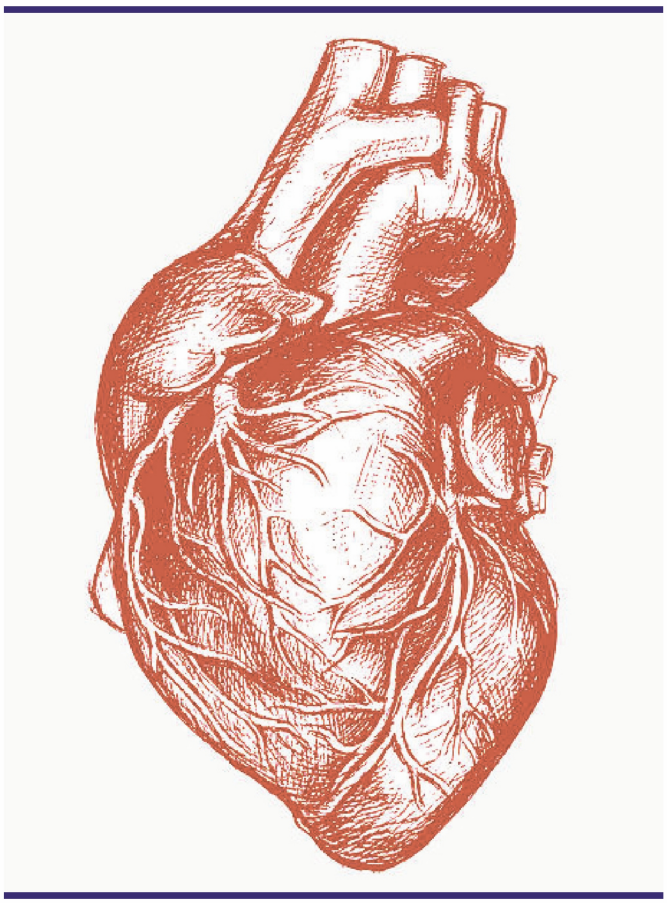
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIV • 6/2025

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
6/2025

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. РАН 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. биол. 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
6/2025

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, RAS 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)
DPhil 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		
А.А. Ефремушкина, А.О. Мальчёнкова Соблюдение критериев оценки качества при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий на амбулаторном этапе	**6**	**A.A. Efremushkina, A.O. Malchenkova** Compliance with quality assessment criteria for patients with atrial fibrillation at the outpatient stage
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
И.М. Центер, Е.Д. Баздырев, Д.П. Цыганкова, О.В. Нахратова, О.В. Груздева, Г.В. Артамонова Связь курения с нарушением липидного и церамидного обмена у работников угледобывающей промышленности	**15**	**I.M. Tsenter, E.D. Bazdyrev, D.P. Tsygankova, O.V. Nahratova, O.V. Gruzdeva, G.V. Artamonova** Correlation between smoking and lipid and ceramide metabolism disorders among coal mining workers
КАРДИОЛОГИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ CARDIOLOGY / PUBLIC HEALTH		
Д.В. Огнерубов, Е.А. Берсенева, А.Е. Чеберда, Б.А. Жакыпов, В.В. Бабченко, И.А. Меркулова, Д.В. Певзнер, Н.А. Огнерубов, Е.В. Меркулов Анализ нагрузки на бюджет здравоохранения при разных методах лечения: прием новых оральных антикоагулянтов и эндоваскулярное закрытие ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий	**28**	**D.V. Ognerubov, E.A. Berseneva, A.E. Cheberda, B.A. Zhakypov, V.V. Babchenko, I.A. Merkulova, D.V. Pevzner, N.A. Ognerubov, E.V. Merkulov** Analyzing the budget impact of new oral anticoagulants and endovascular left atrial auricular closure in patients with atrial fibrillation
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.М. Абдурагимов Операции росса при инфекционном эндокардите аортального клапана	**39**	**A.M. Abduragimov** The specifics of the intervention on the heart with infectious endocarditis during ross c surgery in a patient
В.В. Евтушенко, А.Н. Жилина, Е.Н. Павлюкова, А.В. Евтушенко Непосредственные результатынерезекционных методик коррекции дегенеративной митральной недостаточности	**47**	**V.V. Evtushenko, A.N. Zhilina, E.N. Pavlyukova, A.V. Evtushenko** A comparison of early results of non-resection techniques for correcting degenerative mitral regurgitation
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
М.А. Асанов, А.О. Поддубняк, А.В. Синицкая, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.А. Клюева, М.Ю. Синицкий Регуляция длины теломер у крыс линии Wistar в условиях субхронического низкодозового воздействия доксорубицина	**58**	**M.A. Asanov, A.O. Poddubnyak, A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Khryachkova, A.A. Klyueva, M.Yu. Sinitsky** Telomere length regulation in Wistar rats under subchronic low-dose doxorubicin exposure
Ю.А. Дылева, Е.Е. Горбатовская, С.Е. Долматова, А.Б. Нишонов, Е.В. Фанаскова, О.В. Груздева Экспрессия адипонектина и его рецепторов в жировой ткани эпикардиальной и перикоронарной локализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	**68**	**Yu.A. Dyleva, E.E. Gorbatovskaya, S.E. Dolmatova, A.B. Nishonov, E.V. Fanaskova, O.V. Gruzdeva** Expression of adiponectin and its receptors in adipose tissue of epicardial and pericoronary localization of patients with cardiovascular diseases
В.Е. Маркова, Д.К. Шишкова, А.Д. Степанов, А.В. Фролов, Ю.О. Юрьева, А.И. Лазебная, Е.А. Репкин, М.Р. Кабилов, А.Е. Тупикин, А.Г. Кутихин Сравнительный анализ экспрессии молекулярных маркеров дисфункции первичных эндотелиальных клеток коронарной и внутренней грудной артерии человека	**80**	**V.E. Markova, D.K. Shishkova, A.D. Stepanov, A.V. Frolov, Yu.O. Yurieva, A.I. Lazebnaya, E.A. Repkin, M.R. Kabilov, A.E. Tupikin, A.G. Kutikhin** Molecular markers of endothelial dysfunction in primary human coronary artery and internal thoracic artery endothelial cells
ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ / GERONTOLOGY AND GERIATRICS		
А.В. Мартыненко, А.Н. Ильницкий, Е.А. Воронина, В.В. Кашталап Продолжительность здоровой жизни в центральной азии: атерогенная среда и региональные особенности кардиометаболической профилактики	**105**	**A.V. Martynenko, A.N. Ilnitskii, E.A. Voronina, V.V. Kashtalap** Healthy life expectancy in central asia: the atherogenic environment and regional features of cardiometabolic prevention
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
Д.П. Параскевова, А.В. Минаев, Т.О. Астраханцева, М.А. Керен Современные аспекты патофизиологии и диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	**118**	**D.P. Paraskevova, A.V. Minaev, T.O. Astrakhantseva, M.A. Keren** Modern aspects of pathophysiology and diagnostics of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
И.Р. Закиров, А.В. Протопопов, А.М. Чернявский «Открытая» хирургия фибрилляции предсердий: от истоков к современности (обзор литературы)	**130**	**I.R. Zakirov, A.V. Protopopov, A.M. Chernyavskiy** Open surgery for atrial fibrillation: from historical origins to contemporary approaches (a review article)
Б.Г. Алекян, Н.Н. Мелешенко, А.Я. Новак, А.А. Саргсян Возможности применения методов внутрисосудистой визуализации у пациентов с поражениями «незащищенного» ствола левой коронарной артерии	**142**	**B.G. Alekyan, N.N. Meleshenko, A.Ya. Novak, A.A. Sargsyan** Potential applications of intravascular imaging in patients with unprotected left main coronary artery lesions
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		**CASE STUDY**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.В. Бедин, М.А. Абрамян, Черепанова А.Е., М.М. Алшибая, В.П. Мирошниченко, Ю.Н. Шамрин, М.М. Курако Хирургическая коррекция аневризмы левого желудочка у детей раннего возраста: серия клинических случаев	**151**	**A.V. Bedin, M.A. Abramyan, A.E. Cherepanova, M.M. Alshibaya, V.P. Miroshnichenko, Yu.N. Shamrin, M.M. Kurako** Surgical reconstruction of left ventricular aneurysm in infants. Description of clinical cases

ОНЛАЙН		ONLINE
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		**ORIGINAL STUDIES**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, Т.Н. Акентьева, К.С. Митрофанова, А.А. Аронов, М.П. Фокеева, О.Л. Барбараш, Е.А. Овчаренко Разработка концептов устройства для первичного протезирования клапанов сердца	**160**	**K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, T.N. Akentyeva, K.S. Mitrofanova, A.A. Aronov, M.P. Fokeeva, O.L. Barbarash, E.A. Ovcharenko** Development of concepts for primary heart valve replacement
И.В. Двадцатов, А.А. Акимов, Р.С. Тарасов, Т.Б. Печерина Сравнительный анализ непосредственных результатов протезирования аортального клапана посредством правосторонней мини-торакотомии и J-стернотомии: псевдорандомизация	**171**	**I.V. Dvadtsatov, A.A. Akimov, R.S. Tarasov, T.B. Pecherina** Comparative analysis of the immediate outcomes of aortic valve replacement via right anterior mini-thoracotomy and J-sternotomy: propensity score matching
К.Р. Заракушев, Р.Н. Комаров, Б.М. Тлисов, Н.Б. Сейфатова Коронарное шунтирование на работающем сердце у больных с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением клапана	**182**	**K.R. Zarakushev, R.N. Komarov, B.M. Tlisov, N.B. Seifatova** Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and concomitant valvular heart disease
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ CARDIOVASCULAR SURGERY / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
А.Ю. Колесников, А.А. Арнт, А.Р. Шабаев, Ю.А. Кудрявцева, А.А. Михайлова, Н.А. Кочергин Опыт безфлюороскопической имплантации стентов в сонную артерию под контролем всузи в эксперименте	**194**	**A.Yu. Kolesnikov, A.A. Arnt, A.R. Shabaev, Yu.A. Kudryavceva, A.A. Mikhaylova., N.A. Kochergin** An experiment without contrast implantation of stents into the carotid artery of sheep under the control of ivus in an experiment
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Е.А. Сенокосова, А.В. Миронов, Е.С. Сардин, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, В.Г. Матвеева, Е.А. Торгунакова, Т.Ю. Сергеева, Р.А. Мухамадияров, Л.В. Антонова Результаты доклинических испытаний полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием на модели примата	**201**	**E.A. Senokosova, A.V. Mironov, E.S. Sardin, E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, V.G. Matveeva, E.A. Torgunakova, T.Yu. Sergeeva, R.A. Mukhamadiyarov, L.V. Antonova** Results of preclinical studies of polymer patches with proangiogenic factors and anti-trombogenic coating on a primate model
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Д.К. Шишкова, Ю.О. Юрьева, М.Ю. Синицкий, А.В. Синицкая, В.Е. Маркова, А.И. Лазебная, А.В. Фролов, А.Г. Кутихин Провоспалительная активация эндотелиальных клеток и моноцитов при различных видах патофизиологически релевантного кальциевого стресса	**213**	**D.K. Shishkova, Yu.O. Yurieva, M.Yu. Sinitsky, A.V. Sinitskaya, V.E. Markova, A.I. Lazebnaya, A.V. Frolov, A.G. Kutikhin** Pro-inflammatory activation of endothelial cells and monocytes at calcium stress
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
Т.Б. Печерина, М.Н. Синькова, Ю.И. Гусельникова, О.Л. Барбараш Острая сердечная недостаточность и декомпенсация хронической сердечной недостаточности: роль мультиморбидности (обзор литературы)	**236**	**T.B. Pecherina, M.N. Sinkova, Yu.I. Guselnikova, O.L. Barbarash** Acute heart failure and decompensated heart failure: the importance of multimorbidity (literature review)
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
М.В. Свищева, В.А. Сидняев, М.А. Кузнецова, М.М. Печаткин, К.В. Вардов Эндокардит, обусловленный микроорганизмами группы hacek (обзор литературы)	**249**	**M.V. Svishcheva, V.A. Sidnyaev, M.A. Kuznetsova, M.M. Pechatkin, K.V. Vardov** Endocarditis caused by hacek group microorganisms
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК		**HISTORICAL REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOLOGY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Н.Ю. Шимохина, А.А. Евсюков, Н.А. Шнайдер, Д.С. Каскаева, С.Х. Кудратов Патофизиология инфаркта миокарда: исторические очерки и новые горизонты	**259**	**N.Yu. Shimokhina, A.A. Evsyukov, N.A. Schneider, D.S. Kaskaeva, S.H. Kudratov** Pathophysiology of myocardial infarction: historical essays and new horizons

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Шестой номер нашего журнала посвящен актуальным вопросам инновационных технологий в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Современные тенденции в развитии медицины предполагают персонализацию и фенотипизацию диагностики, прогнозирование течения заболеваний, а также разработку протоколов и алгоритмов лечения, основанных на биологических и клинических особенностях конкретной нозологии.

В области аритмологии этому направлению посвящены статьи Д.В. Огнерубова и коллег (оценка медико-экономического бремени при назначении новых антикоагулянтов в сочетании с эндоваскулярной окклюзией ушка левого предсердия), А.А. Ефремушкиной и А.О. Мальчёнковой (соблюдение критериев качества на амбулаторном этапе ведения пациентов с фибрилляцией предсердий) и И.Р. Закирова и коллег (современные подходы к «открытой» хирургии фибрилляции предсердий).

Значительное место в номере уделено патофизиологии и клинической патофизиологии. Этой тематике посвящены работы Н.Ю. Шимохиной и коллег, проанализировавших патофизиологию инфаркта миокарда, Д.К. Шишковой и коллег, исследовавших провоспалительную активацию моноцитов при вариантах кальций-опосредованного стресса, и М.А. Асанова и коллег, представивших исследование длины теломер в условиях хронического воздействия химиопрепаратов. Также в данном разделе рассмотрен ряд других направлений, связанных с изучением локальных биомаркеров в генезе болезней системы кровообращения.

Хирургическая коррекция структурных заболеваний сердца и сосудов остается одной из ключевых тем нашего журнала. В этом разделе мы предлагаем к обсуждению работы А.М. Абдурагимова

– о выборе операции Росса при инфекционном эндокардите, специалистов из НИИ кардиологии Томского НИМЦ – о выборе нерезекционных методик коррекции митральной регургитации, а также коллектива авторов из Морозовской больницы – о коррекции аневризмы левого желудочка у детей при хирургическом лечении врожденных пороков сердца.

Традиционная для издания тема – разработка медицинских изделий – представлена важной концептуальной статьей авторов из НИИ КПССЗ, посвященной вопросу имплантации устройств для протезирования аортального клапана.

Надеемся, материалы этого номера вызовут активный интерес у широкого круга читателей и будут способствовать внедрению представленных методик и технологий в клиническую практику и научные исследования.

Главный редактор академик РАН
О.Л. Барбараш

УДК 616.12-08-039.57
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-6-14

СОБЛЮДЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

А.А. Ефремушкина[1], А.О. Мальчёнкова[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Ленина, 40, Барнаул, Российская Федерация, 656038; [2] Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055

Основные положения

• Впервые проанализировано выполнение критериев оценки качества ведения пациентов с фибрилляцией предсердий на амбулаторном этапе (согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020 г.) и их влияние на конечные точки через год наблюдения. В среднем у 50% пациентов соблюдается не менее 5 из 13 возможных критериев. Гипотеза о предикторности критериев качества в отношении однолетних исходов не подтвердилась по конечным точкам (частота вызовов скорой медицинской помощи, госпитализации и смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, транзиторные ишемические атаки и смерть от всех причин. При соблюдении не более 5 критериев качества госпитализации в течение года наблюдения происходили статистически значимо чаще.

Цель	Изучить клинико-функциональные характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), наблюдающихся в первичном звене здравоохранения; оценить эффективность диспансерного наблюдения больных ФП на амбулаторном этапе через год по таким конечным точкам, как частота вызовов скорой медицинской помощи (СМП), госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смерть от ССЗ, смерть от других причин, в зависимости от соблюдения критериев оценки качества.
Материалы и методы	В исследование включены 108 пациентов с неклапанной ФП. Всем пациентам проведены общеклиническое обследование, оценка соблюдения критериев качества медицинской помощи, выбор стратегии контроля ритма или частоты сердечных сокращений, коррекция терапии, обучение с рекомендациями для дальнейшего наблюдения. После года диспансерного наблюдения пациенты были приглашены на прием к кардиологу. В информационной системе за год были собраны сведения о впервые диагностированных заболеваниях, вызовах СМП, госпитализациях по поводу ССЗ, частоте транзиторных ишемических атак, смертях и их причинах.
Результаты	Представлена комплексная характеристика пациентов с ФП, включающая клинико-функциональные и инструментальные данные, частоту соблюдения критериев качества медицинской помощи в соответствии с нормативными документами. Из 13 оцененных критериев у половины пациентов на амбулаторном этапе было выполнено не менее 5. Проверена гипотеза о возможности использования данных критериев как предикторов исходов через год наблюдения. По результатам анализа частоты развития конечных точек в группах с соблюдением и несоблюдением критериев качества статистически значимых различий не выявлено: частота вызовов СМП ($p = 0,967$), госпитализации вследствие ССЗ ($p = 0,725$), смерть от ССЗ ($p = 0,179$), развитие транзиторной ишемической атаки ($p = 0,383$), смерть от всех причин ($p = 0,220$). При соблюдении не более 5 критериев оценки качества ведения больных статистически значимо чаще наблюдались госпитализации в течение последующего года ($p = 0,015$).
Заключение	В среднем соблюдается не менее 5 критериев оценки качества ведения больных ФП в соответствии с клиническими рекомендациями. При анализе конечных

Для корреспонденции: *Анастасия Олеговна Мальчёнкова, heart@malchenca.ru; адрес: ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055*
Corresponding author: *Anastasia O. Malchenkova, heart@malchenca.ru; address: 46, Malakhova St., Barnaul, Russian Federation, 656055*

точек статистически значимой связи с количеством учтенных критериев качества не определено. Пациентов с ФП, у которых амбулаторно учтено не более 5 критериев, чаще госпитализируют по поводу ССЗ в течение года наблюдения.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Критерии оценки качества • Амбулаторный этап

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

COMPLIANCE WITH QUALITY ASSESSMENT CRITERIA FOR PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AT THE OUTPATIENT STAGE

A.A. Efremushkina[1], A.O. Malchenkova[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation, 656038; [2] Regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiological Dispensary", 46, Malakhova St., Barnaul, Russian Federation, 656055

Highlights

• For the first time, the fulfillment of criteria for assessing the quality of management of patients with atrial fibrillation at the outpatient stage and their contribution to the impact on the endpoints after a year of follow-up was analyzed. On average, at least 5 quality criteria are met in more than 50% of patients. The hypothesis of the predictor of CC for outcomes after one year has not been confirmed by endpoints (emergency calls p = 0.967; death from CVD p = 0.179; TIA p = 0.383; all deaths p = 0.220). The possibility of using 6 quality criteria as a diagnostic feature in the presence of paroxysmal AF with a sensitivity of 93.3 was found %; the specificity is 39.7%.

Aim To study the clinical and functional characteristics of patients with AF followed in primary healthcare, and to assess the effectiveness of DO for patients with AF after one year of outpatient follow-up based on endpoints such as the frequency of EMS calls, CVD hospitalizations, CVD death, and death from other causes, depending on adherence to QC.

Methods The study included 108 patients with non-valvular AF. All patients underwent a general clinical examination, assessment of adherence to QC, selection of a heart rate (HR) control strategy, therapy adjustment, patient education, and recommendations for further follow-up. After one year of DO, the patient was invited for a follow-up appointment with a cardiologist. Over the year, data on newly diagnosed diseases, EMS calls, hospitalizations due to CVD, frequency of TIA, deaths and their causes were collected in the information system.

Results A comprehensive characterization of patients with AF is presented, including clinical, functional, and instrumental characteristics, and the frequency of adherence to QC according to regulatory documents. Out of 13 assessed QC at the outpatient stage, 5 were met in 50% of patients, and more than 5 QC were met in 50% of patients. The hypothesis about the possibility of using QC as predictors of outcomes after 1 year of follow-up (such as EMS calls, CVD hospitalizations, CVD deaths, and others) was tested. This hypothesis was not confirmed. According to the results of the analysis of the frequency of endpoint development in the groups with and without compliance with the CC, no significant differences were found the results for endpoints were as follows: frequency of EMS calls (p = 0.967), CVD hospitalizations (p = 0.725), CVD death (p = 0.179), development of TIA (p = 0.383), all-cause mortality (p = 0.220). In the group of patients with adherence to 5 or fewer QC, hospitalizations during the subsequent year were statistically significantly more frequent (p = 0.015).

Conclusion On average, no fewer than 5 QC are met. When assessing endpoints, no statistically significant association with the number of QC is observed. Patients with AF for whom 5 or fewer QC were met on an outpatient basis are hospitalized due to CVD more often during the one-year follow-up period

Keywords Atrial fibrillation • Quality criteria • Outpatient stage

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

АКГ – антикоагулянты
СМП – скорая медицинская помощь
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенной клинической проблемой, затрагивающей более 33 млн человек во всем мире. По прогнозам, только в Европе к 2060 г. данным заболеванием будут страдать не менее 18 млн человек [1, 7]. По данным российского регистра «ЭПОХА» (2022), распространенность ФП в европейском регионе Российской Федерации достигает 2,04%, при этом показатель растет с возрастом и чаще наблюдается у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом. Из всех лиц с ФП большинство (93,2%) нуждаются в обязательном приеме пероральных антикоагулянтов (АКГ) [2].

