		p
	Группа 1 / Group 1, n = 50	Группа 2 / Group 2, n = 42	
Женщины, абс. / Women, abs. (%)	11 (22,0%)	9 (21,4%)	0,947
Мужчины, абс. / Men, abs. (%)	39 (78,0%)	33 (78,6%)	
Возраст / Age, Me [IQR]	59,00 [54,25; 66,75]	61,50 [52,25; 65,75]	0,709
ИМТ / BMI, Me [IQR]	28,65 [25,95; 31,65]	28,30 [26,95; 30,65]	0,966
Ожирение, абс. / Obesity, abs. (%)	18 (36,0%)	12 (28,6%)	0,449
Общий холестерин / Total cholesterol, M (SD)	5,18 (1,28)	5,36 (1,18)	0,485
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, abs. (%)	34 (68,0%)	32 (76,2%)	0,385
Курение, абс. / Smoking, abs. (%)	28 (56,0%)	27 (64,3%)	0,419
Наследственность, абс. / Heredity, abs. (%)	28 (56,0%)	22 (52,4%)	0,728
Количество зон ишемии / Number of ischemic zones, Me [IQR]	2,50 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	0,652
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [IQR]	53,21 [47,47; 57,70]	52,65 [49,02; 57,68]	0,808
ХСН в анамнезе, абс. / CHF history, abs. (%)	31 (62,0%)	22 (52,4%)	0,352
СД в анамнезе, абс. / DM history, abs. (%)	16 (32,0%)	17 (40,5%)	0,398
Гликозилированный гемоглобин, / Glycated hemoglobin, Me [IQR]	5,80 [5,33; 6,35]	5,60 [5,10; 6,05]	0,096
Нарушение ритма сердца / Arrhythmia, abs. (%)	29 (58,0%)	21 (50,0%)	0,443
Атеросклероз нижних конечностей, / Peripheral atherosclerosis, abs. (%)	22 (44,0%)	21 (50,0%)	0,272
Атеросклероз БЦА / BCA atherosclerosis, abs. (%)	25 (50,0%)	26 (61,9%)	0,252
ИМ в анамнезе / MI History, abs.(%)	17 (34,0%)	11 (26,2%)	0,417
АГ, абс. / AH, abs. (%)	50 (100,0%)	42 (100,0%)	–
Поражение почек, абс. / Kidney involvement, abs. (%)	14 (28,0%)	12 (28,6%)	0,952

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; БЦА – брахицефальные артерии; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *AH – arterial hypertension; BCA – brachiocephalic arteries; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; DM – diabetes mellitus; LVEF – left ventricle ejection fraction; MI – myocardial infarction.*

катетером. Краевая диссекция диагностирована у 10,0 и 4,8% пациентов соответственно (p = 0,448), при этом имплантация дополнительного стента потребовалась в 6,0% наблюдений (тип C) у пациентов из 1 группы (p = 0,178) (табл. 3)

Данные, представленные в табл. 3., свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между группами по частоте мальпозиции, недораскрытия стента и краевых диссекций. Ключевые параметры оптимальности выполненного вмешательства, определенные сразу после его выполнения, такие как: минимальная площадь под стентом (МПС), процент раскрытия стента от референса и резидуальный ФРК не демонстрируют высоких значений. При выявлении неоптимального результата выполнялась финальная постдилатация или имплантация дополнительного стента. Финальные показатели (МПС, степень раскрытия от референса и резидуальный ФРК), зафиксированные после устранения технических осложнений, свидетельствуют об оптимально выполненном вмешательстве, что подтверждает высокое качество имплантации стента в обеих группах в соответствии с современными критериями оптимизации стентирования.

Через 12 месяцев наблюдения рестеноз внутри стента был выявлен у 2,0 и 4,8% пациентов из 1 и 2 группы соответственно (p = 0,590), рестеноз в боковой (не стентированной ветви), не потребовавший повторного вмешательства – в 6,0 и 4,8% наблюдений соответственно (p = 1,000), реваскуляризация

Таблица 2. Ангиографические характеристики пациентов
Table 2. Angiographic characteristics of patients

Показатели / Parameter		Группа / Group		p
		Группа 1 / Group 1, n = 50	Группа 2 / Group 2, n = 42	
Ангиографическое поражение терминального отдела СЛКА, по данным визуализации абс. / Angiographic lesion of distal LMCA, based on imaging, abs. (%)		15 (30,0%)	14 (33,3%)	0,731
Ангиографическое поражение устья ПНА, по данным визуализации абс. / Angiographic lesion of LAD ostium, based on imaging, abs. (%)		33 (66,0%)	28 (66,7%)	0,946
Ангиографическое поражение устья ОА, по данным визуализации абс. / Angiographic lesion of LCx ostium, based on imaging, abs. (%)		13 (26,0%)	11 (26,2%)	0,983
По классификации A.Medina, абс. / According to A. Medina classification, abs. (%)	0:0:1	13 (26,0%)	11 (26,2%)	0,983
	0:1:0	22 (44,0%)	17 (40,5%)	0,733
	1:0:0	4 (8,0%)	3 (7,1%)	0,877
	1:1:0	11 (22,0%)	11 (26,2%)	0,638
Тип кровоснабжения, абс. / Type of blood supply, abs. (%)	Правый / Right	46 (92%)	41 (97,6%)	0,236
	Левый / Left	4 (8%)	1 (2,4%)	
Сопутствующее поражение ПКА, абс. / Associated RCA lesion, abs. (%)		15 (30,0%)	8 (19,04%)	0,226
Извитость, абс. / Tortuosity, abs. (%)		11 (22,0%)	10 (23,8%)	0,836
Протяженность (мм) абс. / Lesion length (mm) abs. (%)		23 (46%)	19 (45,2%)	0,941
Кальциноз, абс. / Calcification, abs. (%)		26 (52%)	24 (57,14%)	0,621
Угол бифуркации менее 90, абс. / Bifurcation angle less than 90°, abs. (%)		24 (48%)	16 (38%)	0,339
АСБ СЛКА более 50%, абс. / LMCA stenosis > 50%, abs. (%)	< 50%	9 (21,9%)	6 (14,3%)	0,630
	> 50%	41 (78,1%)	36 (85,7%)	
Среднее значение SYNTAX I, / Mean SYNTAX I score, M (SD)		12,04 (3,61)	11,96 (3,58)	0,097
Среднее значение SYNTAX II PCI/ Mean SYNTAX II PCI score, M (SD)		25,18 (3,73)	23,68 (3,62)	
Протяженность поражения по данным визуализации / Lesion length by imaging, Me [IQR]		23,00 [14,00; 27,00]	21,00 [12,00; 28,00]	0,462
% стеноза по данным визуализации / % stenosis by imaging, M (SD)		73,09 (7,60)	71,85 (8,79)	0,475
Минимальная площадь просвета СЛКА мм^2 / Minimal lumen area of LMCA (mm^2), Me [IQR]		5,72 [4,71; 13,90]	4,96 [4,68; 13,10]	0,310
Минимальная площадь просвета ПНА мм^2 / Minimal lumen area of LAD (mm^2), Me [IQR]		4,10 [4,60; 12,53]	4,58 [4,59; 11,74]	0,525
Минимальная площадь просвета ОА мм^2/ Minimal lumen area of LCx (mm^2), Me [IQR]		3,25 [3,91; 11,70]	3,95 [3,89; 11,95]	0,156

Примечание: *АСБ – атеросклеротическое поражение; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передненисходящая артерия; СЛКА – ствол левой коронарной артерии; SYNTAX – Система оценки сложности коронарных поражений.*
Note: *LAD – left anterior descending artery; LCx – left circumflex artery; LMCA – left main coronary artery; RCA – right coronary artery; SYNTAX – Scoring system for coronary lesion complexity.*

целевого сосуда была выполнена у 6,0 и 2,4% пациентов соответственно (p = 0,498). Реваскуляризация целевого поражения выполнялась 1 пациенту из группы 1, что составило 2,0% (p = 0,489).

ИМ был выявлен у 8,0% пациентов 1 группы (p = 0,122), причиной которого у 4% пациентов стал тромбоза стента в зоне целевого поражения (p = 0,498), при этом у 1 пациента (2,0%), ИМ был фатальным. Остальные случаи ИМ (4%), не были ассоциированы с поражением СЛКА и возникли по причине поражения других коронарных артерий. Следует отметить, что кардиальная смертность наблюдалась только в группе 1, частота которой составила 4,0% (p = 0,186).

Суммарная частота кардиальных осложнений за весь период наблюдения была выше в 1 группе, по сравнению с группой 2 и составила 10,0 и 2,4% соответственно, тем не менее, данные показатели достоверно не различались (p = 0,214). В первой группе подсчет общей частоты кардиальных осложнений шел по наиболее тяжелому из них, в итоговые 5 случаев вошло: 2 кардиальные смерти, 1 тромбоз стента и 2 случая повторной реваскуляризации целевого поражения.

Клинико-ангиографические результаты ЧКВ спустя 12 месяцев представлены в табл. 4.

Была проанализирована связь между различными параметрами и исходами у пациентов после стентирования. Рестеноз внутри стента ассоциирован с высоким уровнем глюкозы натощак, чувствительностью и специфичностью 84,6% [95% ДИ: 69,5–93,9%] и 95,9% [95% ДИ: 86,0–99,5%]. ИМ ассоциирован с пожилым возрастом, чувствительность и специфичность 90,0% [95% ДИ: 68,3–98,8%]. Реваскуляризация целевого сосуда, и большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, связанные с недораскрытием стента, чувствительность и специфичность 94,4% [95% ДИ: 83,5–98,6%] для реваскуляризации и 98,6% [95% ДИ: 92,7–99,9%] для кардиальных осложнений.

После выполнения вмешательства, для оценки остаточной ишемии в основной (стентированной) ветви всем пациентам было выполнено измерение ФРК. Анализ зависимости частоты неблагоприятных исходов от значений ФРК в стентированной артерии проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Установлены статисти-

Таблица 3. Оценка качества имплантации стентов: технические осложнения и гемодинамические параметры
Table 3. Evaluation of stent implantation quality: technical complications and hemodynamic parameters

Показатель / Parameter		Группа 1 / Group 1, n = 50	Группа 2 / Group 2, n = 42	p
Мальпозиция стента, абс. / Stent malapposition, abs. (%)		8 (16,0%)	8 (19,0%)	0,786
Недораскрытие стента, абс. / Stent underexpansion, abs. (%)		7 (14,0%)	7 (16,7%)	0,776
Краевая диссекция, абс. / Edge dissection, abs. (%)		5 (10,0%)	2 (4,8%)	0,448
Тип диссекции, абс. / Type of dissection, abs. (%)	Тип A / Type A	0	2 (4,8%)	0,178
	Тип B / Type B	1 (2,0%)	1 (2,4%)	
	Тип C / Type C	3 (6,0%)	0	
МПС (мм²) / MSA (mm²) Me [IQR]	СЛКА / LMCA	15,39 [9,11–18,21]	15,61 [10,35–17,38]	0,148
	ПНА / LAD	9,24 [7,38; 10,47]	9,07 [7,97; 10,01]	0,179
	ОА / LCx	7,51 [6,34; 9,67]	7,39 [5,97; 9,11]	0,135
% раскрытия от референса / % stent expansion from reference Me [IQR]	СЛКА / LMCA	89,51% [88,03%; 94,17%]	89,72% [88,95%; 95,44%]	0,743
	ПНА / LAD	88,14% [84,49%; 93,78%]	87,83% [83,12%; 94,65%]	0,543
	ОА / LCx	88,42% [78,56%; 91,79%]	87,61% [78,74%; 93,21%]	0,246
Резидуальный ФРК / Residual FFR Me [IQR]	ПНА / LAD	0,91 [0,87; 0,93]	0,90 [0,86; 0,92]	0,701
	ОА / LCx	0,89 [0,84; 0,92]	0,89 [0,83; 0,91]	0,824
Финальная МПС (мм²) / Final MSA (mm²) Me [IQR]	СЛКА / LMCA	15,39 [13,11; 22,21]	15,61 [13,07;21,39]	0,148
	ПНА / LAD	13,79 [9,45;15,47]	13,07 [9,63;16,01]	0,179
	ОА / LCx	9,98 [8,73; 13,31]	9,76 [9,02;13,84]	0,135
Финальный % раскрытия от референса / Final % stent expansion from reference Me [IQR]	СЛКА / LMCA	96,57% [91,14%; 97,28%]	96,72% [92,45%; 98,88%]	0,927
	ПНА / LAD	95,61% [90,49%; 97,63%]	94,89% [91,12%; 96,73%]	0,414
	ОА / LCx	92,89% [91,56%; 94,37%]	93,89% [91,76%; 95,29%]	0,187
Финальный резидуальный ФРК / Final residual FFR Me [IQR]	ПНА / LAD	0,94 [0,90; 0,95]	0,94 [0,90; 0,96]	0,811
	ОА / LCx	0,92 [0,89; 0,93]	0,93 [0,89; 0,94]	0,412

Примечание: *МПС – минимальная площадь под стентом; ОА – огибающая артерия; ПНА – передненисходящая артерия; СЛКА – ствол левой коронарной артерии; ФРК – фракционный резерв кровотока.*
Note: *FFR – fractional flow reserve; LAD – left anterior descending artery; LCx – left circumflex artery; LMCA – left main coronary artery; MSA – minimal stent area.*

чески значимые различия ($p < 0,05$) для показателей ФРК < 0,91 в ОА и риска кардиальных осложнений, инфаркта миокарда (ИМ) и кардиальной летальности.

При ФРК < 0,91 после ЧКВ в ОА наблюдалась тенденция к повышенному риску кардиальных осложнений (ОР = 2,542 [95% ДИ: 0,788–8,194]), летального исхода (ОР = 1,762 [95% ДИ: 0,171–18,184]), ИМ (ОР = 1,538 [95% ДИ: 0,287–8,249]) и тромбоза стента (ОР = 2,679 [95% ДИ: 0,227–31,583]). Однако широкие доверительные интервалы указывают на высокую степень неопределенности этих оценок, что требует дальнейшего исследования в более крупных выборках.

При анализе зависимости исходов от значений ФРК после ЧКВ в ПНА выявлены значимые различия ($p < 0,001$) для кардиальных осложнений и ИМ. При ФРК < 0,89 частота кардиальных осложнений была выше (ОР = 7,673 [95% ДИ: 2,666–22,083]), а риск ИМ имел тенденцию к увеличению (ОР = 1,229 [95% ДИ: 0,284–5,319]). Вероятность тромбоза стента (ОР = 0,248 [95% ДИ: 0,013–4,777]) и летального исхода (ОР = 0,325 [95% ДИ: 0,016–6,501]) при низком ФРК в ПНА, напротив, снижалась, однако широкие доверительные интервалы не позволяют сделать однозначные выводы.

Поскольку все вмешательства выполнялись под контролем внутрисосудистой визуализации, была оценена динамика изменения МПП. При анализе динамики показателя МПП в СЛКА по методу U–критерий Манна–Уитни в основной ветви и боковой ветви в течение 12 месяцев нам не удалось выявить значимых различий. Результаты анализа представлены в табл. 5.

На рис. 2 кривая выживаемости свободная от сердечно-сосудистых осложнений в группе 2 несколько выше, чем в группе 1, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, между группами наблюдается сопоставимая частота клинических событий в течение первого года после вмешательства.

Обсуждение

Выполнение ЧКВ при «ложных» бифуркационных поражениях СЛКА является сложной задачей и сопряжено с развитием осложнений в послеоперационном отдалённом периоде. Наиболее частой

Таблица 4. Клинико-ангиографические результаты ЧКВ спустя 12 месяцев
Table 4. Clinical and angiographic outcomes of pci after 12 months

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group, 1 n = 50	Группа 2 / Group 2, n = 42	p
Рестеноз в основной ветви / Restenosis in the main branch	1 (2,0%)	2 (4,8%)	0,590
Значение ФРК < 0,8 в основной ветви / FFR < 0.8 in the main branch	1 (2,0%)	1 (2,4%)	0,901
Рестеноз в боковой ветви / Restenosis in the side branch	3 (6,0%)	5 (4,8%)	0,461
Значение ФРК < 0,8 в боковой ветви / FFR < 0.8 in the side branch	0	0	–
Реваскуляризация целевого сосуда / Target vessel revascularization	3 (6,0%)	1 (2,4%)	0,498
Реваскуляризация целевого поражения / Target lesion revascularization	1 (2,0%)	0	0,489
Тромбоз стента / Stent thrombosis	2 (4,0%)	0	0,498
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	4 (8,0%)	0	0,122
Кардиальная летальность / Cardiac mortality	2 (4,0%)	0	0,498
Общая частота кардиальных осложнений / Overall rate of major adverse cardiac events	5 (10,0%)	1 (2,4%)	0,214

Примечание: *ФРК – фракционный резерв кровотока.*
Note: *FFR – fractional flow reserve.*

Таблица 5. Анализ динамики минимальной площади просвета
Table 5. Analysis of minimal lumen area dynamics

	Группа 1 / Group 1, n = 50			Группа 2 / Group 2, n = 42			p
	После операции / Post-operation Me	12 месяцев / 12 months Me	Q1–Q3	После операции / Post-operation, Me	12 месяцев / 12 months, Me	Q1–Q3	
МПП терминального отдела СЛКА / MLA distal LMCA, mm^2	16,01	15,7	14,25–16,09	15,98	15,3	14,15–16,81	0,880
Устье ПНА / LAD ostium, mm^2	14,91	14,78	13,38–15,89	14,89	14,72	13,77–15,87	0,122
Устье ОА / LCx ostium, mm^2	12,1	11,86	11,54–13,88	11,98	11,06	11,02–14,29	0,873

Примечание: *МПП – минимальная площадь просвета; ОА – огибающая артерия; ПНА – передненисходящая артерия; СЛКА – ствол левой коронарной артерии.*
Note: *LAD – left anterior descending artery; LCx – left circumflex artery; LMCA – left main coronary artery; MLA – minimal lumen area.*

причиной развития неблагоприятных событий является рестеноз устья боковой ветви.

Методика провизионного стентирования демонстрирует свои преимущества в сравнении с двухстентивой стратегией, за счёт меньшей металлизации карины и устья боковой ветви, что обеспечивает более физиологичный поток крови в артерии [13, 14].