Согласно данным когортного исследования Stress, Aging and Health in Russia, среди россиян старше 55 лет частота ФП составляет 6,65%, при этом распространенность заболевания возрастает с 2,4% у мужчин и 2,1% у женщин в возрасте 55–64 лет до 10 и 12,8% соответственно у лиц в возрасте 75 лет и старше [3]. По данным национальных статистических баз, в Российской Федерации распространенность ФП составляет 2 536 на 100 тыс. населения [4]. Патология связана с неблагоприятными исходами, снижением качества жизни и высокими экономическими затратами системы здравоохранения в связи с частыми госпитализациями.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ФП [10], а также Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи[1], данные критерии включают прием или консультацию врача-кардиолога/терапевта со сбором анамнеза, жалоб и физикальным обследованием; запись электрокардиографии; холтеровское мониторирование электрокардиографии; общий и биохимический анализы крови с подсчетом клиренса креатинина; трансторакальную эхокардиографию; уточнение формы и варианта ФП в диагнозе с оценкой тяжести клинических проявлений по шкале EHRA; оценку по шкале CHA_2DS_2-VAS; назначение АКГ с контролем МНО при необходимости; поиск обратимых факторов риска развития ФП; выбор стратегии лечения ФП – контроль частоты или ритма сердца; предоставление подробной информации об интервенционном лечении заболевания для выбора метода лечения.

Международным консорциумом по оценке результатов здравоохранения (ICHOM) проведен систематический обзор литературы, включавший 2 121 статью. В последующем проанализировано 100 исследований, проиндексированных в PubMed и опубликованных по состоянию на 1 марта 2018 г. Анализ выполнен с целью разработки стандартизированного минимального набора результатов для сравнения качества оказания медицинской помощи пациентам с ФП [7, 9]. По результатам данного обзора, поиска в реестре и обсуждения рабочая группа определила 18 доменов исходов, которые были разделены на три группы: долгосрочные последствия заболевания, осложнения лечения и результаты, сообщаемые пациентом. К долгосрочным последствиям заболевания относили смертность (от всех причин и сердечно-сосудистую), возникновение ишемического инсульта, системной эмболии и неклассифицированного инсульта, сердечной недостаточности, госпитализации по поводу ССЗ, управление антикоагуляцией, когнитивное функционирование. Осложнениями лечения считали геморрагический инсульт, опасное для жизни/сильное кровотечение, серьезные нежелательные явления после вмешательства и возникновение побочного эффекта от приема лекарства, которое приводило к прекращению приема назначенного лекарства. Результатами, сообщаемыми пациентом, были тяжесть симптомов и толерантность к физической нагрузке, измеренные при помощи рекомендуемых шкал.

Согласно приказу 168н[2], ведением пациента с ФП занимается врач-терапевт, консультации кардиолога возможны при необходимости выбора тактики лечения и возникновении осложнений в виде сердечной недостаточности, а также кровотечений. Мы изучили влияние соблюдения критериев оценки качества медицинской помощи на долгосрочный прогноз больных.

Цель исследования – изучить клинико-функциональные характеристики пациентов с ФП, получающих медицинскую помощь на уровне первичного звена здравоохранения, оценить количество выполняемых критериев оценки качества данной помощи и их связь через год после диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе с таким конечными точками, как частота вызовов скорой медицинской помощи (СМП), госпитализации вследствие ССЗ, развитие инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА), смерть от ССЗ и других причин.

[1] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.04.2025 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»
[2] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 N 168н (ред. от 28.02.2024) «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»

Материалы и методы

В исследовании использованы данные 108 пациентов (61 мужчина (56,5%), 47 женщин (43,5%)) с неклапанной ФП в возрасте 66,50 [59,00–71,00] года, подписавших информированное согласие на участие. Не были включены лица с клапанной ФП, онкологическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2-й стадии. Кардиологом проведено общеклиническое обследование всех пациентов, оценено соблюдение критериев оценки качества ведения больных согласно клиническим рекомендациям [10], приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации[1, 2], был выбран контроль ритма или контроль частоты сердечных сокращений, скорректирована терапия, осуществлено обучение пациентов с рекомендациями для дальнейшего наблюдения. После года диспансерного наблюдения пациентов приглашали на повторный прием к кардиологу. В информационной системе в течение года были собраны сведения о впервые диагностированных заболеваниях, вызовах СМП, госпитализациях по поводу ССЗ, инсультах/ТИА, смерти и ее причинах.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v.4.9.2 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценены на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описаны с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представлены медианой (Me), нижним и верхним квартилями (Q_1–Q_3). Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для процентных долей 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнено с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проведено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера, критерия Краскела – Уоллиса (в зависимости от значения ожидаемого явления). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применен метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определено по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Описательная характеристика изученных больных представлена в табл. 1.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 66,5 года, большая часть – мужчины (56,5%). Из модифицируемых факторов риска больные чаще всего отмечали гиподинамию, на втором месте по встречаемости было ожирение. Нарушение сна определялось как трудность с началом или поддержанием сна, ранним утренним пробуждением, которая приводит к неудовлетворенности количеством или качеством сна. На вопрос «Как бы вы охарактеризовали качество вашего сна за последний месяц?» 24 (22,2%) человека ответили «ниже среднего». Индекс коморбидности Чарльсона в среднем составил 4 балла: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, хроническая болезнь почек, наличие в анамнезе инсультов и ТИА, сахарного диабета. Более 2/3 пациентов имели признаки и I стадию ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, что подтверждалось показателем по шкале H2FPEF – 5 [4,00–6,00] баллов. Наиболее часто встречалась постоянная форма ФП.

Оценка качества медицинской помощи лицам с ФП проведена в соответствии с критериями, представленными в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020 г.

Наиболее часто врачи-терапевты указывали вариант ФП с индексом EHRA, у большинства больных в диагнозе были отмечены факторы риска, проведен полный спектр обследований. Оценки по шкалам CHA2DS2-VASc и HASBLED было недостаточно, что приводило к ошибкам в назначении АКГ-терапии. Крайне редко обсуждалась стратегия ведения пациента и проводилось интервенционное лечение (табл. 2).

При оценке конечных точек через год диспансерного наблюдения оценена частота вызовов СМП, госпитализаций по поводу ССЗ, частота инсульта/ТИА, смерти от ССЗ и других причин. Данные были взяты из информационной системы и перепроверялись при повторном визите к кардиологу через год. Полученные результаты отражены в табл. 3.

Частота вызовов СМП составила 49 (46,2%) случаев, госпитализаций вследствие ССЗ – 33 (30,6%) случая. Вызовы и госпитализации зачастую были обусловлены неконтролируемым уровнем артери-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель / Indicator	Значение / Meaning
Возраст, лет / Age, years, Me [Q_1–Q_3]	66,50 [59,00–71,00]
Мужской пол / Male gender, n (%)	61 (56,5)
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, M ± SD	30,43 ± 6,02
Курение / Smoking, n (%)	23 (21,3)
Ожирение / Obesity, n (%)	55 (50,9)
Гиподинамия / Physical inactivity, n (%)	60 (55,6)
Алкоголь / Alcohol, n (%)	8 (7,4)
Нарушения сна / Insomnia, n (%)	24 (22,2)
Апноэ сна / Sleep apnea, n (%)	4 (13,1)
СИПАП-терапия / CPAP therapy, n (%)	2 (1,9)
Неконтролируемая гипертония / Uncontrolled hypertension, n (%)	27 (25)
Контролируемая гипертония / Controlled hypertension, n (%)	69 (63,9)
Отсутствие гипертонии / Absence of hypertension, n (%)	12 (11,1)
Давность ГБ, лет / Prescription of hypertension, years, Me [Q_1–Q_3]	12,50 [4,75–20,00]
ИБС / CHD, n (%)	24 (22,2)
Давность ИБС, лет / Prescription of CHD, years, M ± SD	5,67 ± 2,69
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	18 (16,7)
Стентирование коронарных артерий / Coronary artery stenting, n (%)	8 (7,4)
Коронарное шунтирование / Coronary artery bypass grafting, n (%)	2 (1,9)
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis, n (%)	19 (17,6)
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, n (%)	23 (21,3)
Анамнез инсульта / History of stroke, n (%)	6 (5,6)
Анамнез транзиторной ишемической атаки / History of stroke, n (%)	2 (1,9)
Анамнез сахарного диабета / Diabetes mellitus, n (%)	30 (27,8)
Предстадия ХСН / The stage of CHF, n (%)	63 (58,3)
ХСН I стадии / The stage I CHF, n (%)	25 (23,1)
Функциональный класс ХСН по NYHA / Functional class of CHF according to NYHA, Me [Q_1–Q_3]	2,00 [1,00–3,00]
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me [Q_1–Q_3]	64,00 [60,00–68,00]
Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН, баллы / The scale of assessment of the clinical condition in CHF, scores, Me [Q_1–Q_3]	2,00 [1,00–3,00]
Тест шестиминутной ходьбы, м / The six-minute walking test, m, Me [Q_1–Q_3]	383,00 [298,00–427,00]
H2FPEF, баллы / scores, Me [Q_1–Q_3]	5,00 [4,00–6,00]
Впервые выявленная форма ФП / First identified AF, n (%)	5 (4,6)
Пароксизмальная форма ФП / Paroxysmal AF, n (%)	30 (27,8)
Персистирующая форма ФП / Persistent AF, n (%)	16 (14,8)
Постоянная форма ФП / Permanent AF, n (%)	57 (52,8)
Давность ФП, мес. / Prescription of AF, Me [Q_1–Q_3]	43,00 [14,00–86,75]
Баллы по шкале CHA_2DS_2-VASc / Scores on the scale CHA_2DS_2-VASc, Me [Q_1–Q_3]	3,00 [2,00–4,00]
Баллы по шкале HASBLED / Scores on the scale HASBLED, Me [Q_1–Q_3]	1,00 [0,00–2,00]
Баллы по шкале EXPA / Scores on the scale EHRA, Me [Q_1–Q_3]	1,00 [0,00–3,00]
Выполнена радиочастотная аблация / Conducted radiofrequency ablation, n (%)	9 (8,3)
Рецидив после радиочастотной аблации / Relapse after radiofrequency ablation, n (%)	6 (5,6)
Анамнез электроимпульсной терапии / History of electric pulse therapy, n (%)	6 (5,6)
Клиренс креатинина, мл/мин / Creatinine clearance, mL/min, M ± SD	80,89 ± 30,0
Индекс Чарльсона, баллы / Charleson index, scores, Me [Q_1–Q_3]	4,00 [3,00–5,25]

Примечание: *ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; СИПАП-терапия – метод лечения обструктивного апноэ сна; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *AF – atrial fibrillation; BMI – body mass index; CHD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; CPAP – continuous positive airway pressure; NYHA – New-York Heart Association.*

ального давления, у 4 пациентов – результатом развившейся ТИА. У 3 пациентов в течение года были выявлены онкологические заболевания – все они обследованы в связи с развитием кровотечения легкой степени тяжести из желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей на фоне приема АКГ.

Проведен анализ связи конечных точек с соблюдением критериев оценки качества медицинской помощи лицам с ФП. Больные были разделены на две группы, в каждой группе по 54 человека. В группе 1 (учтено не более 5 критериев – 4,00 [3,00–5,00]) госпитализации отмечены в 20 (37%) случаях, вызовы СМП – в 25 (46,3%), смертельные исходы по всем причинам – в 1 (1,9%), ТИА – в 3 (5,6%) случаях, смерть от ССЗ не определена. Так, статистически значимой связи между количеством выполненных критериев и вызовами СМП (p = 0,484), развитием ТИА (p = 0,736) и смертью от всех причин (p = 0,224) не установлено. Однако госпитализации среди данных пациентов происходили статистически значимо чаще (p = 0,015) (табл. 4).

Таблица 3. Конечные точки, проанализированные в исследовании
Table 3. Endpoints evaluated in the study

Показатель / Indicator	Значение / Value
Госпитализация по ССЗ / Hospitalization for cardiovascular reasons, n (%)	33 (30,6)
Вызов скорой медицинской помощи / Calling an ambulance, n (%)	49 (46,2)
Смерть вследствие ССЗ / Death from CVD, n (%)	3 (2,8)
Смерть вследствие других причин / All causes of death, n (%)	6 (5,6)
Транзиторная ишемическая атака / Transient ischemic attack, n (%)	4 (3,7)

Примечание: *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.*
Note: *CVD – cardiovascular diseases.*

Таблица 4. Зависимость частоты госпитализации от количества учтенных критериев качества
Table 4. The dependence of the frequency of hospitalization on the number of fulfilled quality criteria

Показатель / Indicator	Категория / Category	Группа 1 (учтены не более 5 критериев качества) / Group 1 (no more than 5 quality criteria)			p
		Me	Q_1–Q_3	n	
Госпитализации / Hospitalization	Отсутствие / The lack of	4,00	3,00–4,75	34	0,015
	Наличие / Availability	5,00	4,00–5,00	20	

Примечание: *различия показателей статистически значимы (p < 0,05).*
Note: *differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).*

Таблица 2. Критерии качества ведения пациента с фибрилляцией при включении в исследование
Table 2. Quality criteria for the management of a patient with fibrillation when included in the study

Показатель / Indicator	Значение / Value
Количество критериев качества / Number of quality criteria, Me [Q_1–Q_3]	5,50 [4,00–7,25]
Поставлен диагноз, указан вариант ФП, тяжесть по шкале EHRA / The diagnosis was made, the AF variant was indicated, the severity – EHRA, n (%)	72 (66,7)
Отмечены факторы риска / Risk factors are noted, n (%)	102 (94,4)
Проведены ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ/ ECG and Holter ECG monitoring were performed, n (%)	108 (100)
Выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование / A transthoracic echocardiographic examination was performed, n (%)	108 (100)
Выполнена оценка риска согласно шкале тромбоэмболических осложнений CHA_2DS_2-VASc / A risk assessment was performed according to the thromboembolic complications scale CHA_2DS_2-VASc, n (%)	46 (42,6)
Выполнен общий (клинический) анализ крови / A general (clinical blood test) was performed, n (%)	108 (100)
Выполнено биохимическое исследование с определением уровня калия и натрия, АСТ, АЛТ, билирубина и креатинина с расчетом клиренса креатинина / A biochemical study was performed to determine the levels of potassium and sodium, AST, ALT, bilirubin and creatinine with calculation of creatinine clearance, n (%)	63 (58,9)
Назначена АКГ-терапия при высоком риске тромбоэмболических осложнений / Anticoagulant therapy is prescribed for a high risk of thromboembolic complications, n (%)	78 (72,2)
Выбрана и обсуждена с пациентом стратегия лечения ФП / A treatment strategy for AF was selected and discussed with the patient, n (%)	38 (35,2)
При стратегии контроля ритма сделан выбор между медикаментозными и интервенционными методами лечения / If a rhythm control strategy is chosen, a choice is made between medical and interventional treatment methods, n (%)	104 (96,3)
Назначена антиаритмическая терапия согласно инструкции / Antiarrhythmic therapy is prescribed according to the instructions of the drug, n (%)	31 (28,7)
При интервенционном лечении ФП интраоперационно достигнута электрическая изоляция устьев легочных вен / During interventional treatment of AF, electrical isolation of the pulmonary vein mouths was achieved intraoperatively, n (%)	4 (3,7)

Примечание: *АКГ – антикоагулянты; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКГ – электрокардиография.*
Note: *AF – atrial fibrillation; ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase; ECG – electrocardiography.*

В группе 2 (учтено более 5 критериев качества – 7,50 [6,00–8,00]) госпитализации отмечены в 13 (24,8%) случаях, вызовы СМП – в 24 (46,2%), смерть от ССЗ – в 3 (5,6%), смертельные исходы по всем причинам – в 5 (9,4%), ТИА – в 1 (1,9%) случае. Статистически значимой связи количества учтенных критериев с вызовами СМП (p = 0,405), госпитализациями по поводу ССЗ (p = 0,864), развитием ТИА (p = 0,519), смертью от ССЗ (p = 0,689) и всех причин (p = 0,885) не установлено.

При межгрупповом сравнении отношение шансов не было статистически значимым: вызовы СМП – 1,33 (95% ДИ 0,446–3,988, p = 0,606), госпитализации вследствие ССЗ – 1,653 (95% ДИ 0,466–5,870, p = 0,517), ТИА – 4,810 (95% ДИ 0,164–141,116, p = 1,000), все смертельные исходы – 2,879 (95% ДИ 0,104–79,638, p = 1,000).

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании конечных точек нами применен метод анализа ROC-кривых. Зависимость исходов от количества выполненных критериев не была статистически значимой: частота вызовов СМП – AUC 0,502, 95% ДИ 0,392–0,613, p = 0,967; госпитализация вследствие ССЗ – AUC 0,521, 95% ДИ 0,403–0,639, p = 0,725; смерть от ССЗ – AUC 0,725, 95% ДИ 0,394–1,000, p = 0,179; развитие ТИА – AUC 0,627, 95% ДИ 0,372–0,882, p = 0,383), все смертельные исходы – AUC 0,648, 95% ДИ 0,402–0,893, p = 0,220.

Обсуждение

В настоящее время актуальность корректного ведения пациентов с ФП крайне высока в связи со старением населения, увеличением бремени заболеваний и наличием целей по повышению средней продолжительности жизни до 77 лет к 2030 г. В клинических рекомендациях по данной нозологии стратегия ведения пациента включает профилактику инсульта, контроль частоты или ритма, хирургическое лечение и лечение коморбидности. В первичном звене здравоохранения критерии оценки качества медицинской помощи в данной группе больных не всегда соблюдаются в полном объеме, что приводит к частым вызовам СМП, госпитализациям в связи с ССЗ, развитию ТИА или острого нарушения мозгового кровообращения, смертям по всем причинам.

Нами представлен портрет среднестатистического пациента с ФП, наблюдающегося в первичном звене здравоохранения: мужчина старше трудоспособного возраста со множественными факторами риска ССЗ и высокой коморбидностью. Из рекомендуемых критериев оценки качества медицинской помощи врачи-терапевты наиболее часто используют инструментальные и лабораторные методы обследования. Несмотря на более чем пятилетнюю историю существования российских клинических рекомендаций по ФП [10], не в полной мере соблюдаются критерии оценки качества по профилактике инсульта и выборе дозы АКГ в соответствии с клиренсом креатинина. Не учитывается важность регулярной оценки тромбоэмболических событий для исключения нецелевого использования длительной АКГ-терапии у пациентов низкого риска. Антиаритмическая терапия не всегда назначается с учетом безопасности препарата, крайне редко осуществляются интервенционные вмешательства.

Нами проанализирована взаимосвязь количества критериев оценки качества с такими исходами, как частота вызовов СМП, госпитализации и смерть вследствие ССЗ, смерть от других причин, частота острого нарушения мозгового кровообращения\ ТИА. Гипотеза о предикторности критериев оценки качества для исходов через год не подтвердилась по всем рассматриваемым конечным точкам. В группе с наименьшим количеством выполненных критериев оценки качества (менее 5) статистически значимо чаще определены госпитализации в течение года наблюдения. В группе с выполнением более 5 критериев не установлено взаимосвязи со всеми исходами. Также не определено различий между группами по наличию или отсутствию конечных точек. Полученные нами результаты указывают на необходимость выполнения всех критериев оценки качества медицинской помощи при диспансерном наблюдении пациентов с ФП.

К ограничению исследования относится немногочисленность группы наблюдения.

Заключение

Согласно представленным нами данным, среднестатистический пациент с постоянной формой ФП, направленный терапевтом на консультацию к врачу-кардиологу, более чем в половине случаев представляет собой пожилого мужчину с низкой физической активностью, ожирением I степени, имеющего более чем десятилетний анамнез неконтролируемой гипертонической болезни. В четверти случаев такие пациенты страдают ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа, а также имеют симптомы ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. При ведении данных больных на этапе первичного звена здравоохранения шкалу риска развития инсульта используют в 42,6% случаев, АКГ назначают в 72,2% случаев, при этом часть обследуемых не получают необходимой антикоагуляции. Пульсурежающую терапию назначают в соответствии с клиническими рекомендациями, терапия контроля ритма не всегда адекватна – могут быть назначены антиаритмические препараты IC-класса при наличии противопоказаний. В среднем соблюдают не менее 5 критериев оценки качества в соответствии с клиническими

рекомендациями. При оценке конечных точек – частоты вызовов СМП, госпитализаций вследствие ССЗ, ТИА, смерти по сердечно-сосудистым и другим причинам – статистически значимой связи с количеством учтенных критериев оценки качества медицинской помощи не обнаружено. Пациентов с ФП, у которых амбулаторно соблюдены не более 5 критериев, чаще госпитализируют по поводу ССЗ в течение года наблюдения.

Конфликт интересов

А.А. Ефремушкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Мальчёнкова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ефремушкина Анна Александровна, доктор медицинских наук, профессор профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-4688-0739

Мальчёнкова Анастасия Олеговна, врач-кардиолог диспансерного отделения краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-6783-7829

Author Information Form

Efremushkina Anna A., PhD, Professor, Professor of the Department of Therapy and General Medical Practice with a course of additional medical education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Altai State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russian Federation; ORCID 0000-0003-4688-0739

Malchenkova Anastasia O., Cardiologist of the Dispensary Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiological Dispensary”, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-6783-7829

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

AAE – 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

AOM – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Канорский С.Г., Галенко-Ярошевский П. А., Алексеенко С.Н., Голицын С.П. Фибрилляция предсердий: вчера, сегодня, завтра. Кубанский научный медицинский вестник. 2025;32(3): 107-120. doi.org/10.25207/1608-6228-2Q25-32-3-107-120

2. Ю. В. Мареев, Д. С. Поляков, Н. Г. Виноградова, И. В. Фомин, В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, Е. Г. Артемьева, Ю. В. Бадин, Е. В. Бакулина, А. С. Галявич, Т. С. Ионова, Г. М. Камалов, С. Г. Кечеджиева, Н. А. Козиолова, В. Ю. Маленкова, С. В. Мальчикова, Е. А. Смирнова, Е. И. Тарловская, Е. В. Щербинина, С. С. Якушин. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. 022 Apr 30;62(4):12-19. doi: 10.18087/cardio.2022.4.n1997

3. M. A. Shkolnikova, D. A. Jdanov, R. A. Ildarova et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / J. Geriatr. Cardiol. – 2020. – N. 2. – V. 17. – P. 74-84. – doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.

4. Беленков Ю.Н. Попова Л.В., Ильгисонис И.С. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и малыми кровотечениями в условиях терапии прямыми пероральными антикоагулянтами. Кардиология. 2021;61(12):72–81

5. Spertus J , Dorian P , Bubien R , et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Ew ect on QualiTy-of-Life (AFEQT) questionnairein patients with atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:15–25.Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010;362:1363–1373

6. Chao TF , Lip GYH , Lin YJ , et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and delta HAS BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. Thromb Haemost 2018;118:768–777.

7. William H Seligman, Zofia Das-Gupta, Adedayo O Jobi-Odeneye, Elena Arbelo, Amitava Banerjee, Andreas Bollmann, Bridget Caffrey-Armstrong, Daniel A Cehic, Ramon Corbalan, Michael Collins, Gopi Dandamudi, Prabhakaran Dorairaj, Matthew Fay, Isabelle C Van Gelder, Shinya Goto, Christopher B Granger, Bathory Gyorgy, Jeff S Healey, Jeroen M Hendriks, Mellanie True Hills, F D Richard Hobbs, Menno V Huisman, Kate E Koplan, Deirdre A Lane, William R Lewis, Trudie Lobban, Benjamin A Steinberg, Christopher J McLeod, Spencer Moseley, Adam Timmis, Guo Yutao, A John Camm, Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group, European Heart Journal, Volume 41, Issue 10, 7 March 2020, Pages 1132–1140, doi.org/10.1093/eurheartj/ehz871

8. Lau DH , Nattel S , Kalman JM , Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. Circulation 2017;136:583–596.

9. William H Seligman, Zofia Das-Gupta, Adedayo O Jobi-Odeneye, Elena Arbelo, Amitava Banerjee, Andreas Bollmann, Bridget Caffrey-Armstrong, Daniel A Cehic, Ramon Corbalan, Michael Collins, Gopi Dandamudi, Prabhakaran Dorairaj, Matthew Fay, Isabelle C Van Gelder, Shinya Goto, Christopher B Granger, Bathory Gyorgy, Jeff S Healey, Jeroen M Hendriks, Mellanie True Hills, F D Richard Hobbs, Menno V Huisman, Kate E Koplan, Deirdre A Lane, William R Lewis, Trudie Lobban, Benjamin A Steinberg, Christopher J McLeod, Spencer Moseley, Adam Timmis, Guo Yutao, A John Camm, Development of an international standard

set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group, European Heart Journal, Volume 41, Issue 10, 7 March 2020, Pages 1132–1140, doi:10.1093/eurheartj/ehz871

10. Министерство здравоохранения Российской федерации. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий» от 26.09.2025г. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/382_2

REFERENCES

1. Kanorskiy S.G., Galenko-Yaroshevsky P. A., Alekseenko S.N., Golitsyn S.P. Atrial fibrillation: yesterday, today, tomorrow. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2025;32(3): 107-120. doi.org/10.25207/1608-6228-2Q25-32-3-107-120 (in Russ.)

2. Yu. V. Mareev, D. S. Polyakov, N. G. Vinogradova, I. V. Fomin, V. Yu. Mareev, Yu. N. Belenkov, F. T. Ageev, E. G. Artemyeva, Yu. V. Baden, E. V. Bakulina, A. S. Galyavich, T. S. Ionova, G. M. Kamalov, S. G. Kechedzhieva, N. A. Koziolova, V. Y. Malenkova, S. V. Malchikova, E. A. Smirnova, E. I. Tarlovskaya, E. V. Shcherbinina, S. S. Yakushin. EPOCH: Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. 022 Apr 30;62(4):12-19. doi: 10.18087/cardio.2022.4.n1997 (in Russ.)

3. M. A. Shkolnikova, D. A. Jdanov, R. A. Ildarova et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / J. Geriatr. Cardiol. – 2020. – N. 2. – V. 17. – P. 74-84. – doi: 11/10/1909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.

4. Belenkov Yu.N. Popova L.V., Ilgisonis I.S. Tactics of management of patients with atrial fibrillation and minor bleeding during therapy with direct oral anticoagulants. Cardiology. 2021;61(12):72–81 (in Russ.)

5. Spertus J , Dorian P , Bubien R , et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Ew ect on QualiTy-of-Life (AFEQT) questionnairein patients with atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:15–25.Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010;362:1363–1373

6. Chao TF , Lip GYH , Lin YJ , et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and delta HAS BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. Thromb Haemost 2018;118:768–777.

7. William H Seligman, Zofia Das-Gupta, Adedayo O Jobi-Odeneye, Elena Arbelo, Amitava Banerjee, Andreas Bollmann, Bridget Caffrey-Armstrong, Daniel A Cehic, Ramon Corbalan, Michael Collins, Gopi Dandamudi, Prabhakaran Dorairaj, Matthew Fay, Isabelle C Van Gelder, Shinya Goto, Christopher B Granger, Bathory Gyorgy, Jeff S Healey, Jeroen M Hendriks, Mellanie True Hills, F D Richard Hobbs, Menno V Huisman, Kate E Koplan, Deirdre A Lane, William R Lewis, Trudie Lobban, Benjamin A Steinberg, Christopher J McLeod, Spencer Moseley, Adam Timmis, Guo Yutao, A John Camm, Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group, European Heart Journal, Volume 41, Issue 10, 7 March 2020, Pages 1132–1140, doi.org/10.1093/eurheartj/ehz871

8. Lau DH , Nattel S , Kalman JM , Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. Circulation 2017;136:583–596.

9. William H Seligman, Zofia Das-Gupta, Adedayo O Jobi-Odeneye, Elena Arbelo, Amitava Banerjee, Andreas Bollmann, Bridget Caffrey-Armstrong, Daniel A Cehic, Ramon Corbalan, Michael Collins, Gopi Dandamudi, Prabhakaran Dorairaj, Matthew Fay, Isabelle C Van Gelder, Shinya Goto, Christopher B Granger, Bathory Gyorgy, Jeff S Healey, Jeroen M Hendriks, Mellanie True Hills, F D Richard Hobbs, Menno V Huisman, Kate E Koplan, Deirdre A Lane, William R Lewis, Trudie Lobban, Benjamin A Steinberg, Christopher J McLeod, Spencer Moseley, Adam Timmis, Guo Yutao, A John Camm, Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group, European Heart Journal, Volume 41, Issue 10, 7 March 2020, Pages 1132–1140, doi:10.1093/eurheartj/ehz871

10. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Atrial fibrillation and flutter" dated 09/26/2025. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/382_.2 (in Russ.)

Для цитирования: *Ефремушкина А.А., Мальчёнкова А.О. Соблюдение критериев оценки качества при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий на амбулаторном этапе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-6-14*

To cite: *Efremushkina A.A., Malchenkova A.O. Compliance with quality assessment criteria for patients with atrial fibrillation at the outpatient stage. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-6-14*

УДК 613.84:616-008.9-07]:622.33
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-15-27

СВЯЗЬ КУРЕНИЯ С НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО И ЦЕРАМИДНОГО ОБМЕНА У РАБОТНИКОВ УГЛЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

И.М. Центер[1, 2], Е.Д. Баздырев[1, 2], Д.П. Цыганкова[1, 2], О.В. Нахратова[1], О.В. Груздева[1, 2], Г.В. Артамонова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• У работников угольного сектора экономики часто встречаемыми факторами сердечно-сосудистого риска являются курение и дислипидемия. Хотя некурящие демонстрируют более неблагоприятный профиль липидного обмена, выявлено, что курение способствует развитию различных форм дислипидемии.

Цель	Оценить связь нарушения липидного и церамидного обмена со статусом курения у работников угольной отрасли.
Материалы и методы	Обследованы 209 мужчин, работающих в угледобывающей отрасли. Респонденты разделены на три группы в зависимости от статуса курения: нынешние курильщики (44%), бывшие курильщики (39,9%) и никогда не курившие (26,8%). В анализируемых группах оценены дислипидемия (ДЛП) и церамидный профиль.
Результаты	Среди участников 73,2% когда-либо курили, причем 44% продолжают курить. ДЛП выявлена у 64,6%, к преобладающим формам отнесены гиперхолестеринемия (ГХС) (61,7%), высокий уровень аполипопротеина В (АпоВ) (50,7%) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) (34,5%). Низкий уровень липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) и аполипопротеина А встречался редко, случаев высокого уровня липопротеинов (а) (Лп(а)) не было. Выявлены статистические различия только по содержанию ХС-ЛНП, который был выше (p = 0,007) в группе никогда не куривших лиц (3,03 (2,43; 3,51) ммоль/л), в сравнении с ранее курившими (2,66 (2,11; 3,22) ммоль/л). Содержание АпоВ было статистически сопоставимым в группах курящих в настоящее время и никогда не куривших, но выше, чем в группе ранее куривших, при этом достоверных различий в доле случаев повышенного уровня АпоВ не обнаружено. Концентрации церамидов не зависели от статуса курения. Корреляционный анализ показал связь характеристик курения с общим холестерином, триглицеридами, АпоВ и некоторыми видами церамидов. Многофакторный анализ подтвердил влияние курения на развитие ДЛП. Так, у 27,81% респондентов курение обусловливало ГТГ, у 18,76% – повышение уровня ХС-ЛОНП, у 18,76% – повышение уровня ХС-ЛНП и АпоВ, у 14,87% – снижение уровня АпоА и повышение АпоВ, у 13,31% – повышение содержания Лп(а) и ГХС.
Заключение	Курение и ДЛП распространены среди работников угольной отрасли. Гиперхолестеринемия и повышенный уровень АпоВ – наиболее частые варианты ДЛП. Анализ церамидного профиля не показал статистически значимых различий. Липидный профиль был хуже у некурящих, однако результаты углубленного анализа позволяют, предположить, что курение негативно влияет на развитие ряда вариантов ДЛП.

Ключевые слова	Курение • Дислипидемия • Нарушение липидного обмена • Церамиды • Болезни системы кровообращения • Угольная отрасль • Шахтеры

Поступила в редакцию: *11.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *31.10.2025;* ***принята к печати:*** *10.11.2025*

Для корреспонденции: *Иосиф Маркович Центер, tsenter1998@mail.ru, адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Joseph M. Center, tsenter1998@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

THE CORRELATION BETWEEN SMOKING WITH LIPID AND CERAMIDE METABOLISM DISORDERS AMONG COAL MINING WORKERS

I.M. Tsenter[1, 2], E.D. Bazdyrev[1, 2], D.P. Tsygankova[1, 2], O.V. Nahratova[1], O.V. Gruzdeva[1, 2], G.V. Artamonova[1]

[1] Federal State Budgetary 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", 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

• Smoking and dyslipidemia are common cardiovascular risk factors among workers of the coal sector of the economy. Although non-smokers exhibit a more unfavorable profile of lipid metabolism, it has been found that smoking contributes to the development of various variants of dyslipidemia.

Aim	To investigate the correlation between lipid and ceramide metabolic disorders and smoking status among coal industry workers.
Methods	209 coal miners were examined and divided into three groups based on their smoking status: current smokers (44%), former smokers (39.9%), and never smokers (26.8%). Dyslipidemia and ceramide profile were assessed in those analyzed groups.
Results	Among the participants, 73.2% had ever smoked, and 44% are still smoking. Dyslipidemia was detected among 64.6% of the participants, the predominant types of dyslipidemia were hypercholesterolemia (61.7%), high levels of apolipoprotein B (ApoB) (50.7%), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL) (34.5%). Low levels of very-low-density lipoproteins and apolipoprotein A were rare, and no individuals had high levels of lipoprotein(a). Statistical differences were revealed only in the content of LDL, which was higher (p = 0.007) in the group of people who had never smoked (3.03 (2.43; 3.51) mmol/L) than in people who had previously smoked (2.66 (2.11; 3.22) mmol/L). The ApoB content was statistically comparable in the groups of current smokers and never smokers, but higher than in the group of former smokers, but there were no significant differences in the proportion of people with elevated ApoB levels. Ceramide concentrations were not affected by smoking status. Correlation analysis showed an association between smoking characteristics and total cholesterol, triglycerides, ApoB, and some types of ceramides. Multivariate and correlation analyses confirmed the effect of smoking on dyslipidemia development. Thus, smoking causes hypertriglyceridemia in 27.81% of respondents, an increase in VLDL in 18.76%, an increase in LDL and ApoB in 18.76%, a decrease in ApoA and an increase in ApoB in 14.87%, and an increase in Lp(a) and hypercholesterolemia in 13.31%.
Conclusion	Smoking and dyslipidemia are common among workers of the coal industry. Hypercholesterolemia and elevated ApoB levels are the most common variants of dyslipidemia. The analysis of the ceramide profile showed no statistically significant differences. The lipid profile is worse in non-smokers, but the results of an in-depth analysis suggest that smoking affects different forms of dyslipidemia.

Keywords	Smoking • Dyslipidemia • Lipid metabolism disorders • Ceramides, circulatory system diseases • Coal industry • Miners

Received: *11.10.2025;* ***received in revised form:*** *31.10.2025;* ***accepted:*** *10.11.2025*

Список сокращений

Апо А	– аполипопротеины А	Лп(а)	– липопротеин (а)
Апо В	– аполипопротеины В	ТГ	– триглицериды
БСК	– болезни системы кровообращения	ФССР	– факторы сердечно-сосудистого риска
ГТГ	– гипертриглицеридемия	ХС, ОХС	– общий холестерин
ГХС	– гиперхолестеринемия	ХС-ЛВП	– липопротеиды высокой плотности
ДЛП	– дислипидемия	ХС-ЛНП	– липопротеиды низкой плотности
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХС-ЛОНП	– липопротеиды очень низкой плотности

Введение

Профессии, связанные с добычей угля подземным методом, ассоциированы с высоким риском развития не только профессиональной патологии, но и болезней системы кровообращения (БСК). В большинстве стран БСК выступают ведущей причиной ранней инвалидизации и смертности трудоспособного населения, при этом среди БСК лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным Росстата, в 2022 г. в России от ИБС умерли 451,0 тыс. человек, из которых 50,2 тыс. человек – от инфаркта миокарда. По данным И.И. Мохначук и коллег, при анализе смертности на рабочем месте на предприятиях, занятых добычей угля, в России около 95% случаев остро развившихся заболеваний обусловлены БСК. На 5–6 таких случаев, требующих экстренной медицинской помощи, приходится один летальный исход на рабочем месте, в то время как на 7–8 случаев производственных травм – также один летальный исход [1]. Справедливо предположить, что данная неутешительная статистика может быть обусловлена недостаточной реализацией стратегии первичной и вторичной профилактики и неудовлетворительным контролем факторов сердечно-сосудистого риска (ФССР), влияющих на развитие атеросклероза. С учетом сохранения высоких показателей смертности акцент в первичной и вторичной профилактике БСК в настоящее время сделан на широкое использование уже известных и активный поиск новых биомаркеров во взаимосвязи с традиционными ФССР.

К новому перспективному направлению липидомики относят анализ плазменного уровня церамидов. Церамиды являются семейством сфингомерных липидов, состоящих из длинноцепочечных оснований сфингозина и головок жирных кислот. В исследованиях последних лет показано, что церамиды и другие сфинголипиды участвуют в регуляции клеточных ответов на внеклеточные стимулы и стресс, а также в патофизиологических механизмах ряда заболеваний [2].

Среди основных факторов, оказывающих влияние на развитие БСК, еще в 2004 г. на конгрессе Европейского кардиологического общества по результатам масштабного международного исследования INTERHEART были выделены два ведущих ФССР –дислипидемия и курение, увеличивающие вероятность развития инфаркта миокарда в 3,25 и 2,87 раза соответственно [3].

Дислипидемия (ДЛП) – состояние, при котором концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы. Гиперхолестеринемия (ГХС) является наиболее распространенной формой дислипидемии и связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. При этом повышенные уровни холестерина (ХС) липопротеина низкой плотности (ХС-ЛНП) в плазме были 15-м ведущим фактором риска смерти в 1990 г., поднявшись до 11-го места в 2007 г. и 8-го в 2019 г. [4]. Бесспорно, глобальное бремя ДЛП возросло за последние 30 лет. Кроме того, сочетание высоких уровней триглицеридов (ТГ) и низких уровней ХС липопротеина высокой плотности (ХС-ЛВП) (вместе с наличием мелких плотных частиц ЛНП), называемое атерогенной ДЛП, увеличивает риск БСК [4].

В недавно представленных популяционных данных по распространенности ДЛП в Российской Федерации в рамках анализа исследования «ЭССЕ-РФ-3» ГХС выявлена у 58,8% респондентов (63,6% женщин, 52,9% мужчин), высокий уровень ХС-ЛНП установлен у 68,0% респондентов (70,0% женщин, 65,6% мужчин), низкий уровень ХС-ЛВП – у 9,6% респондентов (10,40% женщин, 8,6% мужчин), гипертриглицеридемия (ГТГ) определена у 32,2% респондентов (28,0% женщин, 37,3% мужчин). Причем средние концентрации ОХС, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП у мужчин были несколько ниже по сравнению с женщинами, тогда как уровень ТГ, наоборот, был более низким у женщин [5].

По данным результатов ряда исследований, распространенность курения увеличилась с 25,0% в 2013–2014 гг. («ЭССЕ-РФ») до 26,2% в 2017 г. («ЭССЕ-РФ2»), однако к 2020–2022 гг. снизилась до 21,5% («ЭССЕ-РФ3»). Отмечено, что для лиц женского пола это соответствовало тенденции общей выборки, при этом среди лиц мужского пола наблюдалось последовательное снижение доли курения, составившей 41,3, 37,0 и 34,3% соответственно [6].

В настоящее время в литературе представлены убедительные данные о связи табакокурения с развитием ДЛП [7]. Риск возникновения ИБС у людей, употребляющих табак, возрастает более чем на половину по сравнению с теми, кто никогда не курил, и этот риск дополнительно увеличивается при наличии таких факторов, как высокий уровень ХС, избыток ТГ и мужской пол (95% ДИ 0,96–2,27, p = 0,078). Однако отказ от курения позволяет существенно снизить эту вероятность [8].

Патогенез негативного влияния курения на сердечно-сосудистую систему активно изучается. Курение индуцирует окислительные процессы, отрицательно влияет на тромбоцитарную функцию, фибринолиз, воспаление и вазомоторную функцию. В совокупности все эти провоцирующие атеросклероз эффекты удваивают 10-летний риск сердечно-сосудистых событий с летальным исходом у курящих лиц в сравнении с некурящими [9]. Воздействие сигаретного дыма ухудшает липидный профиль сыворотки крови и функцию эндотелиальных клеток сосудов, что ускоряет развитие атеросклероза [10]. Также представляет интерес влияние курения на церамиды, модулирующие сигнальные пути, участвующие в регуляции метаболизма

глюкозы, синтеза триацилглицеридов, в развитии апоптоза, фиброза и атеросклероза. Повышенный уровень церамидов плазмы крови ассоциирован с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями, включая ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [11].

Несмотря на уже многократно и достоверно доказанную взаимосвязь курения и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также БСК и нарушений липидного обмена, влияние курения на обмен церамидов изучено недостаточно и в основном в рамках экспериментальных исследований.

Цель исследования – оценить связь нарушения липидного и церамидного обмена со статусом курения у работников угольной отрасли.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование включены 209 респондентов мужского пола – работников угледобывающей отрасли Кузбасса (горнорабочие очистного забоя, машинисты горных выемочных машин, электрослесари подземные, горномонтажники подземные, горнорабочие подземные, машинисты подземных установок и проходчики). Данные о ФССР шахтеров получены в ходе периодического медицинского осмотра в 2022–2023 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из протокола № 8 от 10.10.2022). До включения в исследование все подписали форму информированного добровольного согласия.

Протокол исследования включал сбор анамнестических данных об основных ФССР (курение, алкоголь, ожирение, артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена), ранее зарегистрированных БСК и получаемой терапии. Клинико-инструментальная часть исследования включала измерение систолического и диастолического артериального давления, расчет индекса массы тела, а также верификацию артериальной гипертензии и ожирения в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. У куривших лиц был рассчитан индекс пачка-лет и индекс курящего человека по общепринятой методике.

Анализ исследуемой группы показал высокую частоту курения, артериальной гипертензии и ДЛП; более половины респондентов употребляли алкоголь, у одной четверти диагностировано ожирение (табл. 1). Необходимо отметить, что лишь у 4,3% респондентов отсутствовали традиционные ФССР и БСК. Кроме того, не установлено случаев ранее перенесенного инсульта, инфаркта миокарда и сахарного диабета. Включенные в данное исследование респонденты не получали липидснижающую терапию; лицам с установленной на периодическом медицинском осмотре артериальной гипертензией была назначена гипотензивная терапия.