Долгое время, для «ложных» бифуркационных поражений стентирование под устье считалось стратегией выбора, при этом, по данным Rigatelli G и совт., провизионное стентирование даёт более благоприятные показатели рестеноза и реваскуляризации целевого поражения, однако поражения типа 0,0,1 по A.Medina исключались из данного исследования [15]. В работе Cozzi O и соавт., реваскуляризация устья ОА, демонстрирует высокий уровень реваскуляризации целевого поражения вне зависимости от методики стентирования, что подчеркивает особую значимость этой области [16].

В своем исследовании мы, руководствуясь рекомендациями консенсуса Европейского бифуркационного клуба, использовали провизионную стратегию стентирования [17]. Полученные нами данные подтвердили безопасность провизионного стентирования под контролем ВСУЗИ и ОКТ, позволяющих детально оценить область бифуркации и снизить риск оперативных ошибок.

Несмотря на длительный опыт использования внутрисосудистых визуализирующих методик, ответа на вопрос о том, какой метод визуализации обладает большими преимуществами при оценке «ложных» бифрукационных стенозов СЛКА – нет. Современные исследования демонстрируют сопоставимые отдалённые результаты для ВСУЗИ и ОКТ, а также превосходство обоих методик над ангиографическим контролем, что позволяет рассматривать их как равноценные методы для оптимизации эндоваскулярных вмешательств [18, 19].

Несмотря на сопоставимые исходы, ОКТ, согласно исследованиям, имеет некоторое преимущество.

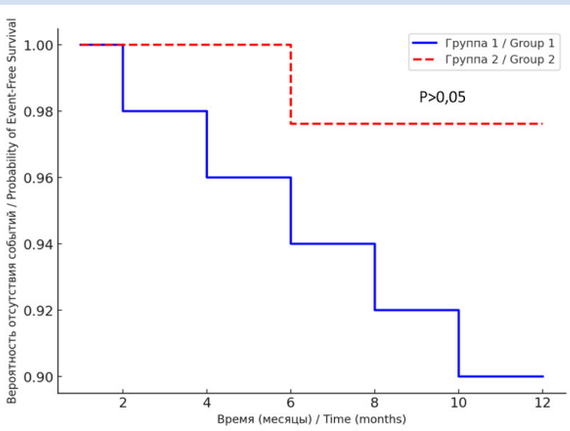


Рисунок 2. Выживаемость свободная от сердечно-сосудистых осложнений
Figure 2. Event-free survival from cardiovascular complications

Так, например, в работе Chamié D и соавт. демонстрируется преимущество ОКТ в оптимизации стентирования, за счёт большей минимальной площади стента в сравнении с ВСУЗИ ($p < 0,05$). Однако различия в клинических исходах между методиками были не значимыми, что еще раз подтверждает их сопоставимость в практическом применении [19].

Большинство крупных исследований, как мы уже говорили ранее, исключало из анализа пациентов поражениями СЛКА. При этом даже небольшие исследования, включавшие только атеросклеротическое поражение СЛКА такие, например, как OCTIVUS также демонстрируют сопоставимые результаты для обеих методик по первичным конечным точкам. Тем не менее, было выявлено, что число процедурных осложнений во время ЧКВ под контролем ВСУЗИ было ниже и составило 1,7%, чем, под контролем ОКТ – 3,4% ($p = 0,03$) [20]. Данное исследование не подразумевало разделение пациентов по классификации A. Medina, в связи с чем, делать выводы об использовании методик ВСВ у пациентов с «ложными» бифуркациями СЛКА невозможно.

В нашем исследовании частота мальпозиции была схожей в обеих группах и составила 16 и 19% соответственно группе ВСУЗИ и ОКТ, недораскрытие стента – 14 и 16,7% соответственно, ($p = 0,949$). Кроме того, считается, что ОКТ более чувствителен к выявлению краевой диссекции, однако по нашим данным ВСУЗИ не уступало данной методике, и также не показало достоверных различий среди пациентов 1 и 2 группы и составил 10,0 и 4,8% соответственно ($p = 0,448$).

Относительно конечных точек, в нашем исследовании мы отметили тенденцию худших результатов у пациентов ВСУЗИ в сравнении с ОКТ, однако данные были статистически незначимы. Тромбоз стента, ИМ и частота повторной реваскуляризации целевого поражения, чаще выявлялись в группе ВСУЗИ. В то время, как рестеноз в основной ветви чаще встречался в группе ОКТ (4,8 против 2% для ВСУЗИ), однако различие было статистически незначимо ($p > 0,05$), при этом частота повторной реваскуляризации целевого поражения была реже в группе ОКТ (2,4 против 6% в ВСУЗИ), что может свидетельствовать о лучшем качестве выполнения первичного ЧКВ под контролем ОКТ.

Лучшие результаты группы ОКТ как в нашем, так и в представленных исследованиях обусловлены большей разрешающей способностью методики, а также более качественной детализацией изображения. Однако, говоря о преимуществах ОКТ, важно помнить о том, что при большом диаметре артерии могут возникать сложности с очисткой просвета сосуда от клеток крови, для получения качественного изображения наиболее простым методом в такой ситуации будет ВСУЗИ.

Полученные нами данные демонстрируют, что отдалённые результаты у пациентов с «ложными»

поражениями СЛКА оперированных под контролем ВСУЗИ сопоставимы с исходами пациентов, оперированных под контролем ОКТ в пределах 12 месяцев наблюдение, что согласуется с большинством ранее опубликованных исследований, где оценка результатов также не превышала 12 месяцев. Тем не менее, для выявления потенциальных различий между методиками и более обоснованного выбора в пользу одной из них в перспективе важно расширить временные рамки наблюдения до 5 и более лет. На сегодняшний день в литературе таких исследований не представлено, в связи с чем однозначных выводов относительно превосходства того или иного метода на столь отдалённом этапе сделать пока невозможно. Также, следует отметить, что одним из ключевых лимитирующих факторов в рамках проведённого исследования являлось относительно небольшое число пациентов. Подобное ограничение может снижать репрезентативность полученных данных, затрудняя экстраполяцию результатов на клиническую практику. В связи с этим целесообразно проведение дальнейших исследований с увеличением выборки, для получения более достоверных выводов.

Не менее важную роль в оценке результатов стентирования бифуркационных поражения СЛКА наравне с внутрисосудистыми визуализирующими методами играет определение физиологических индексов. Измерение ФРК позволяет определить компрометацию боковой ветви, избежать имплантации второго стента и достигнуть оптимального физиологического результата в стентированной ветви, которого невозможно добиться с помощью контроля вмешательства по данным ангиографии даже с применением визуализирующих методик.

Измерение ФРК в стентированной артерии после ЧКВ объясняется стремлением выявить наличие остаточной ишемии. В исследовании TARGET-FFR подчёркивается связь более низких значений ФРК < 0,9 после стентирования с ухудшением отдалённого прогноза, однако выборка пациентов с поражениями СЛКА весьма ограниченна [21]. Более того, у ряда авторов также накоплены свидетельства о том, что низкий уровень ФРК после ЧКВ ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами [22, 23], подтверждая значимость рутинной функциональной оценки, особенно при столь сложных вмешательствах, как стентирование бифуркации СЛКА. По всей видимости, ФРК способен выполнять роль «дополнительного фильтра», позволяющего выявить недораскрытие стента или компрометацию боковой ветви, что может приводить к формированию стойкой или рецидивирующей ишемии. В данном контексте ФРК рассматривается наравне с методами ВСВ для оптимизации конечного результата: ориентируясь на значения индекса, хирург может принять решение о выполнении постдилатации либо о имплантации дополнительного стента.

Результаты нашего исследования согласуются с рядом более масштабных работ, и подтверждают, что достижение ФРК после стентирования выше определённых пороговых значений ассоциировано с более благоприятными клиническими исходами. В частности, при поражении передней нисходящей артерии (ПНА) уровень ФРК более 0,87, а при поражении огибающей артерии (ОА) – свыше 0,91 коррелировал с меньшим числом крупных сердечно-сосудистых событий и инфарктов миокарда. Сходные тенденции прослеживались и в мета-анализе, выполненном группой Carlos Collet: по его данным, если ФРК после ЧКВ в ПНА, опускался ниже 0,89 это предсказывало ухудшение исходов, для ОА критичным было значение менее 0,93 [22].

Однако интерпретация этих результатов требует учёта неоднозначных данных других исследований. Так, например, в исследовании FFR REACT у пациентов с исходно низким показателем ФРК, после доведения значения выше 0,9 клинические результаты в течение первого года не показали существенного улучшения. Эти противоречия подчёркивают сложность влияния остаточной гемодинамики на долгосрочный прогноз и указывают на необходимость дальнейшего анализа различных анатомических характеристик, особенностей стентирования и клинических профилей пациентов [24].

Следует отдельно отметить значимость измерения ФРК в конце ЧКВ у пациентов с «ложными» бифуркационными стенозами СЛКА. Так, при ФРК < 0,91 в ОА наблюдалась тенденция к повышенному риску кардиальной смертности, кардиальных осложнений, ИМ и тромбоза стента ($p < 0,05$). Однако широкие доверительные интервалы указывают на значительную неопределённость оценок риска, что требует дальнейшего изучения на более крупных выборках. Несмотря на статистически значимые различия, полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, так как малое число наблюдений может искажать реальную клиническую значимость выявленных ассоциаций.

Аналогично, низкие значения ФРК (< 0,89) в ПНА были связаны с увеличением частоты кардиальных осложнений (ОР = 7,673 [95% ДИ: 2,666–22,083]), что подчёркивает важность оптимального раскрытия стента и исключения остаточного стеноза в основной (стентированной) ветви. В то же время, при ФРК < 0,89 не было выявлено достоверной связи со снижением риска летального исхода или тромбоза стента, что свидетельствует о вариабельности влияния ФРК на разные клинические исходы.

Данные результаты подчёркивают, что на клиническую картину влияет широкий спектр факторов, включая морфологию и протяжённость атеросклеротической бляшки, общее состояние пациента и сопутствующие заболевания. Тем не менее, суммарные наблюдения говорят в пользу того, что комплексная

оценка ФРК после вмешательства, в дополнение к стандартной ангиографии, может быть полезной для выявления потенциальных зон остаточной ишемии и оценки адекватности стентирования. Однако для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования с более репрезентативными выборками.

Таким образом, несмотря на определённые противоречия, можно утверждать, что измерение ФРК после ЧКВ в стентированной артерии является ценной опцией, позволяющей более тонко оценивать качество стентирования и при необходимости оперативно оптимизировать результат.

На современном этапе развития рентгенэндоваскулярной хирургии очевидным становится тот факт, что функциональная оценка коронарного кровотока и внутрисосудистые визуализирующие методы (ВСУЗИ, ОКТ) не являются взаимоисключающими подходами, а скорее дополняют друг друга, позволяя достичь более комплексного понимания морфологии атеросклеротической бляшки и её физиологического влияния на кровоснабжение миокарда.

Заключение

Таким образом, применение методов внутрисосудистых визуализирующих методик, таких как ВСУЗИ или ОКТ с одинаковой эффективностью позволяет улучшить исходы пациентов с «ложными» бифуркационными поражениями СЛКА, что свидетельствует о возможности безопасно использовать обе методики в рутинной клинической практике. Послеоперационное измерение ФРК у данной группы пациентов позволяет своевременно выявить остаточную ишемию и изменить интраоперационную тактику, что способствует повышению эффективности и безопасности ЧКВ у таких пациентов.

Конфликт интересов

С.К. Логинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.Р. Дечев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ш.Ш. Фатуллоева заявляет об отсутствии конфликта интересов, О.О. Сафонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Максимкин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Логинова Светлана Константиновна, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-3808-683X

Дечев Гумер Русланович, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-7668-2033

Фатуллоева Шоиста Шавкатовна, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1061-0449

Сафонова Ольга Олеговна, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1592-7661

Максимкин Даниил Александрович, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3593-436X

Author Information Form

Loginova Svetlana K., Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-3808-683X

Dechev Gumer R., Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-7668-2033

Fatulloeva Shoista Sh., Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1061-0449

Safonova Olga O., Assistant of the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1592-7661

Maksimkin Daniil A., PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3593-436X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Кавтеладзе З.А., Скрыпник Д.В., Тарасов Р.С. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2023 год. Эндоваскулярная хирургия. 2024; 11(Специальный выпуск): S5–S300. DOI:10.24183/2409-4080-2024-11S-S5-S300

2. Pellegrini D, Ielasi A, Tespili M, Guagliumi G, De Luca G. Percutaneous treatment of left main disease: a review of current status. J Clin Med. 2023;12(15):4972. PMID: 37568374. PMCID: PMC10419939. doi:10.3390/jcm12154972.

3. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. Rev Esp Cardiol. 2006;59(2):183. (In Spanish). PMID: 16540043.

4. Rigatelli G, Zuin M, Baracca E, et al. Long-term clinical outcomes of isolated ostial left anterior descending disease treatment: ostial stenting versus left main cross-over stenting. Cardiovasc Revasc Med. 2019;20(12):1058–1062. doi:10.1016/j.carrev.2019.01.030.

5. Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. J Am Coll Cardiol. 2013;62(1):30–34. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.015.

6. Alasmari A, Iskandar M, Daoulah A, et al. One versus two stents strategies for unprotected left main intervention: Gulf Left Main Registry. Angiology. 2023;74(8):754–764. doi:10.1177/00033197221121004.

7. Mintz GS, Lefèvre T, Lassen JF, et al. Intravascular ultrasound in the evaluation and treatment of left main coronary artery disease: a consensus statement from the European Bifurcation Club. EuroIntervention. 2018;14(4):e467–e474. PMID: 29688182. doi:10.4244/EIJ-D-18-00194.

8. Espejo-Paeres C, Vedia O, Wang L, et al. Propensity-matched analysis of long-term clinical results after ostial circumflex revascularisation. Heart. 2023;109(17):1302–1309. doi:10.1136/heartjnl-2022-322204.

9. Cortese B, de la Torre Hernandez JM, Lanocha M, et al. Optical coherence tomography, intravascular ultrasound or angiography guidance for distal left main coronary stenting: the ROCK cohort II study. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(3):664–673. PMID: 34582631. doi:10.1002/ccd.29959.

10. Holm NR, Andreasen LN, Neghabat O, et al; OCTOBER Trial Group. OCT or angiography guidance for PCI in complex bifurcation lesions. N Engl J Med. 2023;389(16):1477–1487. PMID: 37634149. doi:10.1056/NEJMoa2307770.

11. Lee JM, Choi KH, Song YB, et al; RENOVATE-COMPLEX-PCI Investigators. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. N Engl J Med. 2023;388(18):1668–1679. doi:10.1056/NEJMoa2216607.

12. Yamamoto K, Shiomi H, Morimoto T, et al; OPTIVUS-Complex PCI Investigators. Target lesion revascularization after intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv. 2023;16(5):e012922. PMID: 37192307. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.012922.

13. Chen X, Li X, Zhang JJ, et al. 3-Year outcomes of the DKCRUSH-V trial comparing DK crush with provisional stenting for left main bifurcation lesions. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(19):1927–1937. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.056.

14. Hildick-Smith D, Egred M, Banning A, et al. The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study: a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN). Eur Heart J. 2021;42(37):3829–3839. doi:10.1093/eurheartj/ehab283.

15. Rigatelli G, Zuin M, Baracca E, et al. Long-term clinical outcomes of isolated ostial left anterior descending disease treatment: ostial stenting versus left main cross-over stenting. Cardiovasc Revasc Med. 2019;20(12):1058–1062. doi:10.1016/j.carrev.2019.01.030.

16. Cozzi O, Maurina M, Cacia M, et al. Clinical and procedural outcomes of percutaneous coronary intervention for *de novo* lesions involving the ostial left circumflex coronary artery. Catheter Cardiovasc Interv. 2023;102(6):1048–1056. doi:10.1002/ccd.30903.

17. Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary lesions: the 15th consensus document from the European Bifurcation Club. EuroIntervention. 2021;16(16):1307–1317. doi:10.4244/EIJ-D-20-00169.

18. Vats V, Elahi A, Hidri S, et al. Optical coherence tomography-guided vs. intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1395606. doi:10.3389/fcvm.2024.1395606.

19. Chamié D, Costa JR Jr, Damiani LP, et al. Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound and angiography to guide percutaneous coronary interventions: The iSIGHT randomized trial. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(3):e009452. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009452.

20. Kang DY, Ahn JM, Yun SC, et al; OCTIVUS Investigators. Guiding intervention for complex coronary lesions by optical coherence tomography or intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):401–413. PMID: 37879490. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.017.

21. Collison D, Didagelos M, Aetesam-Ur-Rahman M, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). Eur Heart J. 2021;42(45):4656–4668. PMID: 34279606. PMCID: PMC8634564. doi:10.1093/eurheartj/ehab449.

22. Collet C, Johnson NP, Mizukami T, et al. Impact of post-

PCI FFR stratified by coronary artery. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(19):2396–2408. PMID: 37821185. doi:10.1016/j.jcin.2023.08.018.

23. Griffioen AM, van den Oord SCH, Teerenstra S, et al. Clinical relevance of impaired physiological assessment after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(6):100448. PMID: 39132337. PMCID: PMC11307483. doi:10.1016/j.jscai.2022.100448.

24. Neleman T, van Zandvoort LJC, Tovar Forero MN, et al. FFR-Guided PCI Optimization Directed by High-Definition IVUS Versus Standard of Care: The FFR REACT Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(16):1595-1607. doi:10.1016/j.jcin.2022.06.018

REFERENCES

1. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Kavteladze Z.A., Skrypnik D.V., Tarasov R.S. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2023). Russian Journal of Endovascular Surgery. 2024; 11 (Special Issue): S5–S300 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2024-11S-S5-S300

2. Pellegrini D, Ielasi A, Tespili M, Guagliumi G, De Luca G. Percutaneous treatment of left main disease: a review of current status. J Clin Med. 2023;12(15):4972. PMID: 37568374. PMCID: PMC10419939. doi:10.3390/jcm12154972.

3. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. Rev Esp Cardiol. 2006;59(2):183. (In Spanish). PMID: 16540043.

4. Rigatelli G, Zuin M, Baracca E, et al. Long-term clinical outcomes of isolated ostial left anterior descending disease treatment: ostial stenting versus left main cross-over stenting. Cardiovasc Revasc Med. 2019;20(12):1058–1062. doi:10.1016/j.carrev.2019.01.030.

5. Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. J Am Coll Cardiol. 2013;62(1):30–34. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.015.

6. Alasmari A, Iskandar M, Daoulah A, et al. One versus two stents strategies for unprotected left main intervention: Gulf Left Main Registry. Angiology. 2023;74(8):754–764. doi:10.1177/00033197221121004.

7. Mintz GS, Lefèvre T, Lassen JF, et al. Intravascular ultrasound in the evaluation and treatment of left main coronary artery disease: a consensus statement from the European Bifurcation Club. EuroIntervention. 2018;14(4):e467–e474. PMID: 29688182. doi:10.4244/EIJ-D-18-00194.

8. Espejo-Paeres C, Vedia O, Wang L, et al. Propensity-matched analysis of long-term clinical results after ostial circumflex revascularisation. Heart. 2023;109(17):1302–1309. doi:10.1136/heartjnl-2022-322204.

9. Cortese B, de la Torre Hernandez JM, Lanocha M, et al. Optical coherence tomography, intravascular ultrasound or angiography guidance for distal left main coronary stenting: the ROCK cohort II study. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(3):664–673. PMID: 34582631. doi:10.1002/ccd.29959.

10. Holm NR, Andreasen LN, Neghabat O, et al; OCTOBER Trial Group. OCT or angiography guidance for PCI in complex bifurcation lesions. N Engl J Med. 2023;389(16):1477–1487. PMID: 37634149. doi:10.1056/NEJMoa2307770.

11. Lee JM, Choi KH, Song YB, et al; RENOVATE-COMPLEX-PCI Investigators. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. N Engl J Med. 2023;388(18):1668–1679. doi:10.1056/NEJMoa2216607.

12. Yamamoto K, Shiomi H, Morimoto T, et al; OPTIVUS-Complex PCI Investigators. Target lesion revascularization after intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv. 2023;16(5):e012922. PMID: 37192307. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.012922.

13. Chen X, Li X, Zhang JJ, et al. 3-Year outcomes of the DKCRUSH-V trial comparing DK crush with provisional stenting for left main bifurcation lesions. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(19):1927–1937. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.056.

14. Hildick-Smith D, Egred M, Banning A, et al. The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study: a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN). Eur Heart J. 2021;42(37):3829–3839. doi:10.1093/eurheartj/ehab283.

15. Rigatelli G, Zuin M, Baracca E, et al. Long-term clinical outcomes of isolated ostial left anterior descending disease treatment: ostial stenting versus left main cross-over stenting. Cardiovasc Revasc Med. 2019;20(12):1058–1062. doi:10.1016/j.carrev.2019.01.030.

16. Cozzi O, Maurina M, Cacia M, et al. Clinical and procedural outcomes of percutaneous coronary intervention for *de novo* lesions involving the ostial left circumflex coronary artery. Catheter Cardiovasc Interv. 2023;102(6):1048–1056. doi:10.1002/ccd.30903.

17. Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary lesions: the 15th consensus document from the European Bifurcation Club. EuroIntervention. 2021;16(16):1307–1317. doi:10.4244/EIJ-D-20-00169.

18. Vats V, Elahi A, Hidri S, et al. Optical coherence tomography-guided vs. intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1395606. doi:10.3389/fcvm.2024.1395606.

19. Chamié D, Costa JR, Damiani LP, et al. Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound and angiography to guide percutaneous coronary interventions: The iSIGHT randomized trial. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(3):e009452. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009452.

20. Kang DY, Ahn JM, Yun SC, et al; OCTIVUS Investigators. Guiding intervention for complex coronary lesions by optical coherence tomography or intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):401–413. PMID: 37879490. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.017.

21. Collison D, Didagelos M, Aetesam-Ur-Rahman M, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). Eur Heart J. 2021;42(45):4656–4668. PMID: 34279606. PMCID: PMC8634564. doi:10.1093/eurheartj/ehab449.

22. Collet C, Johnson NP, Mizukami T, et al. Impact of post-PCI FFR stratified by coronary artery. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(19):2396–2408. PMID: 37821185. doi:10.1016/j.jcin.2023.08.018.

23. Griffioen AM, van den Oord SCH, Teerenstra S, et al. Clinical relevance of impaired physiological assessment after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(6):100448. PMID: 39132337. PMCID: PMC11307483. doi:10.1016/j.jscai.2022.100448.

24. Neleman T, van Zandvoort LJC, Tovar Forero MN, et al. FFR-Guided PCI Optimization Directed by High-Definition IVUS Versus Standard of Care: The FFR REACT Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(16):1595-1607. doi:10.1016/j.jcin.2022.06.018

Для цитирования: *Логинова С.К., Дечев Г.Р., Фатуллоева Ш.Ш., Сафонова О.О., Максимкин Д.А. Эффективность применения внутрисосудистых методов исследования при лечении пациентов с «ложными» бифуркационными стенозами ствола левой коронарной артерии: результаты 12-месячного наблюдения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 228-240. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-228-240*

To cite: *Loginova S.K., Dechev G.R., Fatulloeva Sh.Sh., Safonova O.O., Maksimkin D.A. The efficacy of intravascular imaging methods in the management of patients with “false” left main bifurcation lesions: 12-month follow-up results. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 228-240. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-228-240*

УДК 617.55-089.843
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-241-255

ПОЛНОСТЬЮ ИСКУССТВЕННОЕ СЕРДЦЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.А. Сирота[1, 2], М.О. Жульков[1], А.В. Протопопов[1], М.А. Суровцева[1], Я.М. Смирнов[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Основные положения

• Одним из способов временного решения для пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности является установка искусственного сердца.

• В обзоре литературы обсуждена история создания полностью искусственного сердца, различные модели, клинические случаи применения.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти во всем мире. Многие пациенты с сердечной недостаточностью в конечной стадии умирают из-за нехватки донорских сердец. Полностью искусственное сердце (ПИС) – имплантируемый аппарат, заменяющий сердце. К настоящему времени успешно имплантировано более чем 2000 пациентам в качестве моста к трансплантации сердца. Однако, после нескольких десятилетий исследований до сих пор не создан ПИС, пригодный для целевой терапии. Высокий уровень осложнений, громоздкие устройства, низкая долговечность, плохая биосовместимость и низкое качество жизни пациентов – вот некоторые из основных недостатков существующих устройств ПИС, которые необходимо устранить, прежде чем использовать их в качестве целевой терапии. Быстро появляющиеся инновации в области аккумуляторных технологий, беспроводной передачи энергии, биосовместимых материалов и мягкой робототехники открывают многообещающие возможности для разработки ПИС и могут помочь устранить недостатки существующих устройств [1]. В этом обзоре описываются основные вехи в истории создания и развития ПИС. Описываются различия в механизмах работы этих устройств, обсуждаются текущие проблемы и требования к следующему поколению ПИС. Таким образом, несмотря на значительный прогресс, современные ПИС остаются преимущественно временным решением. Ключевыми задачами для перехода к долгосрочной целевой терапии являются повышение долговечности устройств, решение вопроса о необходимости пульсирующего потока и миниатюризация для широкого круга пациентов.

Ключевые слова Полностью искусственное сердце • Гемодинамика • Донорское сердце • Лево- и правожелудочковая поддержка кровообращения • Донорские органы

Поступила в редакцию: *25.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.07.2025;* ***принята к печати:*** *01.08.2025*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

TOTAL ARTIFICIAL HEART. REVIEW

D.A. Sirota[1, 2], M.O. Zhulkov[1], A.V. Protopopov[1], M.A. Surovtseva[1], Ya.M. Smirnov[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

Highlights

• Implantation of an artificial heart serves as a temporary solution for patients with end-stage heart failure.

• The literature review presents the history of the completely artificial heart, its different models, and clinical applications.

Для корреспонденции: *Андрей Владимирович Протопопов, andrew-uss@yandex.ru; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055*

Corresponding author: *Andrey V. Protopopov, andrew-uss@yandex.ru; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

Abstract

Cardiovascular disease is one of the leading causes of death worldwide. Many patients with end-stage heart failure die due to a shortage of donor hearts. A total artificial heart (TAH) is an implantable device that replaces the heart. To date, it has been successfully implanted in more than 2,000 patients as a bridge to heart transplantation. However, after several decades of research, a TAH suitable for targeted therapy has yet to be developed. High complication rates, bulky devices, poor durability, poor biocompatibility and poor quality of life for patients are some of the major drawbacks of existing TAH devices that need to be addressed before they can be used as targeted therapy. Rapidly emerging innovations in battery technology, wireless energy transfer, biocompatible materials, and soft robotics offer promising opportunities for TAH development and may help address the shortcomings of existing devices [1]. This review describes the major milestones in the history of TAH design and development. The differences in the mechanisms of operation of these devices are described, and current challenges and requirements for the next generation of TAHs are discussed. Thus, despite significant progress, modern TAHs remain predominantly a temporary solution. The key challenges for transitioning to long-term targeted therapy are improving device durability, addressing the need for pulsatile flow, and miniaturizing the systems for a broad patient population.

Keywords Total artificial heart • Hemodynamics • Donor heart • Left and right ventricular circulatory support • Donor organs

Received: *25.06.2025;* ***received in revised form:*** *14.07.2025;* ***accepted:*** *01.08.2025*

Список сокращений

ПИС – полное искусственное сердце
СН – сердечная недостаточность
ТСН – терминальная сердечная недостаточность

Введение

“Surgery of the heart has probably reached the limits set by Nature to all surgery: no new method, and no new discovery, can overcome the natural difficulties that attend a wound of the heart”
«Хирургия сердца, вероятно, достигла предела, установленного природой: ни один новый метод, ни одно новое открытие не может преодолеть естественные трудности, сопровождающие повреждение сердца»
Stepen Paget “The Surgery of the Chest”. 1896. Bristol: John Wright &Co.

Проблемы сердечно-сосудистой системы остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире. Они поражают миллионы людей и создают значительную нагрузку на системы здравоохранения. В частности, сердечная недостаточность представляет собой тяжёлое состояние, при котором сердце утрачивает способность эффективно перекачивать кровь. Это приводит к существенному снижению качества жизни и высокому риску летального исхода.

Для пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности традиционные методы лечения часто оказываются недостаточно эффективными. В таких случаях требуется применение более сложных решений, таких как механическая поддержка кровообращения. Полностью искусственное сердце (ПИС) становится критически важной опцией для пациентов, которые не являются кандидатами на трансплантацию сердца, поскольку оно обеспечивает полное замещение насосной функции и поддерживает кровообращение даже при крайне низкой фракции выброса.

Предполагаемая продолжительность использования ПИС является ключевым фактором, влияющим на его конструкцию и выбор материалов. В соответствии с этим критерием устройства можно разделить на три основные категории:

• краткосрочные (применяются во время операций или экстренных вмешательств);

• среднесрочные (используются в течение нескольких недель или месяцев в качестве «моста» к трансплантации или восстановлению);

• долгосрочные (предназначены для использования в течение нескольких лет или постоянно в качестве целевой терапии).

Технологии полностью искусственного сердца (ПИС) эволюционировали на протяжении нескольких десятилетий, пройдя путь от простейших прототипов до современных высокотехнологичных устройств, способных воспроизводить ключевые функции естественного сердца. Эти системы не только продлевают жизнь пациентам, но и существенно улучшают её качество в долгосрочной

перспективе, что делает разработку ПИС одним из наиболее значимых прорывов в современной кардиохирургии.

Цель настоящей работы заключается в проведении систематического аналитического обзора технологий ПИС, включая их конструктивные особенности, критерии выбора материалов и принципы работы. В статье рассматриваются актуальные вызовы и ограничения, стоящие перед разработчиками искусственных сердец, а также формулируются перспективные направления для будущих инноваций. Комплексное понимание этих аспектов позволит объективно оценить современное состояние разработок в области ПИС и определить стратегические ориентиры для дальнейших исследований, нацеленных на повышение эффективности лечения пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью.

Поиск информации осуществлялся с помощью международной системы PubMed и в российской базе данных eLibrary по следующим ключевым словам: английский язык: “total artificial heart” (TAH), “mechanical circulatory support”, “ventricular assist device” (VAD), “heart failure”, “bridge to transplantation”, “destination therapy”, “biventricular support”, “artificial heart design”, “hemocompatibility”, “biomaterials”, а также на русском языке: «полностью искусственное сердце» (ПИС), «механическая поддержка кровообращения», «вспомогательное кровообращение», «желудочковый ассист», «сердечная недостаточность», «мост к трансплантации», «целевая терапия». Информация оценивалась начиная с первых упоминаний 20-го века по настоящее время, однако основной акцент был сделан за последние 20 лет (2005–2025 г.), чтобы отразить текущее состояние проблемы.

Механическая поддержка кровообращения и полностью искусственное сердце

Устройства механической поддержки кровообращения и полностью искусственное сердце представляют собой два различных подхода к лечению пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью.

Устройства механической поддержки кровообращения (в англоязычной литературе – *Ventricular Assist Device,* VAD) предназначены для обеспечения механической поддержки функции левого, правого или обоих желудочков сердца. В последнем случае, как правило, применяются два отдельных устройства VAD. Схематическое изображение использования аппаратов VAD представлено на рис. 1.

VAD подразделяются на три основные категории:

• Устройства механической поддержки левого желудочка (англ. *Left Ventricular Assist Device*, LVAD) – наиболее распространённый тип VAD, который забирает оксигенированную кровь из левого предсердия или левого желудочка и возвращает её в аорту.

• Устройства механической поддержки правого желудочка (англ. *Right Ventricular Assist Device*, RVAD) – обеспечивают поддержку правого желудочка при тяжёлой правожелудочковой недостаточности; забирают венозную кровь из правого предсердия или правого желудочка и возвращают её в лёгочную артерию.

• Бивентрикулярные устройства механической поддержки (англ. *Biventricular Assist Device*, BiVAD) – одновременно поддерживают функцию как левого, так и правого желудочков у пациентов с тотальной сердечной недостаточностью.

Таким образом, устройства механической поддержки кровообращения подключаются к сердцу и выполняют вспомогательную функцию для одного или обоих желудочков. Они используются либо в качестве «моста к трансплантации», либо как «мост к выздоровлению» пациента (табл. 1).

Полностью искусственное сердце (англ. *Total Artificial Heart*, TAH) – это механическое устройство, предназначенное для полного замещения насосной функции биологического сердца. В отличие от устройств механической поддержки кровообращения, TAH полностью заменяет сердце и берёт на себя всю работу по обеспечению циркуляции крови в организме (рис. 2). Обычно оно применяется у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, которые не могут получить донорское сердце или имеют противопоказания к трансплантации [3].

Разработка ПИС была обусловлена значительным разрывом между количеством пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, и ограниченным количеством донорских органов. Ежегодно в США от сердечной недостаточности умирает около

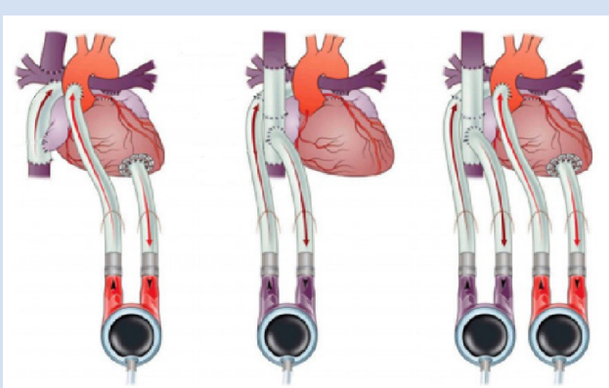


Рисунок 1. Варианты механической поддержки кровообращения (Hette, A. N., & Sobral, M. L. P. (2022). Mechanical Circulatory Assist Devices: Which Is the Best Device as Bridge to Heart Transplantation? Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 37(5), 737–743. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2021-0562). Здесь (*A*) – LVAD, (*B*) – RVAD и (*C*) – BiVAD устройства поддержки кровообращения

Figure 1. Mechanical circulatory support options (Hette, A. N., & Sobral, M. L. P. (2022). Mechanical Circulatory Assist Devices: Which Is the Best Device as Bridge to Heart Transplantation? Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 37(5), 737–743. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2021-0562). (*A*) is an LVAD, (*B*) is an RVAD, and (*C*) is a BiVAD circulatory support device

400 000 человек, в то время как ежегодно проводится лишь от 2 000 до 2 500 операций по пересадке сердца [5].

Статистика показывает (рис. 3), что VAD применяются значительно чаще, чем ТАН. Среди причин такой ситуации можно выделить недостатки существующих ТАН:

• имплантация ТАН требует более сложной хирургической процедуры и связана с большей травматичностью по сравнению с VAD;

• высокий риск осложнений из-за инфекций, тромбообразования и механических неисправностей;

• плохая биосовместимость;

• сложность и громоздкость конструкции;

• низкая долговечность и надёжность;

• низкое качество жизни пациентов;

• высокая стоимость разработки, имплантации и последующего наблюдения за пациентами.

Эти недостатки объясняют почему лишь одно устройство (Syncardia Temporary ТАН) на данный момент одобрено для официального применения на людях и то, в качестве временной меры. За 20 лет с момента одобрения в США эти устройства были имплантированы чуть более 2 000 раз. Общая выживаемость пациентов с ПИС составила 75% в течение одного года, снизившись до 58% в течение пяти лет [7]. Эти статистические данные подчеркивают эффективность ПИС как «моста к трансплантации», хотя остаются проблемы в улучшении долгосрочных результатов.

История развития ПИС

Разработка искусственного сердца для лечения тяжелой сердечной недостаточности началась в 1930-х гг. с целью имитации настоящего сердца. Первые устройства имели низкую долговечность, повышали риск тромбообразования и инфекций, а их большой размер ограничивал подвижность пациентов.

Эксперименты на животных (1937–1964 гг.)