Определение уровня ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) и ХС-ЛВП плазмы крови выполнено при помощи стандартных тест-систем (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Анализ уровня липидов оценен согласно клиническим рекомендациям по нарушениям липидного обмена 2023 г. [8]. К оптимальным значениям параметров, характеризующих липидный обмен, у мужчин группы низкого риска отнесены следующие: ОХС < 5,0 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС-ЛНП < 3,0 ммоль/л, ХС ЛОНП < 0,85 ммоль/л и ХС-ЛВП > 1,0 ммоль/л.

Определение уровня липопротеина (а) (Лп(а)) выполнено методом ИФА с использованием тест-системы Human Lp (a) ELISA Kit (AssayPro, США) согласно протоколу производителя. К оптимальному уровню Лп(а) отнесено значение < 30 (мг/дл). Определение уровня аполипопротеинов А (АпоА) и В (АпоВ) проведено иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Roche Cobas c 311 (Roche Diagnostics, Швейцария). Повышенным уровнем АпоВ считался > 1,0 г/л, сниженным уровнем АпоА < 1,2 г/л.

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование респондентов
Table 1. General characteristics of the respondents included in the study

Параметр / Parameter	n = 209
Возраст, лет / Age, years, Me (Q1; Q3)	39 (34; 45)
Длительность работы в подземных условиях, лет / Duration of work in underground conditions, years, Me (Q1; Q3)	14,0 (10,0; 16,0)
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, Me (Q1; Q3)	27,34 (24,76; 29,94)
Ожирение / Obesity, n (%)	52 (24,9)
Курение в прошлом / Ever smoking, n (%)	153 (73,2)
Прием алкоголя / Alcohol intake, n (%)	113 (54,1)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	91 (43,5)
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	135 (64,6)
Отсутствие традиционных ФССР и БСК / Absence of traditional CRF and CSD, n (%)	9 (4,3)

Примечание: *БСК – болезни системы кровообращения; ИМТ – индекс массы тела; ФССР – факторы сердечно-сосудистого риска.*
Note: *BMI – body mass index; CRF – cardiovascular risk factors; CSD – circulatory system diseases.*

Полуколичественное определение уровня церамидов в сыворотке крови выполнено в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (ввиду отсутствия официально принятых единиц измерения, далее в тексте результаты будут представлены в виде условных единиц × 10–4). Определение уровней липидов в образцах сыворотки крови проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Идентификация липидов произведена средствами скриптов LipidMatch. Номенклатура липидов соответствовала LipidMaps. В ходе работы проанализированы церамиды (Cer d18:1) с содержанием жирно-кислотного остатка с разной длиной углеводородной цепи: C12:0 – лауриновая, C14:0 – миристиновая, C16:0 – пальмитиновая, C16:1 – пальмитолеиновая, C17:0 – маргариновая, C18:0 – стеариновая, C18:1 – олеиновая, C19:0 – нонадециловая, C20:0 – арахиновая, C20:1 – эйкозеновая, C21:0 – генэйкозановая, C22:0 – бегеновая, C23:0 – трикозиловая, C24:0 – лигноцериновая, C24:1 – нервоновая.

Статистический анализ

Статистическая обработка массива данных проведена с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения данных оценен с помощью критерия Шапиро – Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %). Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), в качестве мер рассеяния использованы процентили (25% (Q1) и 75% (Q3)). Для оценки различий относительных величин использован анализ таблиц сопряженности 2 × 2. Сравнение трех и более независимых групп проведен с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису. Для анализа связей между признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для изучения взаимосвязей факторов риска применен многофакторный анализ (анализ главных компонентов). Различия медиан и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Курение определено ведущим ФССР среди обследованных лиц. Большая часть участников (73,2%) когда-либо курили, из них лишь 56 (26,8%) респондентов никогда не курили, чуть менее половины (92 (44%)) курили в настоящее время, и 61 (39,9%) отказались от табакокурения более чем за год до участия в исследовании. Медиана возраста начала курения составила 18 (16; 20) лет, при этом минимальный возраст начала курения – 10 лет, максимальный – 30 лет. Медиана длительности курения – 21 (16; 27) год, минимальная продолжительность – 1 год, максимальная – 39 лет. У курящих лиц медиана индекса пачка-лет составила 10,5 (6,6; 15,7), а индекс курящего человека – 120 (120; 180), что свидетельствовало о длительном и интенсивном курении и характеризовало данную группу как группу высокого риска развития заболеваний не только респираторной, но и сердечно-сосудистой систем.

У 64,6% участников исследования выявлена ДЛП, которая была второй по частоте встречаемости среди ФССР. Медианы концентраций параметров, характеризующих липидный обмен, были в пределах референсных значений, за исключением ОХС и АпоВ, которые превышали норму (табл. 2). Из вариантов ДЛП большинство составила ГХС (61,7%), у половины исследуемых отмечен повышенный уровень АпоВ (50,7%), чуть более трети лиц имели повышенный уровень ХС-ЛНП (34,5%), с одинаковой частотой выявлены ГТГ (23,0%) и пониженный уровень ХС-ЛВП (23,9%). К наиболее редким вариантам ДЛП отнесены низкий уровень ХС-ЛОНП и АпоА, случаев высокого уровня Лп(а) не выявлено. Так как в настоящее время отсутствует понятие референсных значений для изучаемых в данном исследовании церамидов, сложно оценить значимость той или иной концентрации. Стоит лишь отметить, что наименьшая концентрация определена у Cer d18:1/12:0, максимальная – у Cer d18:1/24:0.

При сравнительном анализе с учетом статуса курения выявлены незначительные различия (табл. 3). Отклонение медиан концентраций изучаемых липидов от референсных значений определено во всех анализируемых группах по уровню ОХС, по уровню АпоВ – в группе курящих и никогда не куривших, по уровню ХС-ЛНП – в группе никогда не куривших. Статистически значимые различия установлены только в содержании ХС-ЛНП и АпоВ. Так, уровень ХС-ЛНП был выше ($p = 0,007$) в группе никогда не куривших лиц (3,03 (2,43; 3,51) ммоль/л), чем у ранее куривших (2,66 (2,11; 3,22) ммоль/л), что бесспорно нашло отражение в частоте лиц с данным видом ДЛП. Содержание АпоВ было статистически сопоставимым в группах курящих в настоящее время и никогда не куривших, но выше, чем в группе ранее куривших, при этом различий в доле лиц, имевших повышенный уровень АпоВ, не выявлено.

При объединении в одну группу ранее куривших и курящих в настоящее время и выполнении сравнительного анализа с никогда не курившими лицами выявлен ряд статистически значимых различий. При анализе медианных значений концентраций изучаемых параметров выявлено, что уровни ОХС, АпоВ, ХС-ЛНП превышали нормативные значения и были выше среди никогда не куривших лиц в сравнении с когда-либо курившими. Уров-

ни остальных липидов находились пределах оптимальных значений. Статистически достоверно большая частота лиц с высоким уровнем ХС-ЛНП, пониженным уровнем АпоА, а также повышенная концентрация ОХС, ХС-ЛНП установлены у никогда не куривших респондентов.

Сравнительный анализ концентраций церамидов плазмы не показал статистически значимых различий с учетом статуса курения. Однако необходимо отметить, что максимальные концентрации изучаемого Cer d18:1 были в группе ранее куривших (Cer 12:0, 14:0, 18:0, 20:0, 21:0, 22:0 и 24:1), несколько меньшие концентрации Cer d18:1 определены в группе никогда не куривших лиц (Cer 18:1, 19:0, 20:1, 23:0 и 24:0), повышенные концентрации Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/16:1, Cer d18:1/17:0 выявлены у курящих в настоящее время респондентов.

При проведении корреляционного анализа параметров, характеризующих статус курения с одной стороны и концентрации липидов – с другой, выявлены слабые, но статистически достоверные связи. Установлена положительная связь возраста начала курения с уровнем ТГ (r = 0,3232; p = 0,004) и АпоВ (r = 0,3028; p = 0,008), индекса пачка-лет с уровнем ОХС (r = 0,226; p = 0,005), длительности курения с уровнем ОХС (r = 0,326; p = 0,003). Отмечена отрицательная связь индекса пачка-лет с уровнем Cer d18:1/17:0 (r = –0,2908; p = 0,05) и с Cer d18:1/18:1 (r = –0,2262; p = 0,05), а также количества выкуриваемых сигарет с Cer d18:1/17:0 (r = –0,2432; p = 0,05). Таким образом, при увеличении на один год длительности курения и на один пачка-год можно ожидать роста ОХС на 0,034 и 0,019 ммоль/л соответственно.

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика респондентов
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of the respondents

Параметр / Parameter	n = 209
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L, Me (Q1; Q3)	5,24 (4,59; 5,64)
ХС-ЛВП, ммоль/л / HDL, mmol/L, Me (Q1; Q3)	1,14 (1,01; 1,34)
ХС-ЛНП, ммоль/л / LDL, mmol/L, Me (Q1; Q3)	2,82 (2,73; 2,92)
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L, Me (Q1; Q3)	1,12 (0,90; 1,65)
ХС-ЛОНП, ммоль/л / VLDL, mmol/L, Me (Q1; Q3)	0,51 (0,41; 0,75)
АпоА, г/л / ApoA, g/L, Me (Q1; Q3)	1,55 (1,39; 1,70)
АпоВ, г/л / ApoB, g/L, Me (Q1; Q3)	1,02 (0,88; 1,21)
Лп(а), мг/дл / Lp(a), mg/dl, Me (Q1; Q3)	7,98 (5,93; 11,1)
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%)	129 (61,7)
Пониженный уровень ХС-ЛВП / Low HDL level, n (%)	50 (23,9)
Повышенный уровень ХС-ЛНП / High LDL level, n (%)	72 (34,5)
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia, n (%)	48 (23,0)
Повышенный уровень ХС-ЛОНП / High VLDL level, n (%)	37 (17,7)
Пониженный уровень АпоА / Low ApoA level, n (%)	11 (5,3)
Повышенный уровень АпоВ / High ApoB level, n (%)	106 (50,7)
Повышенный уровень Лп(а) / High Lp(a) level, n (%)	0 (0)
Cer d18:1/12:0 ($\times 10^{-4}$)	0,36 (0,00; 0,71)
Cer d18:1/14:0 ($\times 10^{-4}$)	1,15 (0,89; 1,70)
Cer d18:1/16:0 ($\times 10^{-4}$)	127,94 (107,65; 156,13)
Cer d18:1/16:1 ($\times 10^{-4}$)	0,69 (0,43; 1,13)
Cer d18:1/17:0 ($\times 10^{-4}$)	3,24 (2,61; 4,21)
Cer d18:1/18:0 ($\times 10^{-4}$)	64,66 (50,62; 80,52)
Cer d18:1/18:1 ($\times 10^{-4}$)	1,51 (1,15; 1,89)
Cer d18:1/19:0 ($\times 10^{-4}$)	1,68 (1,22; 2,21)
Cer d18:1/20:0 ($\times 10^{-4}$)	56,74 (47,48; 70,76)
Cer d18:1/20:1 ($\times 10^{-4}$)	0,81 (0,42; 1,21)
Cer d18:1/21:0 ($\times 10^{-4}$)	576,22 (11,28; 819,98)
Cer d18:1/22:0 ($\times 10^{-4}$)	890,74 (801,28; 993,37)
Cer d18:1/23:0 ($\times 10^{-4}$)	853,97 (776,76; 963,07)
Cer d18:1/24:0 ($\times 10^{-4}$)	6737,84 (6314,85; 7083,14)
Cer d18:1/24:1 ($\times 10^{-4}$)	809,83 (701,60; 943,60)

Примечание: *здесь и далее в табл. 3: АпоА – аполипопротеины А; АпоВ – аполипопротеины В; Лп(а) – липопротеин (а); ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС-ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ХС-ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ХС-ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; Cer – церамиды.*
Note: *Here and further in Table 3: ApoA – apolipoproteins A; ApoB – apolipoproteins B; Cer – ceramides; HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-desity lipoprotein; Lp(a) – lipoprotein (a); TC – total cholesterol; TG – triglycerides; VLDL – very low-density lipoprotein.*

Далее проведен анализ влияния курения на различные варианты нарушения липидного обмена методом главных компонентов многофакторного анализа как в целом у курящих лиц, так и с дифференцировкой по возрасту (≤ 39 лет, n = 106 и ≥ 40 лет, n = 103) и длительности работы в подземных условиях (≤ 13 лет, n = 103 и ≥ 14 лет, n = 106). Так, среди курящих лиц в целом курение обусловливало у 27,81% респондентов ГТГ (–0,84) и повышение уровня ХС-ЛОНП (–0,85), у 18,76% – повышение уровня ХС-ЛНП (0,85) и АпоВ (0,59), у 18,76% – повышение уровня ХС-ЛНП (0,85) и АпоВ (0,59), у 14,87% – снижение уровня АпоА (0,77) и повышение АпоВ (0,54), у 13,31% – повышение содержания Лп(а) (–0,68) и ГХС (–0,66).

В возрастной категории ≤ 39 лет курение обусловливало у 33,71% работников угольной отрасли ГТГ (–0,82) и повыше-

ние ХС-ЛНП (–0,83), у 20,74% – повышение ХС-ЛНП (–0,86) и АпоВ (–0,51), у 15,11% – снижение ХС-ЛВП (0,23) и повышение Лп(а) (–0,84). В возрастной категории ≥ 40 лет у 27,93% лиц курение приводило к ГТГ (0,86) и повышению ХС-ЛОНП (0,85), у 19,80% – к повышению ХС-ЛНП (0,77) и АпоВ (–0,69), у 15,75% – к снижению ХС-ЛВП (–0,72) и АпоА (–0,71), у 13,21% – к повышению

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика респондентов с учетом статуса курения
Table 3. Clinical and laboratory characteristics of the respondents, taking into account the smoking status

Параметр / Parameter	Курящие в настоящее время / Smokers, n = 92	Курившие в прошлом / Smokers in the past, n = 61	Никогда не курившие / Never smoked, n = 56	p
Возраст, лет / Age, years, Me (Q1; Q3)	38,5 (34,0; 44,0)	40,0 (36,0; 46,0)	39,0 (34,0; 44,25)	0,461
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	57 (62,0)	40 (65,6)	38 (67,9)	0,778
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L, Me (Q1; Q3)	5,13 (4,43; 5,55)	5,21 (4,62; 5,60)	5,43 (4,69; 6,00)	0,073
ХС-ЛВП, ммоль/л / HDL, mmol/L, Me (Q1; Q3)	1,15 (0,99; 1,34)	1,14 (1,06; 1,33)	1,15 (1,03; 1,35)	0,984
ХС-ЛНП, ммоль/л / LDL, mmol/L, Me (Q1; Q3)	2,70 (2,40; 3,18)	2,66 (2,11; 3,22)	3,03 (2,43; 3,51)	0,009
ТГ, ммоль/л /TG, mmol/L, Me (Q1; Q3)	1,12 (0,90; 1,73)	1,11 (0,90; 1,69)	1,17 (0,89; 1,48)	0,985
ХС-ЛОНП, ммоль/л / VLDL, mmol/L, Me (Q1; Q3)	0,51 (0,41; 0,79)	0,50 (0,41; 0,77)	0,53 (0,40; 0,67)	0,985
АпоА, г/л/ ApoA, g/L, Me (Q1; Q3)	1,54 (1,40; 1,69)	1,58 (1,40; 1,69)	1,54 (1,36; 1,73)	0,899
АпоВ, г/л/ ApoB, g/L, Me (Q1; Q3)	1,04 (0,89; 1,25)	0,97 (0,84; 1,08)	1,04 (0,95; 1,21)	0,020
Лп(а), мг/дл/Lp(a), mg/dl, Me (Q1; Q3)	7,61 (5,77; 10,67)	7,97 (5,91; 11,46)	8,25 (6,28; 11,15)	0,724
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%)	53 (57,6)	36 (59,0)	38 (67,9)	0,504
Пониженный уровень ХС-ЛВП / Low HDL level, n (%)	25 (27,2)	13 (21,3)	12 (21,4)	0,605
Повышенный уровень ХС-ЛНП / High LDL level, n (%)	29 (31,5)	17 (27,9)	26 (46,4)	0,043
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia, n (%)	23 (25,0)	15 (24,6)	10 (17,9)	0,637
Повышенный уровень ХС-ЛОНП / High VLDL level, n (%)	16 (17,4)	12 (19,7)	9 (16,1)	0,897
Пониженный уровень АпоА / Low ApoA level, n (%)	3 (3,3)	2 (3,3)	6 (10,7)	0,085
Повышенный уровень АпоВ / High ApoB level, n (%)	50 (54,3)	25 (41,0)	31 (55,4)	0,104
Повышенный уровень Лп(а) / High Lp(a) level, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Cer d18:1/12:0 (×10^{-4})	0,27 (0; 0,76)	0,42 (0; 0,72)	0,40 (0; 0,54)	0,658
Cer d18:1/14:0 (×10^{-4})	1,19 (0,97; 1,88)	1,19 (0,90; 1,68)	1,08 (0,81; 1,56)	0,206
Cer d18:1/16:0 (×10^{-4})	134,61 (111,40; 160,27)	122,58 (105,99; 150,40)	126,25 (110,89; 150,83)	0,439
Cer d18:1/16:1 (×10^{-4})	0,76 (0,44; 1,14)	0,63 (0,43; 1,19)	0,62 (0,41; 0,94)	0,356
Cer d18:1/17:0 (×10^{-4})	3,47 (2,73; 4,38)	3,11 (2,56; 4,09)	3,14 (2,62; 3,98)	0,493
Cer d18:1/18:0 (×10^{-4})	62,18 (49,84; 78,70)	66,75 (53,53; 82,76)	65,12 (50,77; 84,21)	0,775
Cer d18:1/18:1 (×10^{-4})	1,50 (1,06; 1,87)	1,44 (1,15; 1,83)	1,56 (1,36; 1,93)	0,550
Cer d18:1/19:0 (×10^{-4})	1,63 (1,22; 2,16)	1,60 (1,18; 2,18)	1,83 (1,27; 2,43)	0,578
Cer d18:1/20:0 (×10^{-4})	54,60 (46,67; 72,40)	58,13 (48,35; 67,07)	57,63 (47,24; 70,18)	0,941
Cer d18:1/20:1 (×10^{-4})	0,71 (0; 1,13)	0,83 (0,48; 1,26)	0,98 (0,61; 1,22)	0,236
Cer d18:1/21:0 (×10^{-4})	543,78 (11,03; 800,26)	705,35 (12,70; 878,13)	16,16 (11,24; 770,60)	0,181
Cer d18:1/22:0 (×10^{-4})	890,54 (806,44; 963,32)	902,31 (799,19; 997,47)	884,87 (792,34; 997,47)	0,848
Cer d18:1/23:0 (×10^{-4})	850,10 (791,06; 980,30)	859,05 (732,76; 944,59)	862,46 (768,68; 948,14)	0,936
Cer d18:1/24:0 (×10^{-4})	6743,80 (6377,71; 7106,81)	6573,01 (6192,12; 7001,54)	6846,90 (6318,69; 7090,15)	0,380
Cer d18:1/24:1 (×10^{-4})	798,41 (689,02; 928,34)	824,97 (719,97; 959,54)	813,50; 707,99; 1010,90)	0,421

концентрации Лп(а) (0,49) и ГХС (0,76).

У работников угольной отрасли со стажем ≤ 13 лет курение было ответственно у 29,94% респондентов за ГТГ (–0,82) и повышенный уровень ХС-ЛОНП (–0,81), у 17,80% – за повышенный уровень ХС-ЛНП (–0,74) и АпоВ (–0,56), у 14,21% – за ГХС (–0,65) и повышенный уровень Лп(а) (–0,51), у 13,80% – за повышенное содержание Лп(а) (0,65) и пониженный уровень АпоА (–0,58). Незначительные различия продемонстрированы для лиц со стажем ≥ 14 лет. Так, для данной категории респондентов курение обусловливало у 26,74% респондентов ГТГ (0,88) и повышенный уровень ХС-ЛОНП (0,89), у 21,08% – повышенные уровни ХС-ЛНП (–0,85) и АпоВ (–0,64), у 16,05% – снижение содержания ХС-ЛВП (–0,63) и АпоА (–0,84).

Обсуждение

Результаты одноцентрового исследования, включившего 209 работников угольной отрасли, продемонстрировали высокую частоту курения (73,2%) и ДЛП (64,6%). К наиболее распространенным вариантам ДЛП были отнесены ГХС (61,7%) и повышенный уровень ХС-ЛНП (34,5%). Сравнительный анализ ДЛП и церамидного профиля с учетом статуса курения не продемонстрировал более худшего профиля у курящих лиц. Необходимо отметить, что наиболее худший профиль наблюдался у никогда не куривших респондентов, что не укладывается в общепринятые и привычные нам доктрины здорового образа жизни. Хотя рядом автором выявлена связь курения с ДЛП, в исследовании W. Jeong и коллег с включением 8 398 южнокорейских мужчин у курящих в настоящее время (курение обычных и электронных сигарет) наблюдался более высокий риск ДЛП по сравнению с некурящими (у ранее куривших ОШ 1,60, 95% ДИ 1,41–1,83; курильщик обычных сигарет: ОШ 1,21, 95% ДИ 1,06–1,38) [12]. В исследовании, проведенном в Иране и включавшем 7 586 участников, распространенность ДЛП среди курящих в настоящее время лиц (54,9%) была выше, чем у ранее куривших, но отказавшихся от данной привычки на момент исследования (43,9%), и никогда не куривших (38,0%). В ходе анализа у курящих лиц, в сравнении с некурящими, установлен в два раза более высокий риск аномального ХС-ЛВП (ОШ 2,28, 95% ДИ 1,98–2,62) и ГТГ (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,15–1,67). При этом исследователи не выявили значительной разницы в уровне ОХС и ХС-ЛПНП между двумя группами. Была обнаружена связь между количеством выкуриваемых сигарет и ХС-ЛВП и ТГ, но не для ОХС и ХС-ЛНП [13]. Еще в одном исследовании [7] отмечено, что у курящих лиц почти в три раза выше вероятность аномального уровня ХС-ЛВП (ОШ 2,9, 95% ДИ 2,28–3,69), почти в два раза выше уровень аномального ТГ (ОШ 1,71, 95% ДИ1,38–2,13) и ДЛП (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,53–2,25). У ранее куривших риск аномального уровня ХС-ЛВП (ОР 1,51, 95% ДИ 1,06–2,16) был выше по сравнению с некурящими.

Следует отметить, что в ряде исследований наряду с описанием негативного влияния курения на сердечно-сосудистое здоровье доказаны его позитивные эффекты, что указывает на так называемый парадокс курения [14]. При этом связь курения с развитием инфаркта миокарда, инсульта, онкопатологии, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, различных респираторных заболеваний (перечень состоит из более чем 30 заболеваний) подтверждена результатами многочисленных исследований [15]. По данным проведенного нами анализа сложно утверждать о возможном позитивном влиянии табакокурения на липидный обмен, так как в ходе корреляционного и многофакторного анализа (метод главных компонент) было подтверждено влияние курения на ДЛП.

Так, корреляционный анализ продемонстрировал связь (хотя и слабую) между атрибутами, характеризующими курение (возраст начала курения, длительность курения, количество выкуриваемых сигарет и индекс пачка-лет), уровнем ОХС, ТГ, АпоВ и двумя церамидами (Cer d18:1/17:0 и Cer d18:1/18:1). В ходе многофакторного анализа в более молодом возрасте, чем у половины респондентов, курение связано с ГТГ и повышением содержания ХС-ЛНП, АпоВ, в меньшей степени – с низким уровнем ХС-ЛВП и более высоким содержанием Лп(а). У лиц старше 40 лет помимо вышеуказанных вариантов курение обусловливало повышение уровня ХС-ЛОНП, в меньшей степени – ОХС и более высокий уровень Лп(а). В отношении длительности работы получены схожие результаты: примерно в половине случаев (48%), как у менее, так и более стажированных лиц, курение обусловливало ГТГ, повышенные уровни ХС-ЛОНП, ХС-ЛНП и АпоВ.

В настоящее время акцент в борьбе с БСК в том числе сделан на поиск новых биомаркеров для эффективного прогнозирования и профилактики, поэтому изучение церамидов является перспективным направлением. Церамиды представляют собой основные компоненты сигнальных путей сфинголипидных клеток, а их уровни в плазме связаны с кардиометаболическими нарушениями [16].

В исследовании A.S. Havulinna и коллег продемонстрировано, что Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0 и Cer d18:1/24:1, Cer d18:1/24:0 ассоциированы с риском развития инфаркта миокарда и смерти от БСК [17]. Позже в исследовании J.W. Meeusen и коллег к факторам высокого риска отнесены такие церамиды, как Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0 и Cer d18:1/24:1, Cer d18:1/24:0 [18]. В результате работы M. Hilvo и коллег показано, что определение концентрации церамидов в сыворотке крови позволяет спрогнозировать сердечно-сосуди-

стые атеросклеротические заболевания (ИБС, инсульт, сердечную недостаточность и фибрилляцию предсердий) [19, 20]. S. Anroedh и коллеги установили, что связь между церамидами и БСК сильнее в отношении рецидивирующих событий и летальных исходов [21]. Церамиды способны модулировать сигнальные пути, участвующие в регуляции метаболизма глюкозы, синтеза триацилглицеридов, в развитии апоптоза, фиброза и атеросклероза. Повышенные уровни церамидов в плазме крови ассоциированы с атеросклеротическими и сопутствующими заболеваниями, включая ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [11].

Согласно исследованию L. Wigger и коллег, количество молекул-предшественников церамидов, дигидроцерамидов, повышается за несколько лет до дебюта сахарного диабета 2-го типа [22]. Кроме того, соотношение церамидов Cer (d18:1/18:0)/Cer (d18:1/16:0) позволяет прогнозировать возникновение диабета [23]. Y.K. Gui и коллеги пришли к выводу, что повышенный уровень церамидов в плазме крови является предиктором как риска, так и тяжести заболевания среди пациентов с инсультом по ишемическому типу [24].

Хотя связь между курением и БСК, а также роль липидов в развитии многих заболеваний давно установлена, воздействие курения на содержание церамидного профиля изучено недостаточно, преимущественно в рамках экспериментальных работ. Так, установлено, что сигаретный дым приводил к увеличению Cer d18:1/20:0 и галабиозилцерамидов d18:1/25:0, Cer d18:1/24:0, Cer d18:1/24:1, Cer d18:1/18:0 в плазме крови, печени, легких и брюшной аорте мышей [25]. В ранее проведенном исследовании в нашем центре были обнаружены ассоциации уровней Cer в висцеральной жировой ткани и курения у пациентов с ИБС, проявляющиеся увеличением концентрации Cer d18:1/16:0, 18:0, 24:1 и 22:0. В периваскулярной жировой ткани курящих пациентов выявлено повышенное содержание Cer d18:1/14:0, 17:0, но необходимо отметить, что исследование было выполнено среди пациентов с ИБС [25].

Согласно проведенному нами анализу влияния курения на уровень церамидов плазмы крови можно предполагать, что курение все же оказывает некоторое влияние на уровень Cer d18:1 (12:0, 14:0, 16:0, 16:1, 17:0, 18:0, 20:0, 21:0, 22:0 и 24:1). Так, у бывших и настоящих курильщиков концентрации данных Cer были выше, чем у людей, которые никогда не курили, хотя это различие не имело статистической достоверности. Указанное предположение требует дополнительных исследований и анализов.

Ограничения исследования

Прежде всего, небольшой размер выборки затрудняет обобщение результатов. Помимо этого, в рамках настоящего исследования не были учтены важные факторы, способные существенно влиять на результаты: наличие избыточной массы тела и ожирения, особенности пищевого поведения, потребление алкоголя и т. д. Эти аспекты представляют собой значительный потенциал для будущих научных исследований и позволят выполнить более глубокий анализ, в том числе механизмов формирования изучаемых процессов.

Заключение

Курение и ДПЛ являются наиболее распространенными ФССР у лиц, занятых в угольной отрасли. Наиболее частыми вариантами ДЛП были ГХС и повышенный уровень АпоВ, реже отмечены случаи низкого уровня ХС-ЛОНП и АпоА. Среди обследованных лиц не выявлено случаев повышенного уровня Лп(а). Анализ церамидного профиля не показал статистически значимых различий среди исследуемых групп. Наиболее неблагоприятный профиль липидного обмена наблюдался среди некурящих по сравнению с теми, кто когда-либо курил. Тем не менее обнаруженные корреляционные связи и результаты многофакторного анализа позволяют предположить негативное влияние курения на липидный обмен у данной категории респондентов.

Конфликт интересов

И.М. Центер заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Нахратова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Г.В. Артамонова является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

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

Информация об авторах

Центер Иосиф Маркович, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000- 0002-9048-8294

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

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

Нахратова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2778-6926

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Артамонова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Author Information Form

Tsenter Iosif M., Research Assistant at the laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Medical Care Optimization, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9048-8294

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

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

Nahratova Olga V., Junior Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2778-6926

Gruzdeva Olga V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research at the Department of Experimental Medicine, the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Artamonova Galina V., PhD, Professor, Deputy Director for Science, Head of the Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мохначук И.И., Пиктушанская Т.Е., Брылева М.С., Бетц К.В. Смертность на рабочем месте на предприятиях угольной промышленности России. Мед. труда и пром. экол. 2023; 63(2): 88–93. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023- 63-2-88-93.

2. Mantovani A., Altomari A., Lunardi G., Bonapace S., Lippi G., Bonnet F., Targher G. Association between specific plasma ceramides and high-sensitivity C-reactive protein levels in postmenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Metab., 2020; 46 (4): 326–330. doi: 10.1016/j.diabet.2019.05.008.

3. Yusuf, S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum, A., Lanas, F., McQueen M, Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., and Lisheng L. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. The Lancet 2004;364(9437):937-52.

4. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. Nat Rev Cardiol. 2021 Oct;18(10):689-700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4

5. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М. Б., Карамнова Н. С., Евстифеева С. Е., Литинская О. А., Покровская М.С., Имаева Н.А., Филичкина Е.М., Ивлев О.Е., Свинин Г. Е., Гоманова Л. И., Долудин Ю.В., Ефимова И. А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К. Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Шрамко В.С., Никулин В. Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И. Н., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Исаханова М. М., Уметов М. А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И. А., Ямашкина Е. И., Есина М.В., Куняева Т. А., Никитина А. М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Концевая А.В., Шальнова С.А. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791. EDN DGYJLA

6. Драпкина О.М., Максимов С.А., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Зеленина А.А., Литинская О.А., Покровская М.С., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышикова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Назаров Б.М., Кескинов А.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Концевая А.В. Распространенность и динамика курения в России по данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3790. doi:10.15829/1728-8800-2023-3790. EDN NLZAXM.

7. Association between lipid profiles and cigarette smoke among adults in the Persian cohort (Shahedieh) study/ M. Momayyezi ,S. Jambarsang , H. Fallahzadeh [et al.]// BMC Public Health.- 2024.-Vol. 7, № 24(1). P.1256

8. Баздырев Е.Д., Максимов С.А., Галимова Н.А., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Связь курения с ишемической болезнью сердца в зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(1):7-15. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-7-15

9. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. J Thorac Dis. 2020;12(7):3866-76. doi:10.21037/jtd.2020.02.47.

10. Ma B, Chen Y, Wang X, et al. Cigarette smoke exposure impairs lipid metabolism by decreasing low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes. Lipids Health Dis. 2020;19(1):88. doi:10.1186/s12944-020-01276-w.

11. Mantovani A, Dugo C.Ceramides and risk of major adverse cardiovascular events: A meta-analysis of longitudinal studies. J Clin Lipidol. 2020;14(2):176-85. doi:10.1016/j.jacl.2020.01.005.

12. Jeong W. Association between dual smoking and dyslipidemia in South Korean adults. PLoS One. 2022 Jul 8;17(7):e0270577. doi: 10.1371/journal.pone.0270577. PMID: 35802704; PMCID: PMC9269882

13. Moradinazar, M., Pasdar, Y., Najafi, F. et al. Association between dyslipidemia and blood lipids concentration with smoking habits in the Kurdish population of Iran. BMC Public Health 20, 673 (2020). https://doi.org/10.1186/s12889-020-08809-z

14. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):90-99. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99.

15. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Учасова Е.Г., Павлова В.Ю. и др. Взаимосвязь курения с показателями системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2017; 95(3): 264-271. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271.

16. Vasile V.C., Meeusen J.W., Medina Inojosa J.R., Donato L.J., Scott C.G., Hyun M.S., Vinciguerra M., Rodeheffer R.R., Lopez-Jimenez F., Jaffe A.S. Ceramide Scores Predict Cardiovascular Risk in the Community. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2021; 41 (4): 1558–1569. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315530.

17. Havulinna A.S., Sysi-Aho M., Hilvo M., Kauhanen D., Hurme R., Ekroos K., Salomaa V., Laaksonen R. Circulating Ceramides Predict Cardiovascular Outcomes in the Population-Based FINRISK 2002 Cohort. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2016; 36 (12): 2424–2430. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307497.

18. Meeusen J.W., Donato L.J., Bryant S.C., Baudhuin L.M., Berger P.B., Jaffe A.S. Plasma ceramides: a novel predictor of major adverse cardiovascular events after coronary angiography. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2018; 38: 1933–1939. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311199.

19. Hilvo M., Meikle P.J., Pedersen E.R., Tell G.S., Dhar I.,

Brenner H., Schöttker B., Lääperi M., Kauhanen D., Koistinen K.M., Jylhä A., Huynh K., Mellett N.A., Tonkin A.M., Sullivan D.R., Simes J., Nestel P., Koenig W., Rothenbacher D., Nygård O., Laaksonen R. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. Eur. Heart J., 2020; 41 (3): 371–380. doi: 10.1093/eurheartj/ehz387.

20. Hilvo M., Vasile V.C., Donato L.J., Hurme R., Laaksonen R. Ceramides and Ceramide Scores: Clinical Applications for Cardiometabolic Risk Stratification. Front. Endocrinol. (Lausanne), 2020; 11: 570628. doi: 10.3389/fendo.2020.570628.

21. Anroedh S., Hilvo M., Akkerhuis K.M., Kauhanen D., Koistinen K., Oemrawsingh R., Serruys P., van Geuns R.J., Boersma E., Laaksonen R., Kardys I. Plasma concentrations of molecular lipid species predict long-term clinical outcome in coronary artery disease patients. J. Lipid Res., 2018; 59 (9): 1729–1737. doi: 10.1194/jlr.P081281.

22. Wigger L, Cruciani-Guglielmacci C, Nicolas A, Denom J, Fernandez N, Fumeron F, et al. Plasma dihydroceramides are diabetes susceptibility biomarker candidates in mice and humans. Cell Rep. (2017) 18:2269–79. DOI:10.1016/j.celrep.2017.02.019.

23. Hilvo M, Salonurmi T, Havulinna AS, Kauhanen D, Pedersen ER, Tell GS, et al. Ceramide stearic to palmitic acid ratio predicts incident diabetes. Diabetologia. (2018) 61:1424–34. DOI:10.1007/s00125-018-4590-6.

24. Gui YK, Li Q, Liu L, Zeng P, Ren RF, Guo ZF, et al. Plasma levels of ceramides relate to ischemic stroke risk and clinical severity. Brain Res Bull. (2020) 158:122–7. DOI:10.1016/j.brainresbull.2020.03.009.

25. Белик Е.В., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Поддубняк А.О., Сотников А.В., Горбатовская Е.Е., Долматова С.Е., Груздева О.В. Влияние курения на церамидный профиль жировой ткани пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):5998. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5998

REFERENCES

1. Mokhnachuk I.I., Piktushanskaya T.E., Bryleva M.S., Betts K.V. Workplace mortality at coal industry enterprises of Russia. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2023; 63(2): 88–93. (In Russ.) https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023- 63-2-88-93.

2. Mantovani A., Altomari A., Lunardi G., Bonapace S., Lippi G., Bonnet F., Targher G. Association between specific plasma ceramides and high-sensitivity C-reactive protein levels in postmenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Metab., 2020; 46 (4): 326–330. doi: 10.1016/j.diabet.2019.05.008.

3. Yusuf, S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum, A., Lanas, F., McQueen M, Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., and Lisheng L. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. The Lancet 2004;364(9437):937-52.

4. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. Nat Rev Cardiol. 2021 Oct;18(10):689-700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4

5. Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Imaeva N.A., Filichkina E.M., Ivlev O.E., Svinin G.E., Gomanova L.I., Doludin Yu.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Yarovaya E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Shramko V.S., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyreva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radjabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva I.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3791. EDN: DGYJLA.

6. Drapkina O.M., Maksimov S.A., Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Zelenina A.A., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Yarovaya E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Khudyakova A.D., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova A.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyreva I.V., Baryshikova I.N., Ataev M.G., Radzhabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva I.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Nazarov B.M., Keskinov A.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Kontsevaya A.V. Prevalence of smoking and its changes over time in Russia: data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3790. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3790. EDN: NLZAXM.

7. Association between lipid profiles and cigarette smoke among adults in the Persian cohort (Shahedieh) study/ M. Momayyezi ,S. Jambarsang , H. Fallahzadeh [et al.]// BMC Public Health.- 2024.-Vol. 7, № 24(1). P.1256

8. Bazdyrev E.D., Maksimov S.A., Galimova N.A., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Association of smoking with coronary artery disease depending on other cardiovascular risk factors. Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20(1):7-15. (In Russ) https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-7-15.

9. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. J Thorac Dis. 2020;12(7):3866-76. doi:10.21037/jtd.2020.02.47.

10. Ma B, Chen Y, Wang X, et al. Cigarette smoke exposure impairs lipid metabolism by decreasing low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes. Lipids Health Dis. 2020;19(1):88. doi:10.1186/s12944-020-01276-w.

11. Mantovani A, Dugo C.Ceramides and risk of major adverse cardiovascular events: A meta-analysis of longitudinal studies. J Clin Lipidol. 2020;14(2):176-85. doi:10.1016/j.jacl.2020.01.005.

12. Jeong W. Association between dual smoking and dyslipidemia in South Korean adults. PLoS One. 2022 Jul 8;17(7):e0270577. doi: 10.1371/journal.pone.0270577. PMID: 35802704; PMCID: PMC9269882

13. Moradinazar, M., Pasdar, Y., Najafi, F. et al. Association between dyslipidemia and blood lipids concentration with smoking habits in the Kurdish population of Iran. BMC Public Health 20, 673 (2020). https://doi.org/10.1186/s12889-020-08809-z

14. Samorodskaya I.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. CARDIOVASCULAR RISK FACTOR PARADOX. A FOCUS ON SMOKING. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):90-99. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99

15. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A., Slepynina Yu.S., Uchasova E.G., Pavlova V.Yu., Barbarash O.L. Relationship between smoking and indicators of systemic inflammation in patients with coronary heart. Clinical Medicine, Russian journal. 2017; 95(3): 264-271. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271.

16. Vasile V.C., Meeusen J.W., Medina Inojosa J.R., Donato L.J., Scott C.G., Hyun M.S., Vinciguerra M., Rodeheffer R.R., Lopez-Jimenez F., Jaffe A.S. Ceramide Scores Predict Cardiovascular Risk in the Community. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2021; 41 (4): 1558–1569. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315530.

17. Havulinna A.S., Sysi-Aho M., Hilvo M., Kauhanen D., Hurme R., Ekroos K., Salomaa V., Laaksonen R. Circulating Ceramides Predict Cardiovascular Outcomes in the Population-Based FINRISK 2002 Cohort. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2016; 36 (12): 2424–2430. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307497.

18. Meeusen J.W., Donato L.J., Bryant S.C., Baudhuin L.M., Berger P.B., Jaffe A.S. Plasma ceramides: a novel predictor of major adverse cardiovascular events after coronary angiography. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2018; 38: 1933–1939. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311199.

19. Hilvo M., Meikle P.J., Pedersen E.R., Tell G.S., Dhar I., Brenner H., Schöttker B., Lääperi M., Kauhanen D., Koistinen K.M., Jylhä A., Huynh K., Mellett N.A., Tonkin A.M., Sullivan D.R., Simes J., Nestel P., Koenig W., Rothenbacher D., Nygård O., Laaksonen R. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. Eur. Heart J., 2020; 41 (3): 371–380. doi: 10.1093/eurheartj/ehz387.

20. Hilvo M., Vasile V.C., Donato L.J., Hurme R., Laaksonen R. Ceramides and Ceramide Scores: Clinical Applications for Cardiometabolic Risk Stratification. Front. Endocrinol. (Lausanne), 2020; 11: 570628. doi: 10.3389/fendo.2020.570628.

21. Anroedh S., Hilvo M., Akkerhuis K.M., Kauhanen D., Koistinen K., Oemrawsingh R., Serruys P., van Geuns R.J., Boersma E., Laaksonen R., Kardys I. Plasma concentrations of molecular lipid species predict long-term clinical outcome in coronary artery disease patients. J. Lipid Res., 2018; 59 (9): 1729–1737. doi: 10.1194/jlr.P081281.

22. Wigger L, Cruciani-Guglielmacci C, Nicolas A, Denom J, Fernandez N, Fumeron F, et al. Plasma dihydroceramides are diabetes susceptibility biomarker candidates in mice and humans. Cell Rep. (2017) 18:2269–79. DOI:10.1016/j.celrep.2017.02.019.

23. Hilvo M, Salonurmi T, Havulinna AS, Kauhanen D, Pedersen ER, Tell GS, et al. Ceramide stearic to palmitic acid ratio predicts incident diabetes. Diabetologia. (2018) 61:1424–34. DOI:10.1007/s00125-018-4590-6.

24. Gui YK, Li Q, Liu L, Zeng P, Ren RF, Guo ZF, et al. Plasma levels of ceramides relate to ischemic stroke risk and clinical severity. Brain Res Bull. (2020) 158:122–7. DOI:10.1016/j.brainresbull.2020.03.009.

25. Belik E.V., Dyleva Yu.A., Uchasova E.G., Poddubnyak A.O., Sotnikov A.V., Gorbatovskaya E.E., Dolmatova S.E., Gruzdeva O.V. Effect of smoking on the ceramide profile of adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):5998. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5998. EDN: NGKRKT.