Разработка ПИС началась в прошлом веке. В 1937 г. один из основоположников советской трансплантологии Владимир Петрович Демихов собрал первое в мире искусственное сердце и пересадил его собаке. Устройство, размещённое в грудной по-

Таблица 1. Обобщенная таблица характеристик LVAD, RVAD и BiVAD
Table 1. Generalized table of LVAD, RVAD and BiVAD characteristics

Параметр / Parameter	LVAD	RVAD	BiVAD
Тип насоса / Pump type	Осевые, центробежные (роторные), реже пульсирующие / Axial, centrifugal (rotary), less often pulsating	Осевые, центробежные (роторные) / Axial, centrifugal (rotary)	Комбинация двух устройств (LVAD + RVAD) / Combination of two devices (LVAD + RVAD)
Материалы / Materials	Титан, карбид пиролитического углерода, полиуретаны, биосовместимые покрытия / Titanium, pyrolytic carbon carbide, polyurethanes, biocompatible coatings	Аналогично LVAD / Similar to LVAD	Аналогично LVAD и RVAD / Similar to LVAD and RVAD
Пульсация / Ripple	Преимущественно непрерывный поток (современные) / Predominantly continuous flow (modern)	Преимущественно непрерывный поток / Predominantly continuous flow	Преимущественно непрерывный поток / Predominantly continuous flow
Страна / Country	США, Германия, Япония и др. / USA, Germany, Japan, etc.	США, Германия, Япония и др. / USA, Germany, Japan, etc.	США, Германия, Япония и др. / USA, Germany, Japan, etc.
Производительность / Efficiency	2–10 л/мин / 2–10 L/min	2–10 л/мин / 2–10 L/min	Зависит от комбинации устройств / Depends on the combination of devices
Тип батареи/питания / Battery/Power type	Внешние батареи, носимый контроллер, чрескожный кабель (дрейф) / External batteries, wearable controller, percutaneous cable (drift)	Аналогично LVAD / Similar to LVAD	Два контроллера/две батареи или единая система / Two controllers/two batteries or a single system
Статус/Испытания / Status/Trials	Широко клинически используются, одобрены для «моста» и целевой терапии / Widely used clinically, approved for “bridge” and targeted therapy	Клинически используются, но реже / They are used clinically, but less frequently	Клинически используются, но реже / They are used clinically, but less frequently
Осложнения (ключевые) / Complications (critical)	Инсульт, кровотечение, инфекция (дрейф), тромбоз, недостаточность правого желудочка / Stroke, bleeding, infection (drift), thrombosis, right ventricular insufficiency	Инфекция, тромбоз / Infection, thrombosis	Все осложнения, присущие LVAD и RVAD / All the complications inherent in LVAD and RVAD
Ограничения / Limitations	Не поддерживает правый желудочек, риск инфекции из-за дрейфа, требует наличия функционального сердца / It does not support the right ventricle, the risk of infection due to drift, requires a functional heart	Не поддерживает левый желудочек, риск инфекции, требует наличия функционального сердца / Does not support the left ventricle, risk of infection, requires a functional heart	Сложность управления двумя устройствами, высокая стоимость, два источника инфекции / The complexity of managing two devices, high cost, two sources of infection

Note: *BiVAD – biventricular assist device; LVAD – left ventricular assist device; RVAD – right ventricular assist device.*

лости вместо удалённого сердца, состояло из двух мембранных насосов, приводимых в действие через шток, соединённый с внешним электродвигателем и пропущенный через грудную стенку. Несмотря на то, что аппарат соответствовал по размерам сердцу животного и обеспечивал насосную функцию, подопытное животное прожило лишь 2,5 часа. Собака жила два с половиной часа. Причиной смерти стал тромбоз, а не неисправность работы насоса [8].

В США пионерские работы по созданию полностью искусственного сердца (ПИС) были развёрнуты в 1950-х годах под руководством Виллема Колффа в Кливлендской клинике. Параллельно активные исследования в этой области вёл аргентинский хирург Доминго Лиотта в Национальном университете Кордовы. В 1957 г. Колфф совместно с Тецудзо Акуцу успешно имплантировал собаке опытный образец ПИС. Благодаря совершенствованию конструкции к началу 1960-х гг. продолжительность жизни подопытных животных с имплантированным устройством превысила одни сутки. Значимым этапом стало запуск в 1964 г. Национальной программы по разработке искусственного сердца, инициированной Национальным институтом сердца, лёгких и крови США. Финансирование и координация программы стимулировали проведение масштабных экспериментальных исследований ПИС в ведущих научных центрах страны.

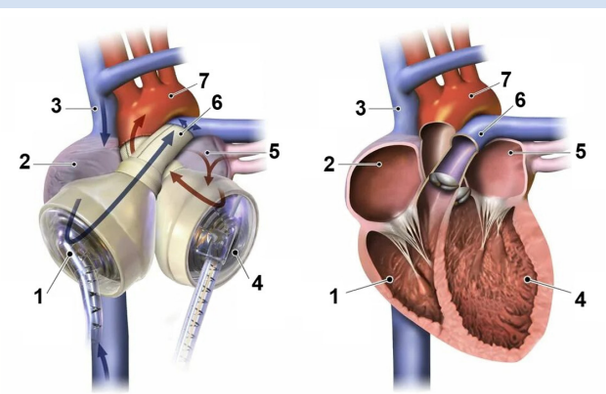


Рисунок 2. Полностью искусственное сердце заменяет оба желудочка и все сердечные клапаны (на примере SynCardia TAH (4. Reich, H., Czer, L., Bannykh, S., De Robertis, M., Wolin, E., Amersi, F., Moriguchi, J., Kobashigawa, J., & Arabia, F. (2015). Total Artificial Heart Bridge to Transplantation for a Patient with Occult Intracardiac Malignancy: Case Report. Transplantation Proceedings, 47(7), 2291–2294. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.083). 1 – правый желудочек, 2 – правое предсердие, 3 – полая вена, 4 – левый желудочек, 5 – левое предсердие, 6 – легочная артерия, 7 – аорта

Figure 2. Total Artificial Heart (TAH) replacing both ventricles and all heart valves (exemplified by the SynCardia TAH (4. Reich, H., Czer, L., Bannykh, S., De Robertis, M., Wolin, E., Amersi, F., Moriguchi, J., Kobashigawa, J., & Arabia, F. (2015). Total Artificial Heart Bridge to Transplantation for a Patient with Occult Intracardiac Malignancy: Case Report. Transplantation Proceedings, 47(7), 2291–2294. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.083). 1 – right ventricle (RV), 2 – right atrium (RA), 3 – vena cava, 4 – left ventricle (LV), 5 – left atrium (LA), 6 – pulmonary artery, 7 – aorta

Liotta-Cooley TAH (1969 г.)

В 1961 г. аргентинский хирург Доминго Лиотта начал работу над искусственным сердцем в Университете Кордобы, а затем был приглашен в лабораторию Майкла Дебейки в США.

Лиотта провел множество экспериментов на телятах с ограниченным успехом. Его устройство использовало внешний компрессор для циклической подачи и удаления сжатого воздуха из двух жестких камер объемом 100 мл, покрытых дакроном. Каждая камера была разделена на две половины – одна для крови, другая для сжатого воздуха.

В 1969 г. Дентон Кули и Лиотта впервые имплантировали ПИС в человека, 47-летнему пациенту [9]. Устройство функционировало 64 часа, обеспечивая гемодинамическую стабильность пациента, но он умер через 32 часа после трансплантации из-за сепсиса. В ходе операции отмечались гемолиз и прогрессирующая почечная недостаточность, обусловленные неудовлетворительной работой клапанов и свойствами внутреннего покрытия устройства. Несмотря на прорывной характер операции, Liotta-Cooley TAH не был признан успешным вследствие развития жизнеугрожающих осложнений.

Akutsu III TAH (1981 г.)

На основе предыдущего клинического опыта, команда под руководством Акуцу в Техасском кардиологическом институте разработала искусственное сердце Akutsu III. Как и устройство Liotta-Cooley TAH, оно использовало сжатый воздух и надувные воздушные мешки для перемещения крови, одна-

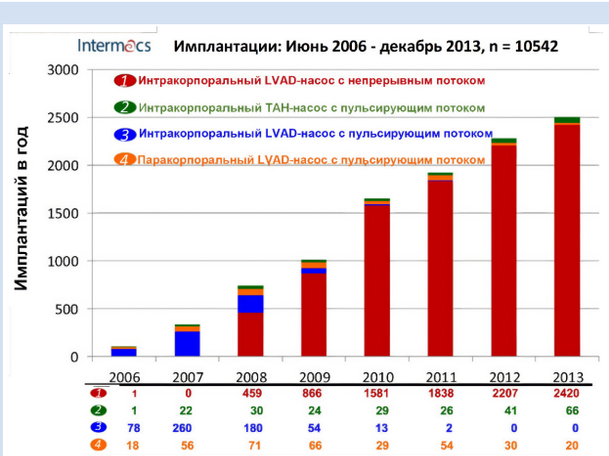


Рисунок 3. Сводная информация о количестве имплантируемых устройств (Lima, B., Mack, M., & Gonzalez-Stawinski, G. V. (2015). Ventricular assist devices: The future is now. Trends in Cardiovascular Medicine, 25(4), 360–369. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.11.008): LVAD – устройство для помощи левому желудочку; TAH – полностью искусственное сердце

Figure 3. Overview of implanted devices (Lima, B., Mack, M., & Gonzalez-Stawinski, G. V. (2015). Ventricular assist devices: The future is now. Trends in Cardiovascular Medicine, 25(4), 360–369. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.11.008): LVAD – left ventricular assist device; TAH – total artificial heart

ко поверхности, контактирующие с кровью, были изготовлены из гладкого сегментированного полиуретана и оснащены четырьмя пиролитическими углеродными дисковыми клапанами Bjork-Shiley. В 1981 г. после успешных испытаний на животных Akutsu III был имплантирован 36-летнему пациенту в качестве «моста к трансплантации» [10]. Устройство обеспечивало адекватную гемодинамическую поддержку, однако через 24 часа у пациента развилась тяжелая гипоксия. ПИС поддерживал жизнедеятельность в течение 55 часов до трансплантации, но пациент скончался спустя неделю от полиорганной недостаточности. Гемолиз во время имплантации отмечен не был, что, вероятно, связано с использованием усовершенствованных материалов.

Jarvik 7 TAH (1982 г.)

Jarvik 7 TAH был разработан Виллемом Колффом и Робертом Джарвиком в Университете Юты [11]. Конструкция аппарата напоминала таковую у Akutsu TAH: камеры были изготовлены из сегментированного полиуретана, а на каждом входе и выходе устанавливались клапаны Bjork-Shiley. После успешных испытаний на крупных животных устройство получило одобрение FDA для клинического применения в качестве целевой терапии. Первая имплантация была выполнена в 1982 г. доктором У. ДеВрисом пациенту с терминальной сердечной недостаточностью, который прожил с устройством 112 дней [12]. В течение следующего года Jarvik 7 был имплантирован еще четырем пациентам, один из которых прожил 620 дней. Однако два пациента перенесли инсульты, а другие погибли от инфекционных осложнений, что указывает на повышенный риск инфекции при длительной поддержке.

В 1983 г. введение иммуносупрессора циклоспорина улучшило долгосрочную выживаемость после трансплантации сердца, что изменило фокус с разработки искусственного сердца на поддержку пациентов до трансплантации. В 1990 году испытания Jarvik 7 были временно приостановлены, но возобновились после усовершенствования устройства. С момента создания аппарат неоднократно модифицировался и переименовывался: первоначально он назывался Symbion Artificial Heart (1983–1991 гг.), затем – CardioWest C-70 TAH (1991–2001 гг.), а современная версия известна как Syncardia Temporary TAH (с 2001 г. по настоящее время) [13].

Поиск-10М (1986 г.)

В Советском Союзе разработка искусственного сердца и систем поддержки кровообращения началась в апреле 1966 г. с создания Лаборатории искусственного сердца и вспомогательного кровообращения под руководством профессора Валерия Ивановича Шумакова. В 1975 г. была принята пятилетняя государственная программа «Искусственное сердце», что дало начало интенсивным исследованиям в этой области при участии ведущих предприятий оборонного комплекса страны. В этот период отечественные разработки достигли мирового уровня, особенно в отношении модели ПИС «Поиск-10М» [14].

Данная модель относилась к мембранному типу, имела эллипсоидную форму и была изготовлена из полиэфируретана. Она была оснащена дисковыми клапанами «ЭМИКС» отечественного производства. Рабочий объем протеза составлял 85–100 см³, что позволяло достичь производительности 12–13 л/мин. Масса модели колебалась от 200 до 220 г [15].

В период с 1981 по 1984 г. в НИИ трансплантологии и искусственных органов (НИИТиИО) было проведено 45 имплантаций устройства «Поиск-10М» телятам. Продолжительность жизни животных составляла от 10 до 102 дней, в среднем – 43 дня. В 1982 г. теленок по кличке Олимп прожил 102 дня (в том же году в США была проведена первая имплантация искусственного сердца Барни Кларку). В 1986 г. впервые в СССР полностью искусственное сердце «Поиск-10М» было установлено человеку. В течение 7 дней протез обеспечивал адекватное кровообращение в организме пациентки, после чего начались необратимые осложнения. С 1987 по 1991 г. было выполнено 17 клинических имплантаций устройства «Поиск-10М». С 1993 г. в связи с экономическими трудностями дальнейшая разработка систем механической поддержки кровообращения в России была приостановлена, в то время как в мире эти исследования активно продолжались при поддержке государственных программ (США, Япония, Германия, Австрия, Польша) [14].

Современные разработки и достижения (2000–2020-е гг.)

С начала 2000-х гг. исследования в области TAH продолжили активно развиваться. Вместе с улучшением материалов, таких как полимеры и титановый сплав, стали применяться миниатюрные насосы, которые значительно уменьшили размеры устройств и повысили их эффективность (табл. 2).

AbioCor (1990–2015 гг.)

AbioCor представляет собой полностью имплантируемое механическое устройство, обеспечивающее полную пульсирующую поддержку как левого, так и правого желудочков. Насос, изготовленный из титана и полиуретана, состоит из двух искусственных желудочков, четырёх трёхстворчатых клапанов и гидравлической насосной системы с приводом от двигателя. Контроллер регулирует скорость насоса [16]. AbioCor реагирует на физиологические изменения организма путём компенсационного изменения скорости вращения двигателя

и/или насоса. Энергия передаётся через кожу с помощью транскутанной системы передачи энергии, что минимизирует риск инфицирования, связанный с чрескожными проводниками. В состав имплантируемой системы входят насос, электронный контроллер и резервная батарея, обеспечивающая до 20 минут работы в автономном режиме. При подключении к внешнему источнику питания внутренняя батарея непрерывно заряжается посредством беспроводной передачи энергии. Отсутствие чрескожных соединений снижает риск инфицирования. Устройство получило статус гуманитарного исключения от FDA и применяется в ограниченном числе медицинских центров США. Впервые имплантация AbioCor ТАН человеку была произведена в 2001 г. [17], а позже было произведено ещё

Таблица 2. Обобщенная таблица характеристик ТАН
Table 2. Generalized table of TAH characteristics

Параметр / Parameter	SynCardia TAH-t	Carmat TAH	ReinHeart TAH	BiVACOR TAH	CFTAH (Cleveland Clinic)	ПИС-МИЭТ / TAH developed by MIET
Тип насоса / Pump type	Пневматический, пульсирующий / Pneumatic, pulsating	Гидравлический, пульсирующий / Hydraulic, pulsating	Электрический линейный привод, пульсирующий / Electric linear actuator, pulsating	Роторный с магнитной левитацией, непрерывный поток / Rotary with magnetic levitation, continuous flow	Роторный, непрерывный поток / Rotary, continuous flow	Роторный, непрерывный поток / Rotary, continuous flow
Материалы / Materials	Полиуретан (корпус, мембрана) / Polyurethane (housing, membrane)	Биологическая мембрана (бычий перикард), титан, полимеры / Biological membrane (bovine pericardium), titanium, polymers	Полиуретан (корпус, мембрана) / Polyurethane (housing, membrane)	Титановый сплав, магниты / Titanium alloy, magnets	Титановый сплав, пластик / Titanium alloy, plastic	Титановый сплав, пластик / Titanium alloy, plastic
Пульсация / Ripple	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет (но может имитировать) / No (but it can simulate)	Нет (но может имитировать) / No (but it can simulate)	Нет / No
Страна / Country	США / USA	Франция / France	Германия / Germany	США / USA	США / USA	Россия / Russia
Производительность / Efficiency	До 9,5 л/мин	~2–9 л/мин	До 7,5 л/мин	До 10 л/мин (средн.), до 17 л/мин (пик.)	Регулируемая / Adjustable	Регулируемая / Adjustable
Тип батареи/ питания / Battery/ Power type	Внешняя консоль, чрескожные приводы	Внешние батареи, чрескожный кабель	Внутренняя батарея (45 мин), внешние батареи (12 ч), беспроводная передача энергии	Внешние батареи, чрескожный кабель	Внешние батареи, чрескожный кабель / External batteries, percutaneous cable	Внешние батареи, чрескожный кабель / External batteries, percutaneous cable
Статус/Испытания / Status/Trials	Одобрен (FDA, CE), >2000 имплантаций (человек) / Approved (FDA, CE), >2000 implants (human)	CE Mark, клин. испыт. (24+ пациента) / CE Mark, wedge. tested. (24+ patients)	Доклинические испытания (животные) / Preclinical trials (animals)	Доклинические испытания (животные) / Preclinical trials (animals)	Доклинические испытания (животные, телята) / Preclinical trials (animals, calves)	Стадия in vitro / In vitro stage
Осложнения / Complications	Инфекции (приводы), тромбоз, инсульт / Infections (cysts), thrombosis, stroke	Теоретически: отказ системы, тромбоз / Theoretically: system failure, thrombosis	Теоретически: отказ системы, тромбоз / Theoretically: system failure, thrombosis	Теоретически: дисбаланс потоков, тромбоз / Theoretically: flow imbalance, thrombosis	Гемолиз, тромбоз, долговечность / Hemolysis, thrombosis, longevity	Гемолиз, тромбоз, долговечность / Hemolysis, thrombosis, longevity
Ограничения / Limitations	Громоздкий, требует внешнего привода, только как «мост» / Bulky, requires an external drive, only as a “bridge”	Крупный размер, требует чрескожного кабеля / Large size, requires a percutaneous cable	Нет долгосрочных данных / No long-term data available	Нет долгосрочных данных, требует кардиоэктомии / No long-term data, durability issue	Нет долгосрочных данных, проблема долговечности	Ранняя стадия разработки / Early stage of development

Примечание: *ПИС – полное искусственное сердце.*
Note: *TAH – total artificial heart.*

несколько имплантаций. Максимальный срок выживаемости пациентов составил 17 месяцев. После смерти ключевого разработчика развитие проекта было прекращено в 2015 г.