Для цитирования: *Центер И.М., Баздырев Е.Д., Цыганкова Д.П., Нахратова О.В., Груздева О.В., Артамонова Г.В. Связь курения с нарушением липидного и церамидного обмена у работников угледобывающей промышленности. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 15-27. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-15-27*

To cite: *Tsenter I.M., Bazdyrev E.D., Tsygankova D.P., Nahratova O.V., Gruzdeva O.V., Artamonova G.V. The correlation between smoking with lipid and ceramide metabolism disorders among coal mining workers. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 15-27. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-15-27*

УДК 614.253.8:303.62
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-28-38

АНАЛИЗ НАГРУЗКИ НА БЮДЖЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ: ПРИЕМ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЗАКРЫТИЕ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Д.В. Огнерубов[1], Е.А. Берсенева[1, 2], А.Е. Чеберда[3], Б.А. Жакыпов[4], В.В. Бабченко[4], И.А. Меркулова[4], Д.В. Певзнер[4], Н.А. Огнерубов[5], Е.В. Меркулов[4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», просп. Вернадского, 82, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 119571; [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; [3] ООО «Центр фармакоэкономических исследований», просп. Волгоградский, 142, корп. 2, Москва, Российская Федерация, 109439; [4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, 15а, Москва, Российская Федерация, 121552; [5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», ул. Интернациональная, 33, Тамбов, Российская Федерация, 392000

Основные положения

• Впервые в России оценено влияние технологии закрытия ушка левого предсердия (УЛП) на бюджет здравоохранения на основании реальных клинических данных. Продемонстрированы клинические и экономические преимущества УЛП по сравнению с традиционной антикоагулянтной терапией у пациентов с высоким риском осложнений. Источники финансирования данных видов лечения различаются: закрытие УЛП относится к ВМП и финансируется из федерального бюджета в рамках программы государственных гарантий, тогда как терапия прямыми оральными антикоагулянтами и ведение осложнений финансируются в рамках ОМС. В 10-летней перспективе расширение доли УЛП увеличивает федеральные расходы (ВМП), но сопровождается снижением частоты инсультов и крупных кровотечений, что влияет на долгосрочное социально-экономическое бремя инсульта (госпитализация, реабилитация, инвалидизация).

Цель	Оценить клиническую и экономическую эффективность технологии закрытия ушка левого предсердия (УЛП) в сравнении с терапией прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) на основании реальных данных пациентов, а также проанализировать влияние этих подходов на бюджет здравоохранения Российской Федерации.
Материалы и методы	В исследование включены 145 пациентов, разделенных на две группы: закрытие УЛП (n = 46) и прием ПОАК (n = 99). Средний возраст больных составил 65,5 ± 8,1 года в группе закрытия УЛП и 67,0 ± 7,0 года в группе ПОАК. Пациенты с закрытием УЛП имели более высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Прямые медицинские затраты были оценены на основании стоимости процедур, препаратов и расходов, связанных с лечением осложнений. Анализ влияния на бюджет проведен на горизонте 5 и 10 лет с учетом ежегодного прироста использования технологии закрытия УЛП на 29%.
Результаты	Закрытие УЛП обеспечивает более высокий уровень выживаемости (95,7 против 79,8%) и выживаемости без осложнений (74,0 против 60,6%) по сравнению с ПОАК. Прямые затраты на лечения одного пациенты составляют 405 754 руб. для закрытия УЛП и 10 116 руб. для приема ПОАК. Сценарный анализ показал, что за 10 лет при увеличении доли использования технологии закрытия УЛП затраты вырастут с 900 344 до 920 516 млрд руб. Разница между сценариями составила 2,017 млрд руб., что указывает на увеличение экономической нагрузки при масштабировании технологии.

Для корреспонденции: *Дмитрий Викторович Огнерубов, Dr.ognerubov@gmail.com; адрес: просп. Вернадского, 82, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 119571*

Corresponding author: *Dmitry V. Ognerubov, Drognerubov@gmail.com; address: 82, bld. 1, Vernadskogo Ave., Moscow, Russian Federation, 119571*

Заключение	Закрытие УЛП представляет собой клинически эффективную стратегию с потенциалом экономической эффективности в долгосрочной перспективе. Данный тип вмешательства может быть рекомендован пациентам с высоким риском инсульта, в частности в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения. Однако успешное внедрение технологии требует дополнительного обучения специалистов и контроля качества выполнения процедур.
Ключевые слова	Экономическая эффективность • Закрытие ушка левого предсердия • Окклюзия ушка левого предсердия • Новые оральные антикоагулянты • Профилактика инсульта • Фибрилляция предсердий • Анализ влияния на бюджет • Экономический анализ

Поступила в редакцию: *08.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *07.08.2025;* ***принята к печати:*** *03.09.2025*

ORIGINAL STUDIES

ANALYSING THE BUDGET IMPACT OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND ENDOVASCULAR LEFT ATRIAL AURICULAR CLOSURE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

D.V. Ognerubov[1], E.A. Berseneva[1, 2], A.E. Cheberda[3], B.A. Zhakypov[4], V.V. Babchenko[4], I.A. Merkulova[4], D.V. Pevzner[4], N.A. Ognerubov[5], E.V. Merkulov[4]

[1] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 82, bld. 1, Vernadskogo Ave., Moscow, Russian Federation, 119571; [2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1-1, Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 125993; [3] Center for Pharmacoeconomic Research, 142, bld. 2, Volgogradsky Ave., Moscow, Russian Federation, 109439; [4] National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, 15a, Akademika Chazova St., Moscow, Russian Federation, 121552; [5] Derzhavin Tambov State University, 33, Internatsionalnaya St., Tambov, Russian Federation, 392036

Highlights

• The study is the first in Russia to evaluate the impact of left atrial appendage closure (LAAC) technology on the healthcare budget based on real clinical data. The work demonstrates the clinical and economic advantages of LAAC over conventional anticoagulant therapy in patients at high risk of complications.

Aim	To evaluate the clinical and cost-effectiveness of left atrial appendage closure (LAAC) technology compared with novel oral anticoagulants (NOAC) on the basis of real patient data, and to perform a scenario analysis of the impact of these approaches on the healthcare budget in the Russian Federation.
Methods	The study included 145 patients divided into two groups: LAAC closure (n = 46) and NOAC (n = 99). The mean age was 65.5 ± 8.1 years in the LAA closure group and 67 ± 7.0 years in the PLA group. Patients with LAA closure had a higher risk of thromboembolic and haemorrhagic complications. Direct medical costs were estimated based on the cost of procedures, drugs, and complications. Budget impact analyses were performed over a 5- and 10-year horizon, taking into account a 29% increase in the use of LAAC technology each year.
Results	LAAC closure provides higher survival (95.7% vs. 79.8%) and complication-free survival (74.0% vs. 60.6%) compared to NOAC. Direct treatment costs are R405,754 per patient for LAAC closure and R10,116 for NOAC. Scenario analysis showed that over 10 years, if the share of LAA closure technology increases, costs will increase from RUB 900.344 billion to RUB 920.516 billion. The difference between the scenarios was RUB 2.017 billion, indicating an increase in the economic burden when the technology is scaled up.
Conclusion	LAA closure is a clinically effective strategy with the potential for cost-effectiveness in the long term. It can be recommended for patients at high risk of stroke, with limited healthcare resources. However, successful implementation of the technology requires additional training of specialists and quality control of procedures.

Keywords Cost-effectiveness • Left atrial auricle closure • Left atrial auricle occlusion • New oral anticoagulants • Stroke prevention • Atrial fibrillation • Budget impact analysis • Economic analysis

Received: *08.06.2025;* ***received in revised form:*** *07.08.2025;* ***accepted:*** *03.09.2025*

Список сокращений

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ФП – фибрилляция предсердий
УЛП – ушко левого предсердия

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная устойчивая сердечная аритмия, которой страдают 6% населения старше 65 лет. В Российской Федерации ее распространенность достигает максимального уровня в возрастной группе 80–89 лет – 9,6% [1]. ФП считается одной из основных причин ишемического инсульта и связана с повышением частоты сердечной недостаточности и преждевременной смерти [2]. Растущая распространенность ФП приводит к увеличению числа госпитализаций и расходов на здравоохранение [3].

Инсульты у пациентов с ФП связаны с большей смертностью, заболеваемостью и более длительным пребыванием в стационаре, чем у лиц без ФП [4, 5]. По данным рандомизированных исследований показано, что прием антикоагулянтов снижает риск инсульта у пациентов с ФП [6].

Антикоагулянт варфарин эффективнее ацетилсалициловой кислоты или плацебо в снижении риска ишемического инсульта, но связан с большим риском крупных кровоизлияний и требует регулярного контроля международного нормализованного отношения [6, 7]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) дабигатран, ривароксабан и апиксабан дороже, но демонстрировали значительные преимущества в сравнении с варфарином, согласно данным крупных рандомизированных клинических исследований, проведенных с участием 50 578 пациентов [8]. Сейчас в России доступны их прямые аналоги (дженерики) по более низкой цене. Однако по сравнению с плацебо все антиагреганты и антикоагулянты несут повышенный риск кровотечения [9].

У пациентов с неклапанной ФП наиболее частым местом образования тромба считается ушко левого предсердия (УЛП) [10]. Было показано, что закрытие УЛП является эффективным средством профилактики инсульта у лиц с неклапанной ФП и ассоциируется со значительно более низкими показателями смертности и геморрагического инсульта в сравнении с варфарином [11].

Последние данные свидетельствуют о том, что в популяциях, участвующих в клинических исследованиях, закрытие УЛП является более дорогой, но экономически эффективной альтернативой варфарину [12]. Однако согласование экономической эффективности закрытия УЛП на протяжении всей жизни пациента с ограниченными ресурсами здравоохранения и потребностью в краткосрочной экономии средств является сложной задачей. Необходимо количественно оценить клинические преимущества и затраты на ранней стадии, чтобы способствовать расширению использования и распространению технологии. Влияние закрытия УЛП на затраты, основанное на реальном опыте, ранее не изучалось; эти данные могут способствовать более корректному распределению ресурсов[1].

По оценке междисциплинарных анализов, совокупное экономическое бремя инсульта в РФ достигает порядка 500 млрд руб. в год (медицинские и немедицинские затраты, потери производительности). Прямые медицинские затраты на один зарегистрированный случай находятся в диапазоне 95–127 тыс. руб. в зависимости от типа инсульта, существенную долю составляют расходы на госпитализацию и реабилитацию[2].

Инсульт остается одной из ведущих причин смертности в РФ: в 2019 г. зарегистрировано 435 тыс. случаев, при этом преобладала доля ишемических инсультов. Актуальная динамика смертности от болезней системы кровообращения (−3,3% в 2023 г.) подчеркивает значимость вторичной профилактики инсульта в рамках программ здравоохранения.

Цель исследования – оценить клиническую и экономическую эффективность технологии закрытия УЛП в сравнении с антикоагулянтной терапией в условиях реальной клинической практики, а также проанализировать результаты влияния этих подходов на бюджет здравоохранения РФ в пяти- и десятилетний период.

Материалы и методы

В исследование включены 145 пациентов, которые поступили на амбулаторное и стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с 2014 по 2022 г. Больные были разделены на две группы: в первой (n = 46) выпол-

[1] Смертность от болезней системы кровообращения снизилась в России на 3,3% в 2023 г. по сравнению с 2022 г. Режим доступа: https://ko.ru/news/v-rossii-na-3-3-snizilas-smertnost-ot-infarkta-i-insulta/ (дата обращения 03.09.2025)

[2] Экономическое бремя инсульта в России. Режим доступа: https://vademec.ru/news/2023/04/28/ekonomicheskoe-bremya-insulta-v-rossii-otsenili-v-500-mlrd-rubley-v-god/ (дата обращения 03.09.2025)

нено закрытие УЛП, во второй (n = 99) пациенты получали ПОАК.

Перспектива и источники финансирования. Перспектива анализа: система здравоохранения РФ (ОМС + федеральный бюджет ВМП). Разделение потоков: затраты на УЛП учитываются как ВМП по программе госгарантий (федеральный бюджет), терапия ПОАК и ведение осложнений – по тарифам базовой программы ОМС.

В *таблице* представлены клинико-анамнестические характеристики исследованных пациентов. Средний возраст больных в группе закрытия УЛП составил 65,5 ± 8,1 года, что несколько ниже, чем в группе ПОАК (67,0 ± 7,0 года, p = 0,015). Доля мужчин в группах была сопоставима (41,3 против 53,5%, p = 0,35). Индекс массы тела также статистически значимо не различался (30,3 ± 2,7 против 29,7 ± 2,6 кг/м² соответственно, p = 0,37).

Доля пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом была выше в группе закрытия УЛП (69,6 против 57,6%, p = 0,16, и 28,9 против 23,2%, p = 0,52 соответственно), однако статистически значимых различий не выявлено. В группе закрытия УЛП наблюдались статистически значимо более высокая доля случаев инсульта в анамнезе (30,4 против 10,1%, p = 0,004), а также более высокая доля лиц с хронической сердечной недостаточностью (47,8 против 29,3%, p = 0,051), что указывало на более выраженную тяжесть сердечно-сосудистых патологий в этой группе.

По данным шкалы оцени риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (CHA_2DS_2-VASc), доля пациентов с высоким риском инсульта (≥ 5 баллов) была сопоставима в обеих группах: 21,3% в группе закрытия УЛП и 24,2% в группе приема ПОАК (p = 0,74). Шкала CHA_2DS_2-VASc учитывает возраст, пол, наличие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки или системной эмболии в анамнезе, а также сосудистого заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротические бляшки в аорте).

При этом пациенты с закрытием УЛП демонстрировали значительно более высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (54,3 против 34,3%, p = 0,024), а также статистически значимо чаще имели кровотечения в анамнезе (15,2 против 1,0%, p < 0,001). Шкала HAS-BLED учитывает возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертензии, печеночной и почечной недостаточности, предшествующее острое нарушение мозгового

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов
Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель / Parameter	Закрытие УЛП / LAA closure, n = 46	ПОАК / NOAC, n = 99	p
Возраст, лет/ Age, years	65,5 ± 8,1	67 ± 7,0	0,015
Мужской пол / Male, n (%)	19 (41,3)	53 (53,5)	0,35
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	30,3 ± 2,7	29,7 ± 2,6	0,37
Курение / Smoking, n (%)	11 (23,9)	11 (11,1)	0,053
АГ / AH, n (%)	32 (69,6)	57 (57,6)	0,16
СД / DM, n (%)	13 (28,9)	23 (23,2)	0,52
ОНМК / Stroke, n (%)	14 (30,4)	10 (10,1)	0,004
– по геморрагическому типу / hemorrhagic stroke	0 (0)	1 (9,1)	0,69
ТИА / TIA, n (%)	3 (6,5)	6 (6,1)	0,92
Тромбоэмболические осложнения / Thromboembolic complications, n (%)	3 (6,5)	1 (1,0)	0,072
ИБС / IHD, n (%)	10 (21,7)	24 (24,2)	0,74
ИМ / MI, n (%)	11 (23,9)	12 (12,9)	0,079
ХСН / CVD, n (%)	22 (47,8)	29 (29,3)	0,051
Баллы CHA_2DS_2-VASc ≥ 5 / CHA_2DS_2-VASc score ≥ 5, n (%)	10 (21,3)	24 (24,2)	0,74
Баллы HAS-BLED ≥ 3 / HAS-BLED score ≥ 3, n (%)	25 (54,3)	34 (34,3)	0,024
Кровотечения в анамнезе / History of haemorrhage, n (%)	7 (15,2)	1 (1,0)	< 0,001

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; СД – сахарный диабет 2-го типа; ТИА – транзиторная ишемическая атака; УЛП – ушко левого предсердия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; CHA_2DS_2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений.*

Note: *AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CHA_2DS_2-VASc – scale for assessing the risk of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation; CVD – cardiovascular diseases; DM – type 2 diabetes mellitus; HAS-BLED – bleeding risk assessment scale; IHD – ischemic heart disease; LAA – left atrial appendage; MI – myocardial infarction; NOAC – novel oral anticoagulants; TIA – transient ischemic attack.*

кровообращения, кровотечение в анамнезе, лабильное международное нормализованное отношение, злоупотребление алкоголем, прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Указанные данные свидетельствуют о том, что пациенты, которым выполняли закрытие УЛП, были клинически более тяжелыми и имели более выраженный риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, принимавшими ПОАК.

Техника закрытия ушка левого предсердия

Эндоваскулярное закрытие УЛП выполнено в условиях рентгеноперационной. Проведена пункция бедренной вены, после чего проводник заведен в правое предсердие, пунктирована межпредсердная перегородка под контролем чреспищеводной эхокардиографии, в УЛП заведена доставочная система. Далее размер УЛП был сопоставлен с результатами компьютерной томографии. Подбор окклюдера осуществлен с расчетом компрессии не менее 20%. Далее в устье ушка левого предсердия имплантирован окклюдер, проверены надежность фиксации и степень компрессии, а также наличие затеков за окклюдер. После чего окклюдер был отсоединен от системы доставки, выполнен гемостаз. Окклюдер – диск или зонтик, в зависимости от производителя, выполненный из упругого сплава никеля и титана – нитинола, который закрывает вход в УЛП и в последующем покрывается собственными клетками эндокарда. В России доступны три устройства для закрытия УЛП: Watchman (Boston Scientific, США), Amplatzer Amulet (Abbott Vascular, США) и отечественный окклюдер, разработанный ООО «Ангиолайн». В нашем исследовании были установлены окклюдеры первых двух производителей.

Стандарт лечения

Пациентам с имплантированным устройством Watchman в течение 45 дней был назначен комбинированный прием варфарина и ацетилсалициловой кислоты (75–125 мг ежедневно), в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. По окончании этого периода всем больным выполнена чреспищеводная эхокардиография. Если признаков тромбоза устройства, кровотока в УЛП не было, варфарин заменяли на клопидогрел на период до 6 мес. Послеоперационное лечение пациентов с устройством Amplatzer состояло из приема ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела в течение 6 мес. после процедуры (для снижения риска тромбоза устройства). Через 6 мес. пациенты были переведены на монотерапию ацетилсалициловой кислотой. В одном случае отмечена эмболизация устройством, после чего выполнено его извлечение и установлен другой окклюдер.

Пациентам с сопутствующими заболеваниями – хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией – терапия проведена согласно действующим рекомендациям по лечению этих нозологий [13].

Стоимость процедуры

Мы учли прямые медицинские затраты, связанные с закрытием УЛП в первый год, включая компьютерную томографию сердца и чреспищеводную эхокардиографию до вмешательства для подбора размера окклюдера, трансторакальную эхокардиографию, визит к врачу после вмешательства, чреспищеводную эхокардиографию через 45 дней, стоимость вмешательства и соответствующее стационарное лечение. Лица, успешно перенесшие закрытие УЛП, в течение 6 мес. получали двойную антитромбоцитарную терапию (варфарин и ацетилсалициловая кислота первые 45 дней при имплантации Watchman, ацетилсалициловая кислота и клопидогрел при имплантации Amplatzer), с последующим (через 6 мес.) переходом на ацетилсалициловую кислоту.

Мы построили модель влияния на бюджет, используя входные данные, основанные на численности населения в РФ. Общее количество пациентов ФП составило 2 981 640, что соответствует распространенности в популяции 2,04% [1]. Зачастую симптомы ощущают 30% пациентов с ФП [14], остальные не фиксируют признаки и не обращаются в медицинское учреждение. Число пациентов с показаниями к назначению ОАК в РФ рассчитано как: 2 981 640 × 0,3 = 894 492. Полученное значение было использовано в качестве входного параметра модели.

Количество новых ежегодных случаев ФП у пациентов с противопоказаниями рассчитано по той же формуле с учетом эпидемиологических данных [15]: 403 новых случая на миллион жителей × 146,1 млн человек в РФ = 58 866 новых случаев ФП в год.

Количество осложнений рассчитано по методике, описанной ранее для пациентов с противопоказанием к приему ОАК. Ежегодный прирост применения технологии закрытия УЛП, по данным Б.Г. Алекяна и соавт., составляет 29%, что было использовано в модели [16]. Количество выполненных операций взято из этой же публикации и составило 260 в 2023 г.

Данные о стоимости лечения при возникновении осложнений были взяты из территориальной программы государственных гарантий на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг.[3]: эндоваскулярная тромбэкстракция при остром ишемическом

[3] Постановление Правительства Москвы от 28.12.2023 N 2691-ПП (ред. от 13.03.2024) «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов». Режим доступа: https://www.npcdp.ru/files/act/2691pp.pdf (дата обращения 08.05.2025)

инсульте – 915 495,94 руб., эмболизация крупных кровотечений – 254 230 руб., тромболизис при тромбоэмболии аорты и ветвей – 249 267,20 руб. Средняя стоимость госпитализации при осложнении составила 208 672,17 руб. Стоимость вскрытия рассчитана как среднее арифметическое цен крупных моргов Москвы и составила 32 890 руб.; с 1 февраля 2025 г. размер федерального пособия на погребение – 9 165,37 руб.[4]. Расчеты были сделаны с учетом коэффициента дисконтирования 5% [17].

Результаты

В анализ включены три ключевых пероральных антикоагулянта (цены взяты как средневзвешенные): ривароксабан (20 мг, 30 шт.) – 4 048,20 руб. в мес., апиксабан (5 мг, 60 шт.) – 1 742,30 руб. в мес., дабигатран (150 мг, 60 шт.) – 2 391,98 руб. в мес. Средняя стоимость составила 2 727,49 руб. в мес. Суммарная стоимость сопутствующей терапии (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики и статины) – 897 руб. в мес. Общая среднемесячная стоимость антикоагулянтной терапии составила 3 624,29 руб., годовая – 43 493,88 руб. Мы также учитывали затраты на пациентов, которые умерли (вскрытие и пособие на погребение). В группе ПОАК (20,2% погибших за 3 года, или 6,73% в год) затраты на одного умершего составили 57 033,65 руб. Удельная нагрузка на одного пациента за счет этих расходов: 57 033,65 × 0,0673 = 3 837,37 руб. в год. Итоговая полная стоимость антикоагулянтной терапии одного пациента с учетом летальности:

43 493,88 + 3 837,37 = 47 331,25 руб. в год.

У пациентов группы закрытия УЛП к затратам на операцию были добавлены стоимость годовой терапии (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики и статины – 10 764 руб.) и удельная стоимость на похороны и вскрытие (летальность). Смертность в год: 1,433%, удельные расходы на одного пациента: 57 033,65 × 0,01433 = 817,84 руб. в год. Общая сумма (на одного пациента за первый год): 399 020 руб. (операция) + 10 764 руб. (терапия) + 817,84 руб. (похороны) = 410 601,84 руб. в год. Мы включили эти показатели в модель для формирования двух сценариев: первый – распространенность технологии закрытия УЛП остается на текущем уровне (260 операций в год), второй – ежегодно растет на 29% .