SynCardia TAH-t

SynCardia TAH-t (разработан на основе моделей Jarvik 7 и CardioWest) представляет собой пульсирующий пневматический мембранный насос, который имплантируется в грудную клетку с полной заменой желудочков и четырёх клапанов. Каждый желудочек состоит из полиуретанового корпуса и четырёхслойной полиуретановой мембраны, разделяющей кровь и воздух. Мембраны приводятся в действие пневматически, а четыре механических дисковых клапана обеспечивают однонаправленный поток. Внешняя консоль, подключённая к устройству через чрескожные пневматические магистрали, обеспечивает давление воздуха, мониторинг работы устройства и резервное питание. Устройство выпускается в двух размерах с ударным объемом 70 и 50 мл. Модель большего объема предназначена для пациентов с площадью поверхности тела более 1,7 м^2, уменьшенная версия – для женщин и детей с площадью поверхности тела от 1,16 до 1,85 м^2 [18]. SynCardia TAH на сегодняшний день является единственным ПИС, одобренным в США, Европе и Канаде в качестве моста к трансплантации и к настоящему времени успешно использовалось более чем у 2 000 пациентов в разных странах [19].

Carmat TAH

Система Carmat – это гидравлическое ПИС, разработанное во Франции и получившее разрешение CE в качестве «моста к трансплантации» в 2020 г. Система состоит из левой и правой камер, отделённых от гидравлической камеры давления двухслойной биосовместимой мембраной из бычьего перикарда. Насосы, нагнетающие давление в гидравлических камерах, встроены в устройство, что увеличивает его размеры по сравнению с SynCardia. Кроме того, Carmat TAH обеспечивает попеременный выброс крови из левой и правой камер. Хотя для нагнетания давления не требуются чрескожные шланги, система нуждается в чрескожных кабелях для подачи электроэнергии. По состоянию на февраль 2022 г. система Carmat TAH была имплантирована 24 пациентам в рамках клинических испытаний [20].

ReinHeart TAH

ReinHeart TAH – это полностью имплантируемое ПИС с системой беспроводной передачи энергии, приводимое в действие полностью электрическим линейным двигателем, что исключает необходимость в механических подшипниках и шестернях. Обе камеры насосного блока имеют рабочий объем 60 мл и могут обеспечивать производительность до 7,5 л/мин [22]. Основная особенность ReinHeart – пассивно заполняемый насосный блок. Ползунок линейного двигателя соединён с двумя толкающими пластинами, которые воздействуют на камеры с кровью. При этом толкающие пластины отделены от камер, что позволяет им пассивно заполняться во время диастолы без необходимости в датчиках преднагрузки. Камера соответствия, соединённая с насосным блоком, снижает пики давления и предотвращает явления всасывания. Внутренний контроллер управляет насосным блоком и камерой соответствия, а также предоставляет информацию о состоянии системы. Кроме того, был разработан алгоритм управления, реагирующий на преднагрузку и постнагрузку, для устранения дисбаланса между лёгочным и системным кровообращением [23]. Таким образом, устройство ReinHeart может обеспечить индивидуальную помощь при различных физиологических состояниях. Система беспроводной чрескожной передачей энергии позволяет смещать катушку на 30 мм, что потенциально повышает удобство использования в повседневном уходе. Две внешние батареи могут обеспечить до 12 часов работы через эту систему, а внутренняя батарея может обеспечить 45 минут работы в случае отказа системы [25].

RealHeart TAH

RealHeart (Scandinavian Real Heart AB) – это новое, пульсирующее ПИС, разработанное для имитации работы естественного сердца. Оно состоит из двух независимо работающих поршневых насосов. Каждый насос имеет предсердие и желудочек, разделенные атриовентрикулярным клапаном. Движение атриовентрикулярной плоскости в сторону предсердий снижает давление в желудочках, что приводит к открытию каждого клапана и наполнению каждого желудочка. Движение атриовентрикулярной плоскости в сторону желудочков закрывает каждый атриовентрикулярный клапан и запускает выброс желудочков. Были проведены обширные исследования анатомического соответствия. В острой свиной модели RealHeart обеспечивал широкий диапазон сердечных выбросов с пульсирующей формой волны, сходной с формой потока в родном сердце [26].

BiVACOR TAH

Компания BiVACOR, Inc. разработала новый ПИС с непрерывным потоком. В отличие от ПИС предыдущего поколения, в системе BiVACOR используется технология роторного насоса для обеспечения бивентрикулярной поддержки. Устройство состоит из единого вращающегося диска на магнитной левитации, расположенного между раздельными камерами правого и левого желудочков.

По обе стороны диска расположены лопатки крыльчатки, которые одновременно генерируют независимые потоки из каждого желудочка. Уникальной особенностью устройства является способность изменять относительное осевое положение диска в зависимости от нагрузки на каждый желудочек. Такая конструкция обеспечивает пассивную адаптацию потока и динамический контроль баланса правого и левого выброса [28]. Например, увеличение преднагрузки правого желудочка смещает диск влево и увеличивает выброс правого желудочка, и наоборот. Магнитная левитация исключает необходимость в контактных подшипниках, а механизм непрерывного потока позволяет обойтись без однонаправленных клапанов при ожидаемом сроке службы до 10 лет. BiVACOR имплантируется ортотопически после нативной кардиоэктомии. В отличие от ПИС предыдущего поколения, уменьшенные размеры BiVACOR делают его подходящим для пациентов с площадью поверхности тела от 1,2 м^2. При хронической имплантации в эксперименте на телятах устройство обеспечивало пиковый поток до 17 л/мин и средний поток 10 л/мин. Алгоритм пульсирующего потока создавал пульсовое давление около 40 мм рт. ст. [29, 30]. У животных наблюдалась нормальная функция органов-мишеней. В настоящее время проводятся дополнительные доклинические исследования для получения разрешения на клинические испытания на людях. Бивентрикулярное замещение с физиологической гемодинамикой, автоматическим балансом правого и левого выводов и физиологическим контролем может оказать значительное влияние на лечение пациентов с угрожающей жизни бивентрикулярной недостаточностью.

CFTAH

Полностью искусственное сердце с непрерывным потоком (CFTAH), разрабатываемое в Кливлендской клинике, использует насосную технологию непрерывного потока [32]. Устройство размером 6×10 см изготовлено из биосовместимого титана и пластика и не содержит механических клапанов, гибких мембран, датчиков или исполнительных механизмов. Конструктивно насос представляет собой комбинированный правый и левый ротор, расположенные на общей оси. Осевое смещение ротора позволяет системе выравнивать давление между контурами кровообращения [33], а модуляция скорости вращения ротора позволяет создавать пульсации [34]. Для пациентов с малой площадью поверхности тела разработана педиатрическая версия устройства P-CFTAH. В настоящее время это устройство проходит этап клинических испытаний [35]. Эксперименты на телятах подтвердили жизнеспособность концепции, однако остаются нерешенными проблемы долговечности и обеспечения длительного срока работы батарей.

ПИС-МИЭТ

Национальный исследовательский университет «МИЭТ» при участии ООО «ДОНА-М» и ОАО «Зеленоградский инновационно-технологический центр» ведет разработку полностью искусственного сердца (ПИС-МИЭТ) на основе двух роторных насосов постоянного потока [36]. Имплантируемый модуль представляет собой единый корпус с двумя роторными насосами. Для правого и левого импеллеров реализована уникальная геометрия лопастей, обеспечивающая различные расходно-напорные характеристики при одинаковой скорости вращения роторов. В настоящее время ПИС-МИЭТ находится на стадии доклинических испытаний *in vitro* [37].

Hybrid Continuous-Flow TAH

Гибридное ПИС с непрерывным потоком сочетает два типа насосов – осевой и центробежный – в едином компактном корпусе, что обеспечивает высокую эффективность и надежность [38]. Осевой насос предназначен для легочной циркуляции, а центробежный – для системной. Устройство использует магнитные подшипники для минимизации трения и износа, что увеличивает срок службы насоса и снижает риск повреждения элементов крови. Система способна обеспечивать кровоток от 1 до 6,5 л/мин с давлением от 10 до 150 мм рт. ст. для системной циркуляции при скорости вращения до 10 000 об/мин. Устройство успешно прош испытания на животных, продемонстрировав стабильную работу и удовлетворительные гемодинамические параметры. Подтверждена способность системы поддерживать нормальное кровообращение. Устройство предназначено как для взрослых, так и для педиатрических пациентов [39] с сердечной недостаточностью и может использоваться как в качестве «моста к трансплантации», так и в качестве долгосрочной терапии. Хотя первоначально искусственные сердца создавались как «мост к трансплантации», конечной целью является разработка постоянного, полностью имплантируемого искусственного сердца, способного поддерживать жизнь пациента в течение неограниченного времени. Эта задача связана с многочисленными challenges, включая проблемы биосовместимости, долговечности, а также ограничения по энергоснабжению и размерам.

Преимущества полностью искусственного сердца перед трансплантацией сердца

Хотя трансплантация сердца остается «золотым стандартом» лечения терминальной сердечной недостаточности, она сопряжена с рядом фундаментальных ограничений, которые и обуславливают необходимость разработки альтернативы в виде ПИС, предназначенного для долгосрочной целевой терапии (destination therapy). Ключевые причины,

по которым успешно разработанное ПИС будет предпочтительнее трансплантации, включают ликвидацию дефицита донорских органов. Это основная и наиболее очевидная причина. Количество пациентов, нуждающихся в пересадке, на порядок превышает количество доступных донорских сердец. ПИС, как устройство, производимое промышленно, потенциально может быть доступно для всех нуждающихся пациентов, устраняя лист ожидания и связанную с ним высокую смертность.

Трансплантация требует пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов для предотвращения отторжения трансплантата. Эти препараты имеют тяжелые побочные эффекты: повышенный риск инфекций, почечную недостаточность, развитие злокачественных новообразований, остеопороз и метаболические нарушения. ПИС, будучи механическим устройством из биосовместимых материалов, не вызывает реакцию отторжения, что полностью устраняет необходимость в иммуносупрессии и ее осложнениях. Трансплантация – это экстренная или срочная операция, зависящая от непредсказуемого появления подходящего донорского органа. Имплантацию ПИС можно проводить в плановом порядке, в оптимальное для пациента и хирургической команды время, после необходимой подготовки, что повышает безопасность процедуры.

Более того, можно расширить круг реципиентов. Многие пациенты с терминальной сердечной недостаточностью имеют абсолютные противопоказания к трансплантации (пожилой возраст, почечная недостаточность, некоторые виды онкологических заболеваний в анамнезе, системные инфекции). Для таких пациентов ПИС может стать единственным шансом на продление жизни.

Не менее важное – снижение инфекционных рисков. Современные разработки ПИС (ReinHeart, AbioCor) ориентированы на полностью имплантируемые системы с ТЕТ. Это позволяет ликвидировать чрескожные приводы и кабели, которые являются основным путем проникновения инфекции у пациентов с VAD и текущими моделями ТАН (например, SynCardia). Таким образом, перспективные ПИС могут быть более безопасны в отношении инфекционных осложнений по сравнению с текущими системами механической поддержки и даже с трансплантацией (где иммуносупрессия повышает уязвимость к инфекциям).

Следующий важный аспект применения ПИС связан с законом о донорстве органов. Использование ПИС позволяет избежать сложных этических вопросов, связанных с донорством органов.

Таким образом, идеальное ПИС для целевой терапии представляет собой не просто замену, а качественно лучшую альтернативу трансплантации, потенциально предлагая большее количество продленных лет жизни с более высоким ее качеством за счет отсутствия иммуносупрессии и, в перспективе, меньшего количества связанных с устройством осложнений. Хотя на сегодняшний день трансплантация обеспечивает лучшие долгосрочные результаты, конечная цель разработки ПИС - превзойти ее по совокупности показателей безопасности, эффективности и доступности.

Обсуждение

Проведенный анализ исторического пути и современных тенденций в разработке полностью искусственного сердца позволяет выделить несколько четких логических этапов и фундаментальных проблемно-ориентированных парадигм, сменявших друг друга.

1. Эра пульсации и имитации (1930–2000-е). Первоначальная логика разработки была основана на простом и очевидном принципе: искусственное сердце должно максимально точно повторять морфологию и функцию естественного. Это привело к доминированию пульсирующих пневмо- и электромеханических устройств мембранного типа (Jarvik-7, SynCardia, «Поиск-10М»). Ключевыми решаемыми задачами на этом этапе были:

• Доказательство принципиальной возможности полной замены сердца на механическое устройство.

• Обеспечение адекватного сердечного выброса и гемодинамики.

• Выживание пациента в течение времени, достаточного для нахождения донорского органа.

Однако эта парадигма столкнулась с непреодолимыми ограничениями: громоздкость приводных систем, высокий риск тромбоза из-за сложной геометрии кровяных камер и мембран, механический износ и низкая долговечность. Эти устройства решили проблему «моста к трансплантации», но оказались непригодны для целевой терапии.

2. Смена парадигмы: от имитации к функциональности (2000-е–по н.в.). Осознание сложности пути слепого копирования природы привело к радикальной смене логики развития. Новой парадигмой стал принцип минимально достаточной функции: устройство должно эффективно прокачивать кровь, но не обязательно тем же способом, что и биологическое сердце. Это ознаменовало переход к компактным роторным насосам с непрерывным потоком (BiVACOR, CFTAH, ПИС-МИЭТ). Основные решаемые задачи нового этапа:

• Миниатюризация для расширения круга реципиентов (включая женщин и детей).

• Повышение надежности за счет отказа от сложной механики (клапанов, мембран) и перехода на бесконтактные подвесы (магнитная левитация).

• Увеличение срока службы устройства до 10 и более лет.

• Снижение риска тромбоза за счет оптимизации гидродинамики и гемосовместимых покрытий.

3. Ключевые нерешенные вопросы на современной повестке дня.

Несмотря на кардинальный сдвиг, ряд фундаментальных проблем остается открытым и определяет направления современных исследований:

• Является ли пульсирующий поток крови физиологически необходимым для долгосрочного здоровья сосудистой системы, печени, почек и головного мозга? Или достаточно адекватной перфузии органов непрерывным потоком? Современные устройства (BiVACOR, CFTAH) пытаются найти компромисс, имитируя пульсацию за счет модуляции скорости вращения ротора, но окончательного ответа нет.

• Естественное сердце тонко и мгновенно регулирует выброс правого и левого желудочков. Для ПИС создание полностью пассивной или автоматизированной системы, адаптивно балансирующей потоки без внешнего вмешательства, – ключевая инженерная и физиологическая задача.

• Окончательной целью является система, не имеющая чрескожных приводов или кабелей – основного пути для инфекций. Это требует развития технологий транскутанной передачи энергии и создания высокоемких и безопасных имплантируемых аккумуляторов.

• Даже современные материалы и покрытия все еще могут провоцировать тромбообразование и гемолиз при многолетней непрерывной работе. Поиск идеально гемосовместимых материалов – одна из важнейших задач.

Таким образом, логика развития проблемы следует от простого копирования к функциональной оптимизации, а фокус сместился с решения задачи «выжить сейчас» к задачам «жить долго и качественно». Современные исследования носят междисциплинарный характер, объединяя достижения в области бионики, материаловедения, магнетизма и искусственного интеллекта для создания систем адаптивного управления.

Заключение

Разработка полностью искусственного сердца прошла сложный путь от первых экспериментов В.П. Демихова и В. Колффа до клинически одобренного устройства SynCardia и высокотехнологичных современных прототипов. Несмотря на значительный прогресс, подлинный успех в виде создания надежного, долговечного и универсального ПИС для “destination therapy” до сих пор не достигнут. Проведенный анализ позволяет констатировать, что современное состояние проблемы характеризуется переходом от объемных пульсирующих пневматических устройств к компактным роторным насосам с непрерывным потоком (BiVACOR, CFTAH, ПИС-МИЭТ). Преимущества в виде уменьшения размеров, повышения надежности за счет отказа от сложной механики и клапанов, а также потенциального увеличения срока службы. Ключевыми трендами являются использование магнитной левитации, полностью имплантируемых систем с транскутанной передачей энергии и разработка адаптивных алгоритмов управления, автоматически балансирующих работу правого и левого контуров кровообращения. Однако сохраняется ряд фундаментальных и технических вызовов. Во-первых, это проблема долговечности и обеспечения работы устройства без отказа на протяжении десяти и более лет. Во-вторых, остается открытым вопрос о необходимости пульсирующего потока крови для долгосрочного поддержания функции органов и сосудистой системы. В-третьих, острой является задача миниатюризации для обеспечения возможности имплантации подросткам и детям.

Таким образом, будущие исследования должны быть сконцентрированы на следующих направлениях:

1. Разработка и тестирование новых высокопрочных и гемосовместимых материалов.

2. Оптимизация гидродинамики насосов для минимизации гемолиза и тромбообразования.

3. Создание интеллектуальных систем управления, обеспечивающих физиологический ответ на изменение потребностей организма.

4. Проведение долгосрочных исследований на животных моделях для оценки влияния непрерывного потока на организм.

5. Уменьшение размеров и стоимости устройств для расширения потенциальной группы пациентов.

Решение этих задач позволит не только улучшить результаты временной поддержки, но и совершить качественный скачок – создать полностью искусственное сердце, которое станет реальной и жизнеспособной альтернативой трансплантации, кардинально улучшив прогноз и качество жизни миллионов пациентов с терминальной сердечной недостаточностью.

Конфликт интересов

Д.А. Сирота заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.О. Жульков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Протопопов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Суровцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.М. Смирнов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проекта № 25-15-20002 (соглашение № 25-15-20002 от 21.05.2025 с Российским научным фондом и соглашение № 30-2025-000854 от 21.04.2025 с Министерством науки и инновационной политики Новосибирской области).

Информация об авторах

Сирота Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач – сердечно-сосудистый хирург КХО №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9940-3541

Жульков Максим Олегович, кандидат медицинских наук научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач – сердечно-сосудистый хирург КХО №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7976-596X

Протопопов Андрей Владимирович, аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач – сердечно-сосудистый хирург КХО №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2617-2447

Суровцева Мария Александровна, кандидат медицинских наук лаборант лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии института экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4752-988X

Смирнов Ярослав Максимович, медицинский брат-анестезист отделения анестезиологии и реанимации для взрослого населения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; студент лечебного факультета Института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

Author Information Form

Sirota Dmitry A., MD, PhD, Head of the Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9940-3541

Zhulkov Maxim O., MD, PhD, Researcher, Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7976-596X

Protopopov Andrey V., Postgraduate Student, Junior Researcher, Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2617-2447

Surovtseva Maria A., MD, PhD, Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Institute of Experimental Biology and Medicine, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4752-988X

Smirnov Yaroslav M., Anesthesia Nurse, Department of Anesthesiology and Intensive Care for Adult Patients, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Medical Student, Faculty of Medicine, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vis, A., Arfaee, M., Khambati, H., Slaughter, M. S., Gummert, J. F., Overvelde, J. T. B., & Kluin, J. (2022). The ongoing quest for the first total artificial heart as destination therapy. Nature Reviews Cardiology 2022 19:12, 19(12), 813–828. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00723-8

2. Hette, A. N., & Sobral, M. L. P. (2022). Mechanical Circulatory Assist Devices: Which Is the Best Device as Bridge to Heart Transplantation? Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 37(5), 737–743. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2021-0562

3. Kuroda, T., Miyagi, C., Fukamachi, K., & Karimov, J. H. (2023). Biventricular assist devices and total artificial heart: Strategies and outcomes. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9(January), 1–6. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.972132

4. Reich, H., Czer, L., Bannykh, S., De Robertis, M., Wolin, E., Amersi, F., Moriguchi, J., Kobashigawa, J., & Arabia, F. (2015). Total Artificial Heart Bridge to Transplantation for a Patient with Occult Intracardiac Malignancy: Case Report. Transplantation Proceedings, 47(7), 2291–2294. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.083

5. Goerlich, C. E., Frazier, O. H., & Cohn, W. E. (2016). Previous challenges and current progress–the use of total artificial hearts in patients with end-stage heart failure. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 14(10), 1095–1098. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1217154

6. Lima, B., Mack, M., & Gonzalez-Stawinski, G. V. (2015). Ventricular assist devices: The future is now. Trends in Cardiovascular Medicine, 25(4), 360–369. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.11.008

7. Carrier, M., Moriguchi, J., Shah, K. B., Anyanwu, A. C., Mahr, C., Skipper, E., Cossette, M., & Noly, P.-E. (2021). Outcomes after heart transplantation and total artificial heart implantation: A multicenter study. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 40(3), 220–228. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.11.012

8. Глянцев, С. П., & Вернер, А. (2022). ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. Рождение концепции вспомогательного кровообращения и ее реализация (Демихов В . П ., 1937 – 1947 гг .) PHENOMENON OF DEMIKHOV . 14, 226–236.

9. Cooley, D. A., Liotta, D., Hallman, G. L., Bloodwell, R. D., Leachman, R. D., & Milam, J. D. (1969). Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. The American Journal of Cardiology, 24(5), 723–730. https://doi.org/10.1016/0002-9149(69)90460-3

10. Frazier OH, T, A., & DA, C. (1982). Total artificial heart (TAH) utilization in man. ASAIO Journal, 28(1), 534–538.

11. Kolff WJ. (1983). Artificial organs-forty years and beyond. ASAIO Journal, 28(1), 534–538.

12. DeVries, W. C., Anderson, J. L., Joyce, L. D., Anderson, F. L., Hammond, E. H., Jarvik, R. K., & Kolff, W. J. (1984). Clinical Use of the Total Artificial Heart. New England Journal of Medicine, 310(5), 273–278. https://doi.org/10.1056/NEJM198402023100501,

13. Slepian, M. J. (2011). The SynCardia temporary total artificial heart-evolving clinical role and future status. US Cardiology, 8(1), 39–46. https://doi.org/10.15420/usc.2011.8.1.39

14. Itkin, G. P. (2014). Mechanical Circulatory Support: Problems, Solutions and New Directions. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs, 0(3), 76. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-76-84

15. Heart, A. (1988). STATE OF ART PROBLEM OF ARTIFICIAL UNION * ORGANS IN THE SOVIET SHUMAKOV Director of the Research Institute of Transplantology and Artificial Organs , The USSR Ministry of Health , Moscow , USSR. 1469–1475.

16. Kung RTV, LS, Y., BD, O., SM, P., MP, M., & OH, F. (1995). Progress in the Development of the ABIOMED Total Artificial Heart. ASAIO Journal, 41(3), M245–8.

17. Dowling, R. D., Gray, L. A., Etoch, S. W., Laks, H., Marelli, D., Samuels, L., Entwistle, J., Couper, G., Vlahakes, G. J., Frazier, O. H., & Hetzer, R. (2004). Initial experience with the AbioCor Implantable Replacement Heart System. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 127(1), 131–141. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.07.023

18. Patients, H. Y., Longer, L., & Better, L. (n.d.). Consultation Guide for the SynCardia temporary Total Artificial Heart What is the SynCardia TAH ?

19. SYNCARDIA TOTAL ARTIFICIAL HEART (STAH). (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from https://www.syncardia.com/syncardia-total-artificial-heart-stah.html

20. https://www.syncardia.com/syncardia-total-artificial-heart-stah.html. (n.d.).

21. Schroder, J. N., McCartney, S. L., Jansen, P., Plichta, R., Katz, J. N., Smadja, D. M., Dewan, K. C., & Milano, C. A. (2023). The First Autoregulated Total Artificial Heart Implant in the United States. Annals of Thoracic Surgery Short Reports, 1(1), 185–187. https://doi.org/10.1016/j.atssr.2022.09.007

22. Ahmed, A., Wang, X., & Yang, M. (2020). Biocompatible materials of pulsatile and rotary blood pumps: A brief review. Reviews on Advanced Materials Science, 59(1), 322–339. https://doi.org/10.1515/rams-2020-0009

23. Koerfer, R., Spiliopoulos, S., Finocchiaro, T., Guersoy, D., Tenderich, G., & Steinseifer, U. (2014). Paving the way for destination therapy of end-stage biventricular heart failure: The ReinHeart total artificial heart concept. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 46(6), 935–936. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu317

24. Pelletier, B., Spiliopoulos, S., Finocchiaro, T., Graef, F., Kuipers, K., Laumen, M., Guersoy, D., Steinseifer, U., Koerfer, R., & Tenderich, G. (2015). System overview of the fully implantable destination therapy-ReinHeart-total artificial heart. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 47(1), 80–86. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu321

25. ReinHeart | Institute of Applied Medical Engineering | RWTH Aachen University. (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from https://www.ame.rwth-aachen.de/cms/ame/forschung/cve-kardiovaskulaere-technik/cve-projekte/abgeschlossene-projekte/~pbdm/cve-projekt-reinheart/?lidx=1

26. Tenderich, G., Spiliopoulos, S., & Koerfer, R. (2017). Mechanical Circulatory Support in End-Stage Heart Failure. Mechanical Circulatory Support in End-Stage Heart Failure, 589–592. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43383-7

27. Szabo, Z., Holm, J., Najar, A., Hellers, G., Pieper, I. L., & Casimir Ahn, H. (2018). Scandinavian Real Heart (SRH) 11 Implantation as Total Artificial Heart (TAH)-Experimental Update. Journal of Clinical & Experimental Cardiology, 09(03), 9–12. https://doi.org/10.4172/2155-9880.1000578

28. Lindseth, R. O. (2002). The Next Wave of Mechanical

Circulatory Support Devices. Cardiac Interventions Today, 9(12), 9–15.

29. Ng, B. C., Smith, P. A., Nestler, F., Timms, D., Cohn, W. E., & Lim, E. (2017). Application of Adaptive Starling-Like Controller to Total Artificial Heart Using Dual Rotary Blood Pumps. Annals of Biomedical Engineering, 45(3), 567–579. https://doi.org/10.1007/s10439-016-1706-3

30. Kleinheyer, M., Timms, D. L., Tansley, G. D., Nestler, F., Greatrex, N. A., Frazier, O. H., & Cohn, W. E. (2016). Rapid Speed Modulation of a Rotary Total Artificial Heart Impeller. Artificial Organs, 40(9), 824–833. https://doi.org/10.1111/aor.12827

31. Kleinheyer, M., Greatrex, N., Nestler, F., & Timms, D. L. (2023). BiVACOR Total Artificial Heart and Future Concepts. Mechanical Circulatory Support, 1–17. https://doi.org/10.1007/978-3-030-86172-8_14-1

32. BiVACOR, Inc. – Replacing Hearts. Restoring Lives. (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from https://bivacor.com/

33. Squire, L. R. (2009). An innovative, sensorless, pulsatile, continuous- flow total artificial heart: device design and initial *in vitro* study. Neuron, 61(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.05.034.AN

34. Wiesen, JonathaMoshe Ornstein2, Adriano R Tonelli1, Venu Menon3, and R. W., & Ashton. (2008). Speed Modulation of the Continuous-Flow Total Artificial Heart to Simulate a Physiologic Arterial Pressure Waveform. Bone, 23(1), 1–7. https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181e650f8.Speed

35. Kuroda, T., Miyamoto, T., Miyagi, C., Polakowski, A. R., Flick, C. R., Kuban, B. D., Voros, G. B., Such, K., Fukamachi, K., & Karimov, J. H. (2022). Pulsatility hemodynamics during speed modulation of continuous-flow total artificial heart in a chronic *in vivo* model. Artificial Organs, 46(8), 1555–1563. https://doi.org/10.1111/aor.14237

36. Miyagi, C., Kuroda, T., Polakowski, A. R., Flick, C. R., Gao, S., Kuban, B. D., Karimov, J. H., & Fukamachi, K. (2024). Pediatric continuous-flow total artificial heart with rotor axial position tracking technology: First report of *in vivo* assessment. JHLT Open, 5, 100118. https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100118

37. Петухов, Д. С., Селищев, С. В., & Телышев, Д. В. (2015). Перспективы развития технологий полной замены функции сердца с помощью механических систем поддержки кровообращения. 5(293), 5–8.

38. Селищев, С. В., & Телышев, Д. В. (2016). Проектирование полностью искусственного сердца на основе роторных насосов крови. 3(297).

39. Fox, C., Chopski, S., Murad, N., Allaire, P., Mentzer, R., Rossano, J., Arabia, F., & Throckmorton, A. (2018). Hybrid Continuous-Flow Total Artificial Heart. Artificial Organs, 42(5), 500–509. https://doi.org/10.1111/aor.13080

40. Fox, C. S., Palazzolo, T., Hirschhorn, M., Stevens, R. M., Rossano, J., Day, S. W., Tchantchaleishvili, V., & Throckmorton, A. L. (2022). Development of the Centrifugal Blood Pump for a Hybrid Continuous Flow Pediatric Total Artificial Heart: Model, Make, Measure. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9(August), 1–13. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886874

REFERENCES

1. Vis, A., Arfaee, M., Khambati, H., Slaughter, M. S., Gummert, J. F., Overvelde, J. T. B., & Kluin, J. (2022). The ongoing quest for the first total artificial heart as destination therapy. Nature Reviews Cardiology 2022 19:12, 19(12), 813–828. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00723-8

2. Hette, A. N., & Sobral, M. L. P. (2022). Mechanical Circulatory Assist Devices: Which Is the Best Device as Bridge to Heart Transplantation? Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 37(5), 737–743. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2021-0562

3. Kuroda, T., Miyagi, C., Fukamachi, K., & Karimov, J. H. (2023). Biventricular assist devices and total artificial heart: Strategies and outcomes. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9(January), 1–6. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.972132

4. Reich, H., Czer, L., Bannykh, S., De Robertis, M., Wolin, E., Amersi, F., Moriguchi, J., Kobashigawa, J., & Arabia, F. (2015). Total Artificial Heart Bridge to Transplantation for a Patient with Occult Intracardiac Malignancy: Case Report. Transplantation Proceedings, 47(7), 2291–2294. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.083

5. Goerlich, C. E., Frazier, O. H., & Cohn, W. E. (2016). Previous challenges and current progress–the use of total artificial hearts in patients with end-stage heart failure. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 14(10), 1095–1098. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1217154

6. Lima, B., Mack, M., & Gonzalez-Stawinski, G. V. (2015). Ventricular assist devices: The future is now. Trends in Cardiovascular Medicine, 25(4), 360–369. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.11.008

7. Carrier, M., Moriguchi, J., Shah, K. B., Anyanwu, A. C., Mahr, C., Skipper, E., Cossette, M., & Noly, P.-E. (2021). Outcomes after heart transplantation and total artificial heart implantation: A multicenter study. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 40(3), 220–228. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.11.012

8. Глянцев, С. П., & Вернер, А. (2022). ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА . Рождение концепции вспомогательного кровообращения и ее реализация (Демихов В . П ., 1937 – 1947 гг .) PHENOMENON OF DEMIKHOV . 14, 226–236.

9. Cooley, D. A., Liotta, D., Hallman, G. L., Bloodwell, R. D., Leachman, R. D., & Milam, J. D. (1969). Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. The American Journal of Cardiology, 24(5), 723–730. https://doi.org/10.1016/0002-9149(69)90460-3

10. Frazier OH, T, A., & DA, C. (1982). Total artificial heart (TAH) utilization in man. ASAIO Journal, 28(1), 534–538.

11. Kolff WJ. (1983). Artificial organs-forty years and beyond. ASAIO Journal, 28(1), 534–538.

12. DeVries, W. C., Anderson, J. L., Joyce, L. D., Anderson, F. L., Hammond, E. H., Jarvik, R. K., & Kolff, W. J. (1984). Clinical Use of the Total Artificial Heart. New England Journal of Medicine, 310(5), 273–278. https://doi.org/10.1056/NEJM198402023100501,

13. Slepian, M. J. (2011). The SynCardia temporary total artificial heart-evolving clinical role and future status. US Cardiology, 8(1), 39–46. https://doi.org/10.15420/usc.2011.8.1.39

14. Itkin, G. P. (2014). Mechanical Circulatory Support: Problems, Solutions and New Directions. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs, 0(3), 76. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-76-84

15. Heart, A. (1988). STATE OF ART PROBLEM OF ARTIFICIAL UNION * ORGANS IN THE SOVIET SHUMAKOV Director of the Research Institute of Transplantology and Artificial Organs , The USSR Ministry of Health , Moscow , USSR. 1469–1475.

16. Kung RTV, LS, Y., BD, O., SM, P., MP, M., & OH, F. (1995). Progress in the Development of the ABIOMED Total Artificial Heart. ASAIO Journal, 41(3), M245–8.

17. Dowling, R. D., Gray, L. A., Etoch, S. W., Laks, H., Marelli, D., Samuels, L., Entwistle, J., Couper, G., Vlahakes, G. J., Frazier, O. H., & Hetzer, R. (2004). Initial experience with the AbioCor Implantable Replacement Heart System. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 127(1), 131–141. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.07.023

18. Patients, H. Y., Longer, L., & Better, L. (n.d.). Consultation Guide for the SynCardia temporary Total Artificial Heart What is the SynCardia TAH ?

19. SYNCARDIA TOTAL ARTIFICIAL HEART (STAH). (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from https://www.syncardia.com/syncardia-total-artificial-heart-stah.html

20. https://www.syncardia.com/syncardia-total-artificial-heart-stah.html. (n.d.).

21. Schroder, J. N., McCartney, S. L., Jansen, P., Plichta, R., Katz, J. N., Smadja, D. M., Dewan, K. C., & Milano, C. A. (2023). The First Autoregulated Total Artificial Heart Implant in the United States. Annals of Thoracic Surgery Short Reports, 1(1), 185–187. https://doi.org/10.1016/j.atssr.2022.09.007

22. Ahmed, A., Wang, X., & Yang, M. (2020). Biocompatible materials of pulsatile and rotary blood pumps: A brief review. Reviews on Advanced Materials Science, 59(1), 322–339. https://

doi.org/10.1515/rams-2020-0009

23. Koerfer, R., Spiliopoulos, S., Finocchiaro, T., Guersoy, D., Tenderich, G., & Steinseifer, U. (2014). Paving the way for destination therapy of end-stage biventricular heart failure: The ReinHeart total artificial heart concept. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 46(6), 935–936. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu317

24. Pelletier, B., Spiliopoulos, S., Finocchiaro, T., Graef, F., Kuipers, K., Laumen, M., Guersoy, D., Steinseifer, U., Koerfer, R., & Tenderich, G. (2015). System overview of the fully implantable destination therapy-ReinHeart-total artificial heart. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 47(1), 80–86. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu321

25. ReinHeart | Institute of Applied Medical Engineering | RWTH Aachen University. (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from https://www.ame.rwth-aachen.de/cms/ame/forschung/cve-kardiovaskulaere-technik/cve-projekte/abgeschlossene-projekte/~pbdm/cve-projekt-reinheart/?lidx=1

26. Tenderich, G., Spiliopoulos, S., & Koerfer, R. (2017). Mechanical Circulatory Support in End-Stage Heart Failure. Mechanical Circulatory Support in End-Stage Heart Failure, 589–592. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43383-7

27. Szabo, Z., Holm, J., Najar, A., Hellers, G., Pieper, I. L., & Casimir Ahn, H. (2018). Scandinavian Real Heart (SRH) 11 Implantation as Total Artificial Heart (TAH)-Experimental Update. Journal of Clinical & Experimental Cardiology, 09(03), 9–12. https://doi.org/10.4172/2155-9880.1000578

28. Lindseth, R. O. (2002). The Next Wave of Mechanical Circulatory Support Devices. Cardiac Interventions Today, 9(12), 9–15.