Проведена оценка влияния на бюджет здравоохранения РФ использования технологии закрытия УЛП в сравнении с применением ПОАК у пациентов с ФП и противопоказаниями к постоянной антикоагуляции в десятилетней перспективе. Были смоделированы два сценария: сценарий 1 (базовый) – текущее стабильное распределение технологий: 99,5% пациентов принимают ПОАК, и только 0,5% получали технологию закрытия УЛП; сценарий 2 (инновационный) – постепенное увеличение внедрения технологии УЛП, с 0,5% до ежегодного прироста на 29%, как указано в работе Б.Г. Алекяна и соавт. [14]. Общие затраты при сценарии 1 (базовое распространение УЛП): пятилетние – 2,017 трлн руб., десятилетние – 3,209 трлн руб.; при сценарии 2 (расширенное внедрение УЛП) – 2,020 и 3,226 трлн руб. соответственно. Таким образом, суммарные 10 летние расходы системы (ОМС + федеральный бюджет ВМП) при стабильной доле УЛП (0,5%) составят 3,209 трлн руб., при ежегодном росте УЛП на 29% – 3,226 трлн руб. (инкремент +1,668 млрд руб.).

Рост доли УЛП увеличивает нагрузку на федеральный бюджет (ВМП) в рамках программы госгарантий вследствие высокой нормативной стоимости единицы помощи, тогда как расходы по ОМС на медикаментозное лечение и часть осложнений уменьшаются вследствие снижения частоты инсультов и кровотечений. Так, увеличение числа пациентов, перенесших закрытие УЛП, позволяет достичь более высоких показателей выживаемости и предотвращения осложнений, однако повышает нагрузку на бюджет здравоохранения при широком внедрении.

Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия относится к 65-й группе ВМП второго списка программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам. Норматив финансовых затрат на единицу объема предоставления медицинской помощи (закрытие УЛП) составляет 467 176,0 руб., стоимость лечения с использованием ПОАК (прямые затраты) – 10 116,0 руб. При этом закрытие УЛП обеспечивает более высокий уровень выживаемости (95,7 против 79,8%), в том числе без осложнений (74,0 против 60,6%), по сравнению с терапией ПОАК. Следовательно, профилактика инсульта с применением закрытия УЛП способствует реализации национальных проектов («Новые проекты сбережения здоровья», «Продолжительная и активная жизнь»), направленных на достижение целевых показателей средней продолжительности жизни граждан РФ.

С учетом высоких прямых затрат здравоохранения РФ на лечение и реабилитацию пациентов, перенесших инсульт (в среднем 95–127 тыс. руб. на случай), профилактика данного заболевания методом закрытия УЛП может обеспечить долгосрочный экономический эффект, превышающий непосредственные процедурные затраты. При оценке социальной эффективности следует учитывать инвалидизацию и потерю производительности, составляющие наибольшую часть совокупного бремени инсульта. Однако в рамках настоящего ис-

[4] Постановление Правительства РФ от 23.01.2025 N 33 «Об утверждении коэффициента индексации выплат, пособий и компенсаций в 2025 году». Режим доступа: http://government.ru/docs/all/157456/ (дата обращения 08.05.2025)

следования оценена исключительно потенциальная экономическая эффективность вмешательства.

Обсуждение

В представленной нами работе впервые выполнен анализ экономической эффективности технологии закрытия УЛП в сравнении с применением ПОАК с использованием данных реальной клинической практики.

Экономия средств при закрытии УЛП по сравнению со всеми препаратами сравнения наблюдалась в течение 13 лет на основании данных рандомизированного контролируемого исследования PROTECT AF [18] и в течение 9 лет на основании реального клинического опыта, представленного S. Panikker и соавт. [19]. В течение 10 лет экономия составит 11–43% (S. Panikker и соавт., закрытие УЛП по сравнению со всеми аналогами) или 9–27% (PROTECT AF, закрытие УЛП по сравнению со всеми аналогами кроме варфарина). Это преимущественно обусловлено экономией средств у пациентов с более высоким тромбоэмболическим риском ($CHADS_2$ > 0–1 и CHA_2DS_2-VASc > 3) и с противопоказаниями к приему антикоагулянтов. В группе лиц с низким тромбоэмболическим риском ($CHADS_2$ 0–1 и CHA_2DS_2-VASc ≤ 3) применение варфарина, аспирина и отсутствие терапии более экономичны, чем закрытие УЛП в течение 10 лет. Наш анализ показывает, что, несмотря на высокие начальные затраты на процедуру закрытия УЛП (405 754 руб. на пациента), общие затраты на лечение при использовании этой технологии сравнимы или ниже в долгосрочной перспективе благодаря уменьшению частоты инсультов и крупных кровотечений. Это согласуется с выводами S. Panikker и соавт., согласно которым экономическая эффективность закрытия УЛП достигалась через 9–13 лет за счет значительного сокращения осложнений [19]. По нашим данным, разница в затратах на традиционное фармакологическое лечение и закрытие УЛП за 10 лет составит 2,017 млрд руб., что указывает на умеренную экономию при увеличении внедрения технологии.

Количество неблагоприятных событий, связанных с вмешательством, в нашей работе было значительно ниже, чем в опубликованных исследованиях (2 против 8,7% в PROTECT AF [18], 6,7% в ASAP [20] и 4,5% в PREVAIL [21]). Полученные нами данные оказались сопоставимы с результатами S. Panikker и соавт. (0,9%) [19], что может быть связано с улучшением техники выполнения вмешательства по мере роста опыта специалиста [18]. Одновременно это служит ограничением нашего исследования, так как при масштабировании технологии вмешательства будут выполняться разными хирургами, что может кратковременно отразиться на непосредственных и отдаленных исходах процедуры.

Клинические рекомендации в РФ по лечению трепетания и фибрилляции предсердий предусматривают возможность закрытия УЛП с помощью окклюдера у пациентов с абсолютными противопоказаниями к приему антикоагулянтной терапии [6].

Экономические данные по закрытию УЛП остаются ограниченными. Анализ влияния на европейский бюджет [22] показал, что, по результатам 10-летнего исследования, применение LAAC в сравнении с терапией дабигатрана (150 мг) в течение 8 лет было менее затратным (15 061 против 16 184 евро). За 10 лет расходы на закрытие УЛП были лишь на 10% выше затрат на терапию варфарином (16 736 против 15 168 евро). Стоит отметить, что стоимость закрытия УЛП почти полностью обусловлена самой процедурой, в то время как затраты на лечение и осложнения, связанные с фармакотерапией, накапливаются ежегодно.

Наше исследование демонстрирует, что высокие первоначальные затраты на закрытие УЛП могут быть компенсированы более низкой частотой долгосрочных событий, что приведет к снижению затрат системы здравоохранения в течение 10 лет по сравнению с пероральными антикоагулянтами. Это подтверждают как данные рандомизированного контролируемого исследования PROTECT AF [18], так и наш опыт применения закрытия УЛП. В условиях финансовых ограничений, на основании данного анализа, закрытие УЛП может быть рекомендовано для подгрупп пациентов, у которых ожидаемая польза выше, например для лиц с повышенным риском инсульта.

Представленные нами клинические результаты закрытия УЛП и анализ экономической эффективности данной процедуры позволяют значительно расширить арсенал доступных врачам и организаторам здравоохранения методов лечения для выбора оптимальной стратегии терапии в конкретной популяции пациентов.

Заключение

Закрытие УЛП демонстрирует значительные клинические преимущества по сравнению с фармакотерапией, обеспечивая более высокий уровень выживаемости, в том числе без осложнений. Несмотря на высокие начальные затраты на процедуру (405 754 руб. на пациента), снижение частоты осложнений частично компенсирует эти расходы в долгосрочной перспективе. Сценарный анализ показывает, что экономическая эффективность технологии достигается через 9–13 лет, особенно у пациентов с высоким тромбоэмболическим риском или противопоказаниями к приему антикоагулянтов. Тем не менее при масштабировании технологии возможны риски увеличения частоты процедурных осложнений, что подчеркивает необходимость обучения и стандартизации практики. Таким образом,

закрытие УЛП может быть рассмотрено как эффективный и экономически обоснованный подход для пациентов с высоким риском инсульта, особенно в условиях ограниченных финансовых ресурсов российского здравоохранения.

Конфликт интересов

Д.В. Огнерубов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Берсенева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Чеберда заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.А. Жакыпов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Бабченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Меркулова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Певзнер заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Огнерубов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Меркулов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Огнерубов Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук доцент кафедры труда и социальной политики Института государственной службы и управления федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4781-2773

Берсенева Евгения Александровна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой организации здравоохранения и управления качеством факультета управления в медицине и здравоохранении Института отраслевого менеджмента федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Российская Федерация; профессор кафедры медицинской статистики и цифрового развития факультета профилактической медицины и организации здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3481-6190

Чеберда Алексей Евгеньевич, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8201-7321

Жакыпов Батыр Абдыбекович, аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-3559-4658

Бабченко Владислав Валерьевич, ординатор 2-го отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-4453-8621

Меркулова Ирина Алексеевна, врач – анестезиолог-реаниматолог палаты реанимации и интенсивной терапии № 1 кардиологического отделения, младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7461-3422

Author Information Form

Ognerubov Dmitry V., PhD, Associate Professor, Department of Labor and Social Policy, Institute of Public Service and Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4781-2773

Berseneva Evgenia A., PhD, Professor, Head of the Department of Health Care Organization and Quality Management, Faculty of Management in Medicine and Healthcare, Institute of Industry Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Medical Statistics and Informatics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3481-6190

Cheberda Alexey E., Executive Director, Center for Pharmacoeconomic Research, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8201-7321

Zhakypov Batyr A., Postgraduate Student, Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-3559-4658.

Babchenko Vladislav V., Resident, 2nd Department of Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-4453-8621

Merkulova Irina A., anesthesiologists of the Intensive Care Unit № 1 of Cardiology Department, Junior Researcher of Emergency Cardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7461-3422

Певзнер Дмитрий Вольфович, доктор медицинских наук руководитель отдела, главный научный сотрудник отдела неотложной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5290-0065

Pevzner Dmitry V., MD, PhD, Head of Department, Chief Researcher, Department of Emergency Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5290-0065

Огнерубов Николай Алексеевич, доктор медицинских наук, доктор юридических наук профессор кафедры морфологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Тамбов, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4045-1247

Ognerubov Nikolai A., MD, PhD, Professor, Department of Morphology, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4045-1247

Меркулов Евгений Владимирович, доктор медицинских наук заведующий 1-ым отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8193-8575

Merkulov Evgeny V., MD, PhD, Head of the 1st Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Senior Researcher, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8193-8575

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и соавт. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-19. doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997

2. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. CHARM

Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. J Am Coll Cardiol. 2006 May 16;47(10):1997-2004. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.060.

3. Коробейникова А. Н., Мальчикова С. В. Оценка прямых и непрямых затрат в анализе «стоимость болезни» у больных фибрилляцией предсердий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017; 2(28): 49–57.

4. Tu HTH, Campbell BCV, Christensen S, et al. Worse Stroke Outcome in Atrial Fibrillation is Explained by More Severe Hypoperfusion, Infarct Growth, and Hemorrhagic Transformation. International Journal of Stroke. 2015;10(4):534-540. doi:10.1111/ijs.12007

5. Тютелева Н.Н., Олесин А.И., Константинова И.В. Фибрилляция предсердий: оценка риска развития и принципы первичной профилактики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2):200-210. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2025-14-2-200-210

6. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., и соавт. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594

7. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):21-29. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29

8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

9. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. Heart. 2014;100(5):396-405. doi:10.1136/heartjnl-2013-304347.

10. Певзнер Д.В., Меркулова И.А., Комаров А.Л., и др. Влияние имплантации окклюдера ушка левого предсердия на характер клинического течения фибрилляции предсердий: проспективное когортное исследование. Кардиологический вестник. 2022;17(2):73 80. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702173

11. Певзнер Д.В., Рытова Ю. К., Меркулова И. А., Меркулов Е.В. Эффективность и безопасность различных режимов антитромботической терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3353. doi:10.15829/1728-8800-2022-3353.

12. Singh SM, Micieli A, Wijeysundera HC. Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2013;127(24):2414-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000920.

13. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452.

14. Mannina C, Jin Z, Matsumoto K, Ito K, et al. Frequency of cardiac arrhythmias in older adults: Findings from the Subclinical Atrial Fibrillation and Risk of Ischemic Stroke (SAFARIS) study. Int J Cardiol. 2021; 337:64-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.05.006.

15. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. International Journal of Stroke. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870

16. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., и др. 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

17. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; No4: с.10-13. Ссылка активна на 12.12.2014. pttps://www.elibrary.ru/download/elibrary_15181851_22118966.pdf

18. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., et al. PROTECT AF Investigators. 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(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.

19. Panikker S., Lord J., Jarman J.W., et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation. Eur Heart J. 2016;37(46):3470-3482. doi:10.1093/eurheartj/ehw048.

20. Reddy V.Y., Möbius-Winkler S., Miller M.A. et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(25):2551-6.

21. Holmes D.R., Kar S., Price M.J., et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.

22. Amorosi SL, Armstrong S, Da Deppo L, et al. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. Europace. 2014;16(8):1131-6. doi: 10.1093/europace/euu038.

REFERENCES

1. Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2022;62(4):12-19. (In Russ.)

2. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. J Am Coll Cardiol. 2006 May 16;47(10):1997-2004. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.060.

3. Коробейникова А. Н., Мальчикова С. В. Оценка прямых и непрямых затрат в анализе «стоимость болезни» у больных фибрилляцией предсердий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017; 2(28): 49–57.

4. Tu HTH, Campbell BCV, Christensen S, et al. Worse Stroke Outcome in Atrial Fibrillation is Explained by More Severe Hypoperfusion, Infarct Growth, and Hemorrhagic Transformation. International Journal of Stroke. 2015;10(4):534-540. doi:10.1111/ijs.12007

5. Tyuteleva N.N., Olesin A.I., Konstantinova I.V. Atrial fibrillation: risk assessment and principles of primary prevention. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2):200-210. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2025-14-2-200-210

6. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.)

7. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Atrial fibrillation in comorbid patients depending on the treatment regimen. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(2):21-29. (In Russ.)

8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

9. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. Heart. 2014;100(5):396-405. doi:10.1136/heartjnl-2013-304347.

10. Pevzner DV, Merkulova IA, Komarov AL, et al. The impact of left atrial appendage occlusion on the rhythm control in atrial fibrillation: a prospective cohort study. Russian Cardiology Bulletin. 2022;17(2):73 80. (In Russ.)

11. Pevzner D.V., Rytova Yu. K., Merkulova I.A., Merkulov E.V. Efficacy and safety of various antithrombotic regimens after left atrial appendage occlusion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3353. (In Russ.)]

12. Singh SM, Micieli A, Wijeysundera HC. Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2013;127(24):2414-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000920.

13. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.)

14. Mannina C, Jin Z, Matsumoto K, Ito K, et al. Frequency of cardiac arrhythmias in older adults: Findings from the Subclinical Atrial Fibrillation and Risk of Ischemic Stroke (SAFARIS) study. Int J Cardiol. 2021; 337:64-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.05.006.

15. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. International Journal of Stroke. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870

16. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., et al. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2023). Russian Journal of Endovascular Surgery. 2024; 11 (Special Issue): S5–S300 (in Russ.).

17. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; No4: с.10-13. Ссылка активна на 12.12.2014. pttps://www.elibrary.ru/download/elibrary_15181851_22118966.pdf

18. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., et al. PROTECT AF Investigators. 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(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.

19. Panikker S., Lord J., Jarman J.W., et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation. Eur Heart J. 2016;37(46):3470-3482. doi:10.1093/eurheartj/ehw048.

20. Reddy V.Y., Möbius-Winkler S., Miller M.A. et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(25):2551-6.

21. Holmes D.R., Kar S., Price M.J., et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.

22. Amorosi SL, Armstrong S, Da Deppo L, et al. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. Europace. 2014;16(8):1131-6. doi: 10.1093/europace/euu038.

Для цитирования: *Огнерубов Д.В., Берсенева Е.А., Чеберда А.Е., Жакыпов Б.А., Бабченко В.В., Меркулова И.А., Певзнер Д.В., Огнерубов Н.А., Меркулов Е.В. Анализ нагрузки на бюджет здравоохранения при разных методах лечения: прием новых оральных антикоагулянтов и эндоваскулярное закрытие ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 28-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-28-38*

To cite: *Ognerubov D.V., Berseneva E.A., Cheberda A.E., Zhakypov B.A., Babchenko V.V., Merkulova I.A., Pevzner D.V., Ognerubov N.A., Merkulov E.V. Analysing the budget impact of new oral anticoagulants and endovascular left atrial auricular closure in patients with atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 28-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-28-38*

УДК 617-089.844
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-39-46

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОПЕРАЦИИ РОССА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.М. Абдурагимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

Основные положения

• Операция Росса показывает наибольшую эффективность при инфекционном эндокардите, особенно у молодых пациентов с прогрессирующей патологией. После удаления аутотрансплантата достигается максимальная визуализация выходного тракта левого желудочка. Даже у пациентов с выраженной патологией выводной тракт левого желудочка в большинстве случаев остается неповрежденным, что позволяет имплантировать аутотрансплантат стандартным способом. У лиц с неосложненным течением эндокардита операция Росса может рассматриваться как метод выбора благодаря своим преимуществам.

Цель	Оценка непосредственных результатов операции Росса (использование алло- и аутографтов) у пациентов с инфекционным эндокардитом.
Материалы и методы	В исследование включены 17 пациентов с инфекционным эндокардитом аортального клапана, которым была выполнена операция Росса. Средний возраст больных составил 34,0 ± 8,7 года (диапазон 18–55 лет). Пациентам старше 35 лет проведена предоперационная коронарография. Всем больным выполнены до- и послеоперационная трансторакальная эхокардиография, а также интраоперационная чреспищеводная эхокардиография.
Результаты	Госпитальная летальность составила 11,76% (2 случая) и была обусловлена тяжелым течением заболевания с распространенным поражением клапанного аппарата и выраженной сердечной недостаточностью. По данным интраоперационной эхокардиографии не выявлено недостаточности аутотрансплантата ни у одного пациента. В отдаленном периоде летальных исходов не зарегистрировано. За период наблюдения (3–56 мес.) зафиксирован один случай вероятного рецидивирующего правостороннего эндокардита у пациента с наркотической зависимостью. Один пациент подвергся реоперации в связи со стенозом гомотрансплантата.
Заключение	Операция Росса демонстрирует высокую эффективность при лечении инфекционного эндокардита аортального клапана, особенно у молодых пациентов с прогрессирующей патологией. Методика обеспечивает оптимальную визуализацию выходного тракта левого желудочка после удаления аутотрансплантата. При сохранности выходного тракта левого желудочка возможна стандартная имплантация аутотрансплантата, даже у пациентов с выраженными патологическими изменениями. При неосложненном течении эндокардита операция Росса может рассматриваться как метод выбора благодаря своим преимуществам.
Ключевые слова	Инфекционный эндокардит • Аллографт • Аутографт • Операция Росса • Восходящая аорта • Аортальный клапан

Поступила в редакцию: *21.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *15.07.2025;* ***принята к печати:*** *30.08.2025*

Для корреспонденции: *Абдурагим Магомедрасулович Абдурагимов, abduragimov1607abduragim@gmail.com; адрес: ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015*

Corresponding author: *Abduragim M. Abduragimov, abduragimov1607abduragim@gmail.com; address: 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015*

THE SPECIFICS OF THE INTERVENTION ON THE HEART WITH INFECTIOUS ENDOCARDITIS DURING ROSS C SURGERY IN A PATIENT

A.M. Abduragimov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015

Highlights

• The use of Ross surgery for endocarditis is most effective in IE, and in young patients with progressive pathology this is the preferred treatment method. After removal of the autograft, an unprecedented exposure of the exit tract of the left ventricle is achieved. Even in patients with very advanced pathology, the excretory tract of the left ventricle usually remains intact, which allows the autograft to be implanted in a standard way. For individual patients with simple endocarditis, Ross surgery is an attractive option for its usual advantages.

Aim	To evaluate the immediate results of the Ross procedure (using allografts and autografts) in patients with infective endocarditis.
Methods	The study included 17 patients with infective endocarditis of the aortic valve who underwent the Ross procedure. The mean age of patients was 34 ± 8.5 years (range 18–55 years). Patients over 35 years underwent preoperative coronary angiography. All patients underwent transthoracic echocardiography (TTE) before and after surgery, as well as intraoperative transesophageal echocardiography.
Results	Hospital mortality was 11.76% (2 cases) due to severe course of the disease with widespread valve damage and severe heart failure. Intraoperative echocardiography revealed no autograft insufficiency in any patient. No fatal outcomes were registered in the long-term period. During the follow-up period (3–56 months), one case of probable recurrent right-sided endocarditis was recorded in a patient with drug addiction. One patient underwent reoperation due to homograft stenosis.
Conclusion	The Ross procedure demonstrates high efficiency in treating infective endocarditis of the aortic valve, especially in young patients with progressive pathology. The technique provides optimal visualization of the left ventricular outflow tract after autograft removal. With preserved left ventricular outflow tract, standard autograft implantation is possible even in patients with severe pathological changes. In uncomplicated IE cases, the Ross procedure can be considered as the method of choice due to its advantages.