29. Ng, B. C., Smith, P. A., Nestler, F., Timms, D., Cohn, W. E., & Lim, E. (2017). Application of Adaptive Starling-Like Controller to Total Artificial Heart Using Dual Rotary Blood Pumps. Annals of Biomedical Engineering, 45(3), 567–579. https://doi.org/10.1007/s10439-016-1706-3

30. Kleinheyer, M., Timms, D. L., Tansley, G. D., Nestler, F., Greatrex, N. A., Frazier, O. H., & Cohn, W. E. (2016). Rapid Speed Modulation of a Rotary Total Artificial Heart Impeller. Artificial Organs, 40(9), 824–833. https://doi.org/10.1111/aor.12827

31. Kleinheyer, M., Greatrex, N., Nestler, F., & Timms, D. L. (2023). BiVACOR Total Artificial Heart and Future Concepts. Mechanical Circulatory Support, 1–17. https://doi.org/10.1007/978-3-030-86172-8_14-1

32. BiVACOR, Inc. – Replacing Hearts. Restoring Lives. (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from https://bivacor.com/

33. Squire, L. R. (2009). An innovative, sensorless, pulsatile, continuous- flow total artificial heart: device design and initial in vitro study. Neuron, 61(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.05.034.AN

34. Wiesen, JonathaMoshe Ornstein2, Adriano R Tonelli1, Venu Menon3, and R. W., & Ashton. (2008). Speed Modulation of the Continuous-Flow Total Artificial Heart to Simulate a Physiologic Arterial Pressure Waveform. Bone, 23(1), 1–7. https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181e650f8.Speed

35. Kuroda, T., Miyamoto, T., Miyagi, C., Polakowski, A. R., Flick, C. R., Kuban, B. D., Voros, G. B., Such, K., Fukamachi, K., & Karimov, J. H. (2022). Pulsatility hemodynamics during speed modulation of continuous-flow total artificial heart in a chronic in vivo model. Artificial Organs, 46(8), 1555–1563. https://doi.org/10.1111/aor.14237

36. Miyagi, C., Kuroda, T., Polakowski, A. R., Flick, C. R., Gao, S., Kuban, B. D., Karimov, J. H., & Fukamachi, K. (2024). Pediatric continuous-flow total artificial heart with rotor axial position tracking technology: First report of in vivo assessment. JHLT Open, 5, 100118. https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100118

37. Петухов, Д. С., Селищев, С. В., & Телышев, Д. В. (2015). Перспективы развития технологий полной замены функции сердца с помощью механических систем поддержки кровообращения. 5(293), 5–8.

38. Селищев, С. В., & Телышев, Д. В. (2016). Проектирование полностью искусственного сердца на основе роторных насосов крови. 3(297).

39. Fox, C., Chopski, S., Murad, N., Allaire, P., Mentzer, R., Rossano, J., Arabia, F., & Throckmorton, A. (2018). Hybrid Continuous-Flow Total Artificial Heart. Artificial Organs, 42(5), 500–509. https://doi.org/10.1111/aor.13080

40. Fox, C. S., Palazzolo, T., Hirschhorn, M., Stevens, R. M., Rossano, J., Day, S. W., Tchantchaleishvili, V., & Throckmorton, A. L. (2022). Development of the Centrifugal Blood Pump for a Hybrid Continuous Flow Pediatric Total Artificial Heart: Model, Make, Measure. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9(August), 1–13. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886874

Для цитирования: *Сирота Д.А., Жульков М.О., Протопопов А.В., Суровцева М.А., Смирнов Я.М. Полностью искусственное сердце. Обзор литературы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 241-255. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-241-255*

To cite: *Sirota D.A., Zhulkov M.O., Protopopov A.V., Surovtseva M.A., Smirnov Ya.M. Total artificial heart. Review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 241-255. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-241-255*

УДК 616-085
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-256-264

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ PCSK9-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОПЕРИРОВАННЫМ СТЕНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПОИСКОВОГО НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Д.Ю. Седых[1], В.В. Кашталап[1, 2]

[1] Федеральной государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России», ул. Ворошилова, стр. 22 А, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

- Клинические случаи, представленные в рамках поискового научного исследования, демонстрируют опыт комбинированной терапии дислипидемии (с ингибитором PCSK9 в составе) на протяжении 4 месяцев, продемонстрировавший недостаточную эффективность лечения при высоком профиле безопасности среди пациентов с оперированным аортальным стенозом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Резюме

В настоящей работе на клинических примерах двух пациентов из поискового научного исследования НИИ КПССЗ с установленным диагнозом ишемической болезни сердца и оперированным стенозом аортального клапана, представлен анализ эффективности и безопасности применения ингибитора PCSK9 (алирокумаба) в составе комбинированной липидснижающей терапии, назначенной для коррекции дислипидемии на протяжении 4 месяцев лечения. Показано, что на протяжении 4 месяцев поискового научного исследования, несмотря на высокую безопасность назначенного лечения, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности у данной категории пациентов остается неоптимальным и не сопровождается достижением его целевых значений, что обосновывает потребность в дополнительной оптимизации липидологического лечения в рамках управления сердечно-сосудистыми рисками.

Ключевые слова Аортальный стеноз • Ишемическая болезнь сердца • Дислипидемия • Ингибиторы PCSK9 • Анализ эффективности и безопасности

Поступила в редакцию: *05.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *29.06.2025;* ***принята к печати:*** *09.07.2025*

THE USE OF PCSK9-TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND AORTIC VALVE STENOSIS AFTER SURGERY (CLINICAL EXAMPLES OF AN EXPLORATORY RESEARCH STUDY)

D.Yu. Sedykh[1], V.V. Kashtalap[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash 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, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

- The relevance of the clinical case is related to the high incidence of Fallot's tetrad and the need for complex cardiac surgery, including prosthetics of the excretory right ventricle.
- The development and application of high-quality conduits, such as Pylon, is important for improving surgical outcomes in children.

Для корреспонденции: *Дарья Юрьевна Седых, sedih@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Darya Yu. Sedykh, sedih@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Abstract

In this paper, using clinical examples of two patients from an exploratory scientific study with an established diagnosis of coronary heart disease and operated aortic valve stenosis, an analysis of the efficacy and safety of using a PCSK9 inhibitor (alirocumab) as part of a combination lipid-lowering therapy prescribed for the correction of dyslipidemia over 4 months of treatment is presented. It is shown that over 4 months of the exploratory scientific study, despite the high safety of the prescribed treatment, the reduction in low-density lipoprotein cholesterol in this category of patients remains suboptimal and is not accompanied by the achievement of its target values, which justifies the need for additional optimization of lipidological treatment as part of cardiovascular risk management.

Keywords Aortic valve stenosis • Coronary heart disease • Dyslipidemia • PCSK9 inhibitors • Analysis of efficacy and safety

Received: *05.06.2025;* ***received in revised form:*** *29.06.2025;* ***accepted:*** *09.07.2025*

Список сокращений

АД – артериальное давление
АК – аортальный клапан
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ДЛП – дислипидемия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарная артерия
КАГ – коронароангиография
ЛСТ – липидснижающая терапия
МНО – международное нормализованное отношение
ОХС – общий холестерин
ПНИ – поисковое научное исследование
ТГ – триглицериды
Хс-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
Хс-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Введение

Оптимизация управления рисками развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, невозможна в отрыве от модификации нарушений липидного обмена [1]. Данные проведенных генетических, эпидемиологических, клинических исследований, подтверждающих связь дислипидемии и атеросклероза, постулируют о необходимости более широкого охвата населения контролем показателей липидного спектра и их своевременной коррекции в рамках снижения показателей смертности, заболеваемости и инвалидизации по причине болезней системы кровообращения [2, 3].

Несмотря на наличие широкого спектра немедикаментозных и фармакотерапевтических возможностей для эффективной и безопасной коррекции дислипидемии, данный фактор риска продолжает вносить свой вклад в наиболее агрессивное течение кардиоваскулярной патологии и сопутствующую ей тяжелую коморбидность [4]. В качестве причин для недостижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛНП), рекомендованных согласно уровню риска, рассматриваются: исходно тяжелые дислипидемии (Хс-ЛНП более 3,5 ммоль/л), нарушения липидного обмена наследственного происхождения, недостаточная приверженность пациентов к лечению из-за страха побочных явлений липидснижающей терапии (ЛСТ) или их фактического развития, непереносимости отдельных групп препаратов, высокой стоимости препаратов, а также неоптимальное лечение (несвоевременное назначение фармакотерапии, недостаточные дозы назначаемых препаратов, низкая инициации комбинированного лечения) [5–8].

В настоящее время для снижения уровня Хс-ЛНП применяются изолированно или в комбинации несколько групп гиполипидемических препаратов: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины), ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб), ингибитор аденозинтрифосфат цитратлиазы (бемпедоевая кислота) и препарат малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (инклисиран) [9]. Комбинированная ЛСТ таргетного воздействия через PCSK9 продемонстрировала наибольшие преимущества по снижению сердечно-сосудистого риска в крупных клинических исследованиях среди пациентов с атеросклеротической патологией или факторами ее риска, а вклад в модификацию наследственных молекулярных мишеней (семейная гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия (а) и тяжелая гипертриглицеридемия) продолжает активно изучаться [10–13]. Немногочисленными остаются доказательства ее эффективности и безопасности в коррекции дислипидемии у пациентов со стенозом аортального клапана (АК), как одной из причин для его развития, что и послужило предпосылкой для проведения настоящего поискового научного исследования (ПНИ) [14, 15].

Цель настоящей работы – проанализировать эффективность и безопасность коррекции дислипидемии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и оперированным стенозом АК с помощью применения ингибитора PCSK9 (алирокумаба) в составе комбинированной ЛСТ на протяжении 4 месяцев лечения в ПНИ.

Этический аспект

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол ПНИ был разработан научными сотрудниками отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ и одобрен локальным этическим комитетом центра. На момент включения все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследование и обезличенную публикацию его результатов, проведение комбинированной ЛСТ.

Описание клинических случаев

Часть результатов ПНИ ранее уже была представлена в публикациях на других группах пациентов [16, 17]. В настоящей части ПНИ лечение получали 5 пациентов с аортальным стенозом в сочетании с ИБС, к моменту написания статьи полностью прошли лечение 2 пациента их клинические случаи и будут представлены в текущей работе.

Пациенты со стенозом АК соответствовали следующим **критериям включения**:

1) наличие прооперированного стеноза АК в сочетании с ИБС в анамнезе;

2) возраст пациентов старше 18 лет;

3) документированное недостижение целевого уровня Хс-ЛНП на фоне ЛСТ в максимально переносимых дозах (не менее года длительностью), ранее не лечившиеся ингибиторами PCSK9;

4) отсутствие индивидуальной непереносимости и/или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9;

5) наличие подписанного информированного добровольного согласия для участия в ПНИ;

6) отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации с «низкой» ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года).

Пациенты не имели **критерии невключения**:

1) отсутствие прооперированного стеноза АК в сочетании с ИБС в анамнезе;

2) возраст пациентов младше 18 лет;

3) достижение целевого уровня Хс-ЛНП на фоне ЛСТ;

4) наличие опыта лечения ингибиторами PCSK9 в качестве монотерапии или в составе комбинированной ЛСТ;

5) индивидуальная непереносимость и/или противопоказания к применению ингибиторов PCSK9;

6) отсутствие подписанного информированного добровольного согласия для участия в ПНИ;

7) наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации с «низкой» ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года).

Дизайн ПНИ подразумевал выполнение пациентам подкожных инъекций препарата алирокумаб в дозе 300 мг/мл раз в месяц на протяжении 4 месяцев. До начала лечения и после его завершения проводилась оценка профиля лабораторной безопасности (уровень глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общей креатинфосфокиназы (КФК)). На каждом визите врачом-исследователем акцентировалось внимание пациентов на основных аспектах немедикаментозной коррекции дислипидемий и необходимости приверженности лечению. На стартовом визите до введения препарата оценивались клинико-анамнестические характеристики пациентов, проводилось физикальное обследование, забирались образцы крови для выполнения развернутой липидограммы [общего холестерина (ОХС), Хс-ЛНП, липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛВП), триглицеридов (ТГ)], после чего вводился препарат. На последующих визитах с временным интервалом через 4 недели в течение 4 месяцев до проведения инъекции пациенту выполнялись повторные заборы крови на липидограмму.

Клинический случай № 1

Пациентка, 56 лет, образование высшее, замужем, пенсионер, неработающий.

Диагноз

Основное заболевание: Мультифокальный атеросклероз. ИБС. Коронарный атеросклероз: стеноз ствола левой коронарной артерии 85%, передней нисходящей коронарной артерии 45%, правой коронарной артерии 45%. Приобретенный порок сердца. Дегенеративный стеноз АК. Протезирование аортального клапана механическим протезом «Мединж-2» от 22.03.2022 г. Аортокоронарного шунтирование левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей коронарной артерии, большой подкожной вены к ветви тупого края и правой коронарной артерии от 22.03.2022 г. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка 1 стадия, функциональный класс II.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия (АГ), риск 4. Целевой уровень артериального давления (АД) < 130/80 мм рт. ст. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%. Церебральный

атеросклероз. Стеноз внутренней сонной артерии слева 20%. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз общей бедренной артерии справа 30–48%, слева 20–42%, поверхностной бедренной артерии справа 40%. Дислипидемия. Гиперлипопротеинемия (а).

Сопутствующие заболевания: Хронический пиелонефрит, неактивная фаза.

Жалобы

Утомляемость в течение дня, недостижения целевого Хс-ЛНП.

Анамнез заболевания

Клиника АГ с 25 лет, максимальное повышение АД 160/100 мм рт. ст., адаптирована к АД 120/70 мм рт. ст. Обследована, диагноз гипертонической болезни установлен. Антигипертензивная терапия регулярная (периндоприл 4 мг и бисопролол 2,5 мг). Длительность дислипидемии с 2013 г. (максимальное повышение общего холестерина (ОХС) до 16 ммоль/л, Хс-ЛНП до 11,8 ммоль/л, начало медикаментозной коррекции с 2018 года). С осени 2021 года на основании жалоб и результатов дообследования установлен диагноз «ИБС: Стабильная стенокардия ФК 3», направлена на плановую коронароангиографию (КАГ) – запись на 29.03.2022 г. 18 марта 2022 г. госпитализирована экстренно с клиникой прогрессирующей стенокардии, проведена КАГ – выявлено множественное поражение коронарных артерий (КА) со значимым стенозом ствола левой КА 85%, незначимыми стенозами передней нисходящей КА и правой КА 45%, кальцинозом аортального синуса и КА. Кроме того, по эхокардиографии верифицирован гемодинамически значимый дегенеративный стеноз аортального клапана (площадь открытия 0,7 см^2, максимальный градиент 75 мм рт. ст., средний градиент 46 мм рт. ст.). За период госпитализации – лабораторно эндокринологом выставлен диагноз сахарного диабета 2 типа, рекомендовано соблюдение диетотерапии, контроль гликемии и гликированного гемоглобина. Коллегиально принято решение о выполнении без выписки из стационара аортокоронарного шунтирования (АКШ) (левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей КА, большой подкожной вены к ветви тупого края и правой КА) с протезированием аортального клапана механическим протезом «Меданж-2», оперативное вмешательство проведено 22.03.2022 г. Назначенные после операции аторвастатин 80 мг и розувастатин 40 мг принимать не смогла в виду выраженного цитолиза и повышения креатинфосфокиназы, симптомов диспепсии и миалгии, в связи с чем кардиологом была рекомендована замена на питавастатин. До настоящего момента клиники стенокардии не наблюдается, функция протеза удовлетворительная, международное нормализованное отношение (МНО) в целевом диапазоне 2,0–3,0, явления сердечной недостаточности в пределах 1 стадии функционального класса II с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Обследованы другие артериальные бассейны: выявлен церебральный атеросклероз (стеноз внутренней сонной артерии слева 20%) и атеросклероз артерий нижних конечностей (стеноз общей бедренной артерии справа 30–48%, слева 20–42%, поверхностной бедренной артерии справа 40%), поставлена на диспансерный учет к ангионеврологу и сосудистому хирургу. Регулярно принимает варфарин 7,5 мг, клопидогрел 75 мг, бисопролол 2,5 мг, периндоприл 4 мг, эплеренон 25 мг, торасемид 10 мг, питавастатин 4 мг, эзетимиб 10 мг. На фоне ЛСТ пациентка не достигает целевого Хс-ЛНП, имеет документированное повышение уровня липопротеина (а) 56 мг/дл, в связи с чем, направлена для участия в ПНИ.

Анамнез жизни

Туберкулез, инфекции передающиеся половым путем отрицает. Хронические заболевания – сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0% (диетотерапия); хронический пиелонефрит, неактивная фаза. Имеет отягощенный ранний наследственный анамнез по инфаркту миокарда и инсульту (по отцу), дислипидемии (у ребенка). Перенесла вирусный гепатит А в детские годы. Травмы отрицает. Операции – кесаревы сечения, медицинские аборты, протезирование АК, АКШ. Беременностей 6: родов 2, медицинских аборта 4. Климактерический период с 52 лет. Не курит. Алкоголь не употребляет. Аллергологический анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не проводилось.

Физикальный статус

Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки – чистые, физиологической окраски, умеренной влажности. Отеков нет. Рост 170 см, вес 63 кг, индекс массы тела (ИМТ) 21,8 кг/м^2. Нормотермия. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, звук работы механического клапана – четкий. Частота сокращений сердца 60 в минуту. АД 118/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, Стул регулярный оформленный. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон. Диурез свободный, адекватен гидратации.

Пациентка относится к категории очень высокого риска (целевые значения липидограммы: ОХС < 4,0 ммоль/л, Хс-ЛНП < 1,4 ммоль/л, триглицериды (ТГ) < 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛВП) выше 1,1 ммоль/л).

Рекомендации в ходе ПНИ

1. Строгое соблюдение гипохолестериновой и низкоуглеводной диеты (низкое содержание животных жиров в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, свежим овощам, рыбе, ограничение поваренной соли до 5 г в сутки).

2. Увеличение физической активности минимум до 2–3 занятий в неделю, более 45 минут длительностью каждая, аэробные тренировки (дозированная ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, плавание) умеренной интенсивности 150-300 минут в неделю или высокой интенсивности 75–150 минут в неделю.

3. Регулярное ведение дневника АД (целевое 120–129/70–79 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (целевое 55–60 в минуту в покое).

4. Контроль гликемии и МНО.

5. Наблюдение терапевта, кардиолога, эндокринолога, ангионевролога, сосудистого хирурга 1–2 раза в год (или при ухудшении самочувствия).

6. К дообследованию в течение года: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, гликированный гемоглобин, электрокардиография, эхокардиография, дуплексное сканирование брахицефальных артерий и артерий нижних конечностей.

7. Определение уровня липопротеина (а) по окончанию лечения в ПНИ.

8. Продолжить прием своих препаратов. К ЛСТ в рамках ПНИ добавить алирокумаб п/к 150мг/2 раза в месяц (курс 4 месяца).

9. Лабораторный контроль эффективности и безопасности лечения в ПНИ: липидограмма до начала лечения (визит 0), ежемесячно перед инъекцией алирокумаба (визиты 1–4) и после окончания лечения (визит 5); АСТ, АЛТ, КФК и глюкоза до начала лечения и после его окончания (визиты 0 и 5).

Добавление PCSK9-таргетной терапии к ЛСТ в составе статина и эзетимиба в совокупности с другими рекомендованными немедикаментозными мероприятиями по коррекции дислипидемии на протяжении 4 месяцев позволило снизить пациентке Хс-ЛНП на 45,8% без достижения целевого показателя согласно уровню риска (табл. 1). Проводимая в ПНИ терапия не сопровождалась значимыми изменениями лабораторного профиля безопасности. Уровень липопротеина (а) после лечения в ПНИ снизился до 45 мг/дл.

Клинический случай № 2

Пациент, 58 лет, образование высшее, женат, пенсионер, работающий.

Диагноз

Основное заболевание: Мультифокальный атеросклероз. ИБС. Коронарный атеросклероз: незначимые стенозы правой КА и передней нисходящей КА по 30%. Приобретенный порок сердца. Дегенеративный порок АК. Эндоваскулярное протезирование аортального клапана от 10.07.2024 г. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка 1 стадия, функциональный класс III.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск 4. Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. Сахарный диабет 2 тип, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек стадия 2 (скорость клубочковой фильтрации 87,1 мл/мин/1,73м^2). Ожирение 2 степени (ИМТ 38,1 кг/м^2). Церебральный атеросклероз. Стеноз ВСА слева 42%. Транзиторная ишемическая атака от 07.2021 г. Вестибуло-атаксический синдром. Дислипидемия. Гиперлипопротеинемия (а).

Сопутствующие заболевания: Хроническая обструктивная болезнь легких крайне тяжелой степени, с выраженными клиническими проявлениями (mMRC 3, CAT 18), высокий риск обострения, вне обострения, с выраженными клиническими проявлениями. Бронхитический фенотип. Полисегментрный остеохондроз, хроническое рецидивирующее течение.

Жалобы

На общую слабость и одышку при незначительной физической нагрузке, недостижение целевого Хс-ЛНП.

Анамнез заболевания

Клинику артериальной гипертензии пациент отрицает, максимальное повышение АД 140/90 мм

Таблица 1. Результаты проведения ПНИ пациентки 1
Table 1. Results of the exploratory scientific study of patient 1

Показатели / Indicators	Визиты / Visits					
	0	1	2	3	4	5
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	6,8	5,9	5,7	4,6	5,1	4,27
Хс-ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	4,61	3,41	3,63	2,0	2,83	2,5
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	0,7	0,7	0,7	0,5	0,7	0,5
Хс-ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,86	1,97	1,87	2,35	1,84	1,5
АСТ, Ед/л / AST, U/l	34	–	–	–	–	31
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	33	–	–	–	–	28
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	6,5	–	–	–	–	6,24
КФК, Ед/л / CPK, U/l	135	–	–	–	–	121

Примечание: *АЛТ – аланинаминотрансферазы; АСТ – аспартатаминотрансферазы; КФК – креатинфосфокиназы; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; Хс-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; Хс-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.*
Note: *ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CPK – creatine phosphokinase; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.*

рт. ст., адаптирован к АД 120/70 мм рт. ст. Диагноз гипертонической болезни по данным медицинской документации установлен. Антигипертензивная терапия регулярная (периндоприл 4 мг и бисопролол 10 мг). По амбулаторной карте прослеживается транзиторная ишемическая атака от 07.2021 г., в госпитализацию был выявлен церебральный атеросклероз со стенозом внутренней сонной артерии слева 42%, вестибуло-атаксический синдром, дислипидемия и повышение триглицеридов. Состоит на диспансерном учете ангионевролога. В течение второй половины 2021 года постепенно отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке, нарастание одышки до затрудняющей речь при физической активности. В 2022 г. присоединение клиники стенокардии в виде жгучих, давящих болей за грудиной, купирующихся в покое, не иррадиирующих, длительностью 5–10 минут. По эхокардиографии обнаружен двустворчатый АК, с площадью открытия 0,58 см^2, максимальным градиентом 85 мм рт. ст., средним градиентом 55 мм рт. ст., проведена плановая КАГ – выявлены гемодинамически незначимые стенозы правой КА и передней нисходящей КА по 30%. Обследованы другие артериальные бассейны: данных за атеросклероз артерий нижних конечностей нет. Пациент был отобран для оперативной коррекции порока АК. 10.07.2024 г. выполнено эндоваскулярное протезирование аортального клапана EVOLUT R размером 29 мм. Учитывая неполное раскрытие нижней части клапана, в последующем сохраняются проявления недостаточности кровообращения в пределах 1 стадии функционального класса II с сохранной фракцией выброса левого желудочка, клиники стенокардии не наблюдается. Назначенные после операции статины (аторвастатин 40 мг / розувастатин 20 мг / питавастатин 2 мг) принимать не смог в виду выраженных симптомов миалгии и артралгии, повышения креатинфосфокиназы, в связи, с чем кардиологом была рекомендована замена на эзетимиб. Учитывая наличие повышения ТГ в анализах дополнительно назначен фенофибрат. Регулярно принимает ацетилсалициловую кислоту 75 мг, бисопролол 10 мг, периндоприл 4 мг, эзетимиб 10 мг, фенофибрат 145 мг, торасемид 10 мг, элеренон 25мг, дапаглифлозин 10 мг утром и терапию сопутствующих заболеваний. На фоне ЛСТ пациент не достигает целевого Хс-ЛНП, имеет ранее зарегистрированное повышение липопротеина (а) 80 мг/дл, в связи с чем, направлен для участия в ПНИ.

Анамнез жизни

Хронические заболевания – сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек стадия 2 (скорость клубочковой фильтрации 87,1 мл/мин/1,73м^2), ожирение 2 степени (ИМТ 38,1 кг/м^2) (терапия метформин 2 000 мг, дапаглифлозин 10 мг, низкоуглеводную гипокалорийную диету не соблюдает); хроническая обструктивная болезнь легких крайне тяжелой степени, с выраженными клиническими проявлениями (mMRC 3, CAT 18), высокий риск обострения, вне обострения, с выраженными клиническими проявлениями, бронхитический фенотип (терапия будесонид + форметерол 160/4,5 мкг; ипратропия бромид 18 мкг); полисегментрный остеохондроз, хроническое рецидивирующее течение (терапия трамадол 200 мг). Наследственный анамнез не отягощен. Туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, отрицает. Травмы отрицает. Операция аппендэктомия, эндоваскулярное протезирование АК. Курильщик. Алкоголь употребляет редко – 1 раз в 3 месяца. Аллергический анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не проводилось.

Физикальный статус

Состояние ближе к удовлетворительному. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки – чистые, физиологической окраски, умеренной влажности. Отеков нет. Рост 166 см, вес 105 кг, ИМТ 38,1 кг/м^2. Нормотермия. Дыхание везикулярное ослабленное диффузно, хрипов нет. Частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов систолический с акцентом на АК. Частота сокращений сердца 66 в минуту. АД 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Стул регулярный оформленный. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон. Диурез свободный, адекватен гидратации.

Пациент относится к категории очень высокого риска (целевые значения липидограммы: ОХС < 4,0 ммоль/л, Хс-ЛНП < 1,4 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, Хс-ЛВП выше 1,0 ммоль/л).

Рекомендации в ходе ПНИ

1. Строгое соблюдение гипохолестериновой и низкоуглеводной диеты (низкое содержание животных жиров в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, свежим овощам, рыбе, ограничение поваренной соли до 5 г в сутки).

2. Увеличение физической активности минимум до 2–3 занятий в неделю, более 45 минут длительностью каждая, аэробные тренировки (дозированная ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, плавание) умеренной интенсивности 150–300 минут в неделю или высокой интенсивности 75–150 минут в неделю.

3. Регулярное ведение дневника АД (целевое 120–129/70–79 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (целевое 55–60 в минуту в покое).

4. Контроль гликемии в домашних условиях.

5. Снижение веса (нормализация ИМТ 18,5–24,9

кг/м^2). Совместно с эндокринологом инициировать терапию агонистами глюкагоноподобного пептида 1 (семаглутид п/к 1 раз в неделю с титрацией дозы от 0,25 до 2,4 мг – 1 раз в 4 недели) для снижения ИМТ и улучшения контроля гликемии, при недостаточной эффективности рассмотреть возможность направления пациента на бариатрическую хирургию.

6. Отказ от курения.

7. Наблюдение терапевта, кардиолога, эндокринолога, ангионевролога, пульмонолога 1–2 раза в год (или при ухудшении самочувствия).

8. К дообследованию в течение года: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, гликированный гемоглобин, электрокардиография, эхокардиография, дуплексное сканирование брахицефальных артерий и артерий нижних конечностей.

9. Определение уровня липопротеина (а) по окончанию лечения в ПНИ.

10. Продолжить прием своих препаратов. К ЛСТ в рамках ПНИ добавить алирокумаб п/к 150мг/2 раза в месяц (курс 4 месяца).

11. Лабораторный контроль эффективности и безопасности лечения в ПНИ: липидограмма до начала лечения (визит 0), ежемесячно перед инъекцией алирокумаба (визиты 1–4) и после окончания лечения (визит 5); АСТ, АЛТ, КФК и глюкоза до начала лечения и после его окончания (визиты 0 и 5).

Добавление PCSK9-таргетной терапии к ЛСТ в составе эзетимиба и фенофибрата в совокупности с другими рекомендованными немедикаментозными мероприятиями по коррекции дислипидемии на протяжении 4 месяцев позволило снизить Хс-ЛНП на 39,6% без достижения целевого показателя согласно уровню риска и нормализации показателя ТГ (табл. 2). Лечения в рамках ПНИ происходило без значимых изменений лабораторного профиля безопасности. Отмечалось снижение уровня липопротеина (а) по окончанию лечения в ПНИ до 64 мг/дл.

Дискуссия

Таким образом, несмотря на полученные в ходе исследования изменения уровней Хс-ЛНП, опыт проведенного 4 месячного лечения демонстрирует недостаточную эффективность реализации терапевтического потенциала комбинированной ЛСТ с алирокумабом в составе у данных пациентов, что, наиболее вероятно, может быть обусловлено ограниченной длительностью ПНИ по времени, высокой коморбидностью пациентов, плохой переносимостью высокоинтенсивной статинотерапии пациенткой 1 и ее непереносимостью в любых дозах пациентом 2, недостаточной приверженностью пациентов к немедикаментозной коррекции образа жизни. Сопутствующим благоприятным эффектом терапии в ПНИ отмечено снижение уровня липопротеина (а) у обоих пациентов. В перспективе данные больные продолжат наблюдение в липидном центре города Кемерово. В качестве вариантов оптимизации липидмодифицирующей терапии могут быть рассмотрены добавление к лечению бемпедоевой кислоты, проведение инъекций инклисирана, а также, применение афереза липидов.

Заключение

Применение ингибитора PCSK9 (алирокумаба) в составе комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца и оперированным стенозом аортального клапана на протяжении 4 месяцев является безопасным, однако не всегда позволяет достигнуть целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности и его снижения на 50%, что требует оптимизации липидмодифицирующего лечения.

Конфликт интересов

Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы поискового научного исследования 0419-2023-0001 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий.

Таблица 2. Результаты проведения ПНИ пациента 2
Table 2. Results of the exploratory scientific study of patient 2

Показатели / Indicators	Визиты / Visits					
	0	1	2	3	4	5
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	4,9	4,1	4,4	3,9	4,3	3,7
Хс-ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	2,98	1,84	2,8	1,8	2,3	1,8
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	1,87	2,4	1,9	2,3	2,0	2,0
Хс-ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,08	1,2	1,1	1,0	1,08	1,3
АСТ, Ед/л / AST, U/L	22	–	–	–	–	24
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	25	–	–	–	–	27
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	7,9	–	–	–	–	6,8
КФК, Ед/л / CPK, U/L	98	–	–	–	–	101

Примечание: *АЛТ – аланинаминотрансферазы; АСТ – аспартатаминотрансферазы; КФК – креатинфосфокиназы; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; Хс-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; Хс-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.*
Note: *ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CPK – creatine phosphokinase; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.*

Информация об авторах

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор 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 Минздрава России», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Author Information Form

Sedykh Darya Yu., candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of circulatory pathology, department of clinical cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Kashtalap Vasily V., doctor of medical sciences, professor, head of the department of clinical cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; professor of the 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

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020; 41 (1): 111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz4558.

2. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. The Lancet. 2010; 376 (9753): 1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

3. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017; 38 (32): 2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.

4. Арутюнов Г.П., Ежов М.В., Алиева А.С., Шапошник И.И., Орлова Я.А., и др. Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях. Атеросклероз и Дислипидемии. 2024; 3 (56): 84–99. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008.

5. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U. et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022; 43 (8): 830–833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.

6. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 70–78. doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.

7. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., Giovas P., Bray S., et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2021; 28 (11): 1279–1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.

8. Ray K.K., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., Eriksson M., et al. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. Eur J Prev Cardiol. 2024; 31 (15): 1792–1803. doi: 10.1093/eurjpc/zwae199.

10. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.

11. Сапина А.И., Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., и др. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклисирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (6): 5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943.

12. Tokgözoğlu L., Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. Eur Heart J. 2022; 43 (34): 3198–3208. doi: 10.1093/eurheartj/ehab841.

13. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклисиран – новая эра в гиполипидемической терапии. Кардиология. 2022; 62 (6): 57–62. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.

14. Чубыкина У.В., Тюрина А.В., Ежов М.В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (8): 6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038.

15. Pawade T.A., Newby D.E., Dweck M.R. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. J Am Coll Cardiol. 2015 ;66 (5): 561–77. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.

16. Oliveira S., Cavalcanti L.R.P., Perazzo Á.M., Gomes R.A.F., Clavel M.A., et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification. Curr Atheroscler Rep. 2020; 22 (2): 2. doi: 10.1007/s11883-020-0821-7.

17. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Алхимова Т.С., Кашталап В.В. Сравнение эффективности комбинированной липидоснижающей терапии у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с тяжелой дислипидемией. РМЖ. 2024; 9: 15–19. doi: 10.32364/2225-2282-2024-9-3.

18. Шишкова Д.К., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Груздева О.В., Кутихин А.Г., Кашталап В.В. Влияние комбинированной липидснижающей терапии на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с дислипидемией, острым коронарным синдромом и стабильной ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025; 14 (2): 186–199. doi: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-186-199.

REFERENCES

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020; 41 (1): 111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz4558.

2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. The Lancet. 2010; 376 (9753): 1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

3. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017; 38 (32): 2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.

4. Arutyunov G.P., Ezhov M.V., Alieva A.S., Shaposhnik I.I., Orlova Y.A., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Grigorieva N. Y., Chesnikova A.I. Hypolipidemic therapy in special situations. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2024; 3 (56): 84–99. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008. (In Russ)

5. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U. et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022; 43 (8): 830–833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.

6. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., et al. Persistent abnormalities of lipid spectrum parameters in patients with dyslipidemia receiving statins in real clinical practice in the Russian Federation (Russian part of the DYSIS study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012; 11 (4): 70–78. doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78. (In Russ)

7. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., Giovas P., Bray S., et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2021; 28 (11): 1279–1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.

8. Ray K.K., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., Eriksson M., et al. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. Eur J Prev Cardiol. 2024; 31 (15): 1792–1803. doi: 10.1093/eurjpc/zwae199.

10. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471. (In Russ)

11. Sapina A.I., Varlamova Yu.Yu., Papyrina M.G., Bezymyanny A.S., Kordzaya E.L., et al. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. Russian Journal of Cardiology. 2024; 29 (6): 5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943. (In Russ)

12. Tokgözoğlu L., Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. Eur Heart J. 2022; 43 (34): 3198–3208. doi: 10.1093/eurheartj/ehab841.

13. Voevoda M.I., Gurevich V.S., Ezhov M.V., Sergienko I.V. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. Kardiologiia. 2022; 62 (6): 57–62. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115. (In Russ)

14. Chubykina U.V., Tyurina A.V., Ezhov M.V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. Russian Journal of Cardiology. 2024; 29 (8): 6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038. (In Russ)

15. Pawade T.A., Newby D.E., Dweck M.R. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. J Am Coll Cardiol. 2015 ;66 (5): 561–77. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.

16. Oliveira S., Cavalcanti L.R.P., Perazzo Á.M., Gomes R.A.F., Clavel M.A., et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification. Curr Atheroscler Rep. 2020; 22 (2): 2. doi: 10.1007/s11883-020-0821-7.

17. Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Khryachkova O.N., Alkhimova T.S., Kashtalap V.V. Efficacy comparison of combined lipid-lowering therapy in patients with acute and chronic coronary artery disease in combination with severe dyslipidemia. RMJ. 2024; 9: 15–19. doi: 10.32364/2225-2282-2024-9-3. (In Russ)

18. Shishkova D.K., Sedykh D.Yu., Hryachkova O.N., Gruzdeva O.V., Kutikhin A.G., Kashtalap V.V. The impact of combination lipid-lowering therapy on parameters of lipid and mineral profile in patients with dyslipidemia, acute coronary syndrome, and chronic coronary syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025; 14 (2): 186–199. doi: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-186-199. (In Russ)

Для цитирования: *Седых Д.Ю., Кашталап В.В. Опыт применения PCSK9-таргетной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и оперированным стенозом аортального клапана (клинические примеры поискового научного исследования). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 256-264. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-256-264*

To cite: *Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V. The use of PCSK9-targeted therapy in patients with coronary heart disease and aortic valve stenosis after surgery (clinical examples of an exploratory research study). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 256-264. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-256-264*

journal_kpssz

nii-kpssz.com

Подписано в печать 28.08.2025. Дата выхода в свет: 31.08.2025. Формат 62 х 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 50 экз. Заказ № 17. Цена свободная.

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

Адрес типографии (Общество с ограниченной ответственностью «Вектор-Принт»):
650021, Кемеровская область - Кузбасс, г. Кемерово, ул. 1-я Стахановская, зд. 39А, офис 211