Keywords Infectious endocarditis • Allograft • Autograft • Ross operation • Ascending aorta • Aortic valve

Received: *21.06.2025;* ***received in revised form:*** *15.07.2025;* ***accepted:*** *30.08.2025*

Введение

Процедура Росса, впервые описанная Дональдом Россом в 1967 г., включает замену аортального клапана легочным аутографтом пациента с последующей имплантацией гомографта в легочную позицию [11]. Несмотря на значительный интерес к технологии в 1990-х гг., ее применение у взрослых пациентов ограничено, хотя она и остается методом выбора при замене аортального клапана у детей [1].

Инфекционный эндокардит встречается с частотой 30–100 случаев на миллион среди пациентов в возрасте 70 лет и связан со значительной заболеваемостью и смертностью. Преимущественно поражается аортальный клапан, особенно у молодых пациентов. Хирургическое вмешательство показано в случаях инфекционного эндокардита, осложненных сердечной недостаточностью, неконтролируемой инфекцией, перианнулярным распространением, а также при необходимости предотвращения эмболии из крупной или подвижной вегетации [3, 4].

Стандартное лечение пациентов с инфекционным эндокардитом включает радикальное иссечение и замену клапана. В случаях прогрессирующей патологии, как правило, выполняется замена корня аорты композитными трансплантатами или гомографтами. Риск инфекционного эндокардита особенно повышен при протезировании аортального клапана из-за значительных гемодинамических нагрузок и турбулентного кровотока [15, 19].

Процедура Росса представляет собой единственную операцию, обеспечивающую долгосрочную жизнеспособность заменителя аортального

клапана. Это особенно актуально для молодых пациентов с прогрессирующей патологией, которые не могут или не хотят поддерживать пожизненную антикоагулянтную терапию [5, 8]. Несмотря на уточнения некоторых авторов относительно использования легочного аутографта при инфекционном эндокардите, сторонники подчеркивают низкую частоту поздних осложнений, характерных для механических протезов [9, 12]. Однако необходимо учитывать ограниченную долговечность биологических конструкций, используемых для реконструкции легочной артерии, и потенциальную дисфункцию аутографта в системной позиции, что может потребовать в будущем повторных операций [7, 20].

Материалы и методы

Критериями отбора: пациенты с активным инфекционным эндокардитом на фоне врожденной бикуспидальной аномалии аортального клапана, у которых заболевание протекает с формированием обширного перивальвулярного абсцесса и/или развитием системных эмболических осложнений. В исследование были включены 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин) в возрасте 18–55 лет (средний возраст 34,0 ± 8,7 года), которым была выполнена операция Росса в связи с активным инфекционным эндокардитом нативного или протезированного аортального клапана либо его последствиями. Первичным показанием к хирургическому вмешательству в 13 случаях являлся врожденный двустворчатый аортальный клапан, причем у 3 пациентов был отмечен активный инфекционный эндокардит. Среди гемодинамических нарушений преобладала аортальная недостаточность (n = 13), изолированный аортальный стеноз наблюдался в одном случае (табл. 1). В анамнезе у 7 пациентов отмечены предшествующие кардиохирургические вмешательства: одна операция – у 3 пациентов, две операции – у 2, три операции – у 1, четыре операции – у 1. У 3 пациентов в анамнезе определена внутривенная наркотическая зависимость (см. табл. 1).

Для реконструкции выводного тракта правого желудочка в 9 случаях использован криосохраненный легочный аллографт, в 4 – аортальный аллографт, в 4 – бескаркасный ксенобиопротез (три ксеноаортальных и один ксеноперикардиальный). Средний интервал между первичной и повторной операцией составил 8,0 ± 1,9 года. В ходе исследования было установлено, что одному пациенту потребовалась имплантация кардиостимулятора вследствие ранее перенесенной блокады сердца. В дополнение к основному хирургическому вме-

Таблица 1. Демографические и дооперационные характеристики пациентов с поражением аортального клапана, перенесших операцию Росса (n = 17)
Table 1. Demographic and preoperative characteristics of patients with aortic valve disease undergoing the Ross procedure (n = 17)

Показатель / Parameter	Количество / Value
Возраст, лет / Age, years	34,0 ± 8,7
Мужчины / Male, n (%)	10 (58,8)
Женщины / Female, n (%)	7 (41,2)
Индекс масса тела, кг/м^2 / Body Mass Index, kg/m^2	26,8 ± 4,7
Сопутствующая патология / Comorbidities, n (%):	
предшествующие кардиохирургические вмешательства / prior cardiac surgery	7 (41,2)
наркотическая зависимость / drug dependence	3 (17,6)
полная атриовентрикулярная блокада / complete atrioventricular block	3 (17,6)
кардиогенный шок / cardiogenic shock	4 (23,5)
Показания к операции / Indications fo surgery, n (%):	
врожденный двустворчатый АК / congenital bicuspid AV	13 (76,5)
аортальная недостаточность III–IV степени / aortic regurgitation grade III–IV	13 (76,5)
активный инфекционный эндокардит / active infective endocarditis	3 (17,6)
изолированный аортальный стеноз / isolated aortic stenosis	1 (5,9)
инфекционный эндокардит АК / AV infective endocarditis	17 (100)
эхокардиографические показатели / hemodynamic parameters	
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %	57,6 ± 7,5
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. / Pulmonary artery systolic pressure, mm Hg	30 [25–35]
Размер проксимальной части восходящей аорты, мм / Diameter of the proximal ascending aorta, mm	38 [34–44]
Двустворчатый АК / Bicuspid AV, n (%)	13 (76,5)

Примечание: *АК – аортальный клапан.*
Note: *AV – aortic valve.*

шательству 13 пациентам проведены сопутствующие процедуры различного характера, включая пластику митрального и трехстворчатого клапанов, аортокоронарное шунтирование, закрытие вентрикулосептального дефекта, устранение свища и протезирование восходящей аорты.

У 12 пациентов были диагностированы эмболические осложнения с различной локализацией: головной мозг, селезенка, почки, легкие и коронарные артерии. У 3 пациентов наблюдались множественные эмболии. Особо следует отметить случай сочетанной эмболии сосудов нижних конечностей с развитием острой ишемии и селезеночной артерии, приведшей к инфаркту селезенки. Также зафиксирован один случай изолированной эмболии селезеночной артерии с последующим развитием инфаркта селезенки. Микробиологическое исследование крови показало наличие возбудителя инфекции у 8 пациентов. Хирургическое вмешательство преимущественно осуществлялось посредством срединной стернотомии с выполнением классической операции Росса.

В результате клинического обследования у большинства пациентов была диагностирована умеренная или тяжелая аортальная регургитация. В 3 случаях наблюдалась значительная обструкция аорты, обусловленная массивными вегетациями. Перивальвулярный абсцесс значительных размеров выявлен у 15 больных, аневризма корня аорты – у 4. Клиническая картина осложнялась застойной сердечной недостаточностью у 3 пациентов, при этом у 4 развился кардиогенный шок. В 5 случаях отмечена резистентность инфекционного процесса к проводимой терапии, у 3 пациентов диагностирована полная атриовентрикулярная блокада.

Дифференциация между неосложненным и осложненным эндокардитом проводилась на дооперационном этапе с применением чреспищеводной эхокардиографии, что позволяло оптимизировать хирургическую тактику и информировать пациента о потенциальных рисках вмешательства. При неосложненном эндокардите радикальная санация достигалась путем иссечения створок, а выбор метода коррекции определялся индивидуальными особенностями пациента и предпочтениями хирурга – от имплантации стандартного протеза до операции Росса.

Хирургическое вмешательство проводилось в условиях искусственного кровообращения с умеренной системной гипотермией (32 °C). Защита миокарда осуществлялась посредством кристаллоидной антеградной кардиоплегии. Морфологическая оценка легочного клапана производилась интраоперационно с помощью эхокардиографии и визуального осмотра. После радикальной санации инфицированных тканей выполнялась имплантация легочного аутотрансплантата в позицию корня аорты с фиксацией непрерывным полипропиленовым швом 4–0 (рис. 1).

Результаты

Диагностика инфекционного эндокардита осуществлялась согласно модифицированным критериям Дюка, основанным на комплексной оценке клинических проявлений, данных эхокардиографического исследования и результатов микробиологического исследования крови. Исследуемая когорта включала пациентов как с первичным инфекционным эндокардитом, так и с рецидивирующим течением заболевания после предшествующего протезирования клапанов биологическими протезами. Медиана возраста пациентов составила 36,5 лет (интерквартильный размах 18–55 лет). Длительность искусственного кровообращения варьировала в пределах 87–302 минут (медиана 183 минуты), время пережатия аорты находилось в диапазоне 42–224 минуты (медиана 142 минуты).

Послеоперационное эхокардиографическое исследование выявило удовлетворительную функцию аутотрансплантата у 47,06% пациентов (n = 8) с отсутствием или минимальной регургитацией, у 52,94% пациентов (n = 9) наблюдалась умеренная недостаточность.

Госпитальная летальность составила 11,76% (n = 2) (рис. 2).

Летальный исход в первом случае был обусловлен прогрессирующей сердечной недостаточностью на фоне морбидного ожирения (индекс массы тела > 80 кг/м²), септического состояния и ослож-

Рисунок 1. Имплантация аутографта в аорту и непосредственный результат операции Росса
Figure 1. Autograft implantation into the aorta and the immediate outcome of the Ross procedure

ненного течения эндокардита с формированием межкамерных фистул. Во втором случае причиной летального исхода явилось массивное кровотечение вследствие несостоятельности швов после реконструкции левого желудочка перикардиальным лоскутом у пациента с обширной деструкцией миокарда на фоне агрессивного течения инфекционного процесса (табл. 2).

Обсуждение

Процедура Росса демонстрирует ограничения, преимущественно связанные с риском повторных вмешательств на ауто- и гомотрансплантате. Согласно результатам метаанализа, охватывающего 39 исследований, частота дисфункции аутотрансплантата составляет 1,15%. Наблюдаемая в отдаленном периоде прогрессирующая дилатация неоаортального корня обусловила внедрение в клиническую практику в 2018 г. модифицированной методики операции Росса

В исследуемой когорте предшествующие кардиохирургические вмешательства были выполнены в 21,0% случев, при этом в большинстве из них первичное оперативное лечение проводилось по поводу инфекционного эндокардита аортального клапана. Септический шок, развившийся у 15,8% пациентов, включая случай с протезированным клапаном, потребовал экстренного хирургического вмешательства.

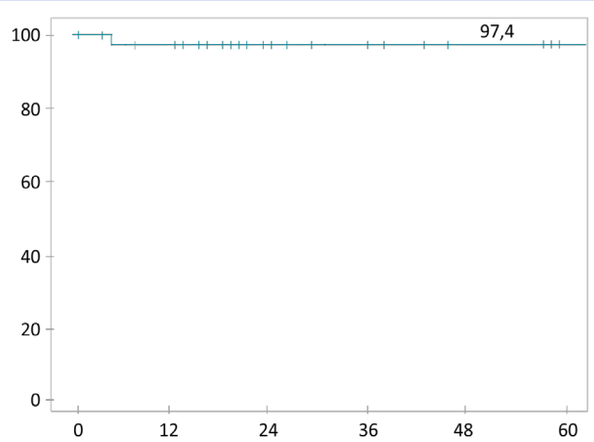


Рисунок 2. Кривая Каплана – Майера общей выживаемости больных
Figure 2. Kaplan–Meier curve for overall survival

Процедура Росса обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с механическим протезированием: сниженный риск реинфекции благодаря использованию жизнеспособных тканей, отсутствие необходимости длительной антикоагулянтной терапии, физиологичная гемодинамика и потенциал роста трансплантата. Гомографты также демонстрируют удовлетворительные гемодинамические показатели и характеризуются низкой частотой рецидивов эндокардита в сравнении с механическими протезами, однако, как и биопротезы, имеют ограниченный срок службы [5, 6].

По данным предоперационной эхокардиографии, аортальная регургитация III–IV степени была диагностирована у 20% пациентов. Системные эмболические осложнения наблюдались в 46,67% случаев, причем у большинства пациентов отмечалась эмболия церебральных сосудов. Этиологическим фактором преимущественно являлись различные штаммы стрептококков. При наличии кольцевого абсцесса реконструкция корня аорты может осуществляться с применением перикардиальной заплаты, композитного трансплантата или гомографта. Несмотря на низкую частоту рецидивов инфекционного процесса при использовании гомографтов, риск их структурной дегенерации остается высоким.

Инфекционный эндокардит в современной практике рассматривается преимущественно как хирургическая патология, требующая оперативного лечения в 50% случаев и практически при всех осложненных левосторонних формах [2]. Согласно

Таблица 2. Нефатальные осложнения пациентов
Table 2. Non-fatal complications in patients

Интраоперационные осложнения / Intraoperative Complications	n (%)
Кровотечение, потребовавшее повторной окклюзии аорты / Bleeding requiring re-exploration	3 (17,65)
Острое нарушение коронарного кровотока, потребовавшее экстренного коронарного шунтирования / Acute coronary ischemia requiring emergency coronary artery bypass surgery	3 (17,65)
Дисфункция неоаортального клапана вследствие технических причин / Neoaortic valve dysfunction due to technical reasons	1 (5,9)
Послеоперационные осложнения / Postoperative complications	
Периоперационный инфаркт миокарда / Perioperative myocardial infarction	1 (5,9)
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident (Stroke)	1 (5,9)
Кровотечение, потребовавшее рестернотомии / Bleeding requiring resternotomy	1 (5,9)
Острая почечная недостаточность, потребовавшая диализа / Acute renal failure requiring dialysis	3 (17,65)
Нарушения ритма сердца / Cardiac arrhythmias	2 (11,76)
Полиорганная недостаточность / Suture line dehiscence	2 (11,76)

актуальным рекомендациям, ранняя хирургическая коррекция показана при развитии сердечной недостаточности, неконтролируемом сепсисе или высоком риске системной эмболии [14].

В рандомизированном исследовании D.-H. Kang и соавт. продемонстрированы значимые преимущества раннего хирургического вмешательства (в первые 48 ч после постановки диагноза) по сравнению с консервативной тактикой у пациентов с массивными вегетациями в отношении снижения комбинированной конечной точки – эмболических осложнений и общей летальности [13]. В серии наблюдений A. Prat и коллег, включавшей 11 пациентов с активным эндокардитом и обширным паравальвулярным поражением, которым выполнялось тотальное замещение корня аорты легочным аутотрансплантатом, не зарегистрировано случаев рецидива инфекции и летальных исходов в раннем и отдаленном периодах [16].

В связи с отсутствием масштабных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность различных методов протезирования аортального клапана при инфекционном эндокардите, а также с учетом гетерогенности данной патологии в отношении этиологии, возбудителей и сопутствующей патологии выбор оптимального типа клапанного протеза остается дискутабельным вопросом современной кардиохирургии.

Реконструктивные вмешательства на аортальном клапане имеют ограниченное применение при инфекционном эндокардите и демонстрируют менее благоприятные отдаленные результаты по сравнению с пластикой митрального клапана, что подтверждается высокой частотой реопераций (до 35%). Данный подход может рассматриваться только у тщательно отобранных пациентов с трикуспидальной анатомией клапана, минимальными инфекционными поражениями створок и отсутствием параанулярных осложнений.

Операция Росса обладает рядом преимуществ в условиях активного инфекционного процесса, позволяя минимизировать использование синтетических материалов при обширной деструкции корня аорты и снизить риск протез-ассоциированных осложнений в отдаленном периоде, особенно у молодых пациентов. По данным ФЦССХ, среднее время искусственного кровообращения при данном вмешательстве составляет 144 ± 28 мин, время пережатия аорты – 118 ± 22 мин. Однако техническая сложность операции и необходимость наличия значительного опыта хирурга ограничивают ее широкое применение [17, 18].

Имплантация клапанных протезов при инфекционном эндокардите сопряжена с риском рецидива инфекционного процесса. По данным современных исследований, частота реинфекции после операции Росса у пациентов с эндокардитом варьирует от 0 до 7,2%, причем наиболее часто поражается легочный аутографт. Операция Росса демонстрирует превосходные показатели долгосрочной выживаемости и характеризуется минимальным риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Однако данное вмешательство технически более сложное по сравнению со стандартной заменой аортального клапана и требует значительного опыта хирурга.

Непосредственные и отдаленные результаты операции во многом определяются качеством имплантации аутографта в позицию корня аорты, техникой реимплантации коронарных артерий, а также продолжительностью искусственного кровообращения и времени пережатия аорты. По данным крупных хирургических центров, среднее время искусственного кровообращения составляет 192 ± 45 мин, время пережатия аорты – 156 ± 38 мин.

Повторные вмешательства характеризуются технической сложностью, увеличенной продолжительностью пережатия аорты, повышенной кровопотерей и высоким риском повреждения кардиальных структур. Выполнение подобных операций требует комплексного анестезиологического и перфузионного обеспечения и должно осуществляться в специализированных центрах, обладающих необходимым оснащением и опытом хирургов для профилактики и лечения потенциальных осложнений.

Заключение

Операция Росса при инфекционном эндокардите аортального клапана представляет собой эффективную альтернативу традиционному протезированию, демонстрируя низкие показатели госпитальной летальности (1,5–3%) и отдаленной сердечной смертности (0,4–1,2% в год). По данным долгосрочных исследований, частота реопераций составляет 0,8–1,6% в год, а риск рецидива инфекционного эндокардита не превышает 2,3% за 10-летний период наблюдения. Важным преимуществом методики является отсутствие необходимости в пожизненной антикоагулянтной терапии. С учетом технической сложности вмешательства и длительной кривой обучения операция Росса может быть рекомендована определенной категории молодых пациентов (до 50 лет) при условии выполнения в специализированных центрах экспертного уровня с достаточным опытом специалистов.

Конфликт интересов

А.М. Абдурагимов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Абдурагимов Абдурагим Магомедрасулович, студент 5-го курса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-9851-5446

Author Information Form

Abduragimov Abduragim M., 5th-year student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-9851-5446

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. Lancet (London, England). 2012;379:965-975. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60755-1

2. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. Circulation. 2010;121:892-897. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365

3. Бокерия Л.А., ред. Сердечно-сосудистая хирургия — 2019. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2020. Bokeria LA, ed. Cardiovascular Surgery — 2019. M.

4. Flameng W, Daenen W, Jashari R, Herijgers P, Meuris B. Durability of homografts used to treat complex aortic valve endocarditis. Annals of Thoracic Surgery. 2015;99:1234-1238. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.002

5. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. Lancet (London, England). 1967;2:956-958. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90794-5

6. Sievers HH, Schmidtke C, Graf B. Hemodynamics of semilunar valves at rest and exercise at an average of more than two years after the Ross procedure. Journal of Heart Valve Disease. 2001;10:166-170.

7. Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation: 16-year experience. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2008;136:623-630, 630. e1-e5. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.02.080

8. Ringle A, Richardson M, Juthier F, Rousse N, Polge AS, Coisne A, et al. Ross procedure is a safe treatment option for aortic valve endocarditis: Long-term follow-up of 42 patients. InternationalJournalofCardiology.2016;203:62-68. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.071

9. Joyce F, Tingleff J, Pettersson G. Changing indications for the Ross operation. Sem Thorac Card Surg 1996;8:336–344.

10. David TE, Komeda M, Brofman PR. Surgical treatment of aortic root abscess. Circulation 1989;80 (Suppl I):269–274.

11. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. J Am Coll Cardiol 1991;17:1177–1182.

12. Haddock D, Barrtt-Boyes B, Macedo T, Kirklin JW, Blackstone E. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:130–139

13. D.-H. Kang, Y.-J. Kim, S.-H. Kim, B.J. Sun, D.-H. Kim, S.-C. Yun, et al., Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis, N. Engl. J. Med. 366 (26) (Jun 28 2012) 2466–2473

14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2021

15. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers H-H. Subcoronary Ross proce dure in patients with active endocarditis.Annals ThoracicSurgery.2007;83:36-39. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.066

16. Prat A, Saez de Ibarra JI, Vincentelli A, Decoene C, Fabre OH, Jegou B, et al. Ross operation for active culture-positive aortic valve endocarditis with extensive paravalvular involvement. Annals Tho racic Surgery. 2001;72:1492-1496. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03020-x.

17. Pettersson G, Tingleff J, Joyce FS. Treatment of aortic valve en docarditis with the Ross operation. Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg. 1998;13:678-684. https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00053-0

18. Ratschiller T, Sames-Dolzer E, Paulus P, Schimetta W, Müller H, Zierer AF, et al. Long-term Evaluation of the Ross Procedure in Acute Infective Endocarditis. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017;29:494-501. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.09.010

19. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2017;30:303-371. https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007

20. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2017;30:372-392. https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009

REFERENCES

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. Lancet (London, England). 2012;379:965-975. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60755-1

2. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. Circulation. 2010;121:892-897. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365

3. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 2020. (In Russ.).

4. Flameng W, Daenen W, Jashari R, Herijgers P, Meuris B. Durability of homografts used to treat complex aortic valve endocarditis. Annals of Thoracic Surgery. 2015;99:1234-1238. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.002

5. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. Lancet (London, England). 1967;2:956-958. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90794-5

6. Sievers HH, Schmidtke C, Graf B. Hemodynamics of semilunar valves at rest and exercise at an average of more

than two years after the Ross procedure. Journal of Heart Valve Disease. 2001;10:166-170.

7. Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation: 16-year experience. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2008;136:623-630, 630. e1-e5. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.02.080

8. Ringle A, Richardson M, Juthier F, Rousse N, Polge AS, Coisne A, et al. Ross procedure is a safe treatment option for aortic valve endocarditis: Long-term follow-up of 42 patients. InternationalJournalofCardiology.2016;203:62-68. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.071

9. Joyce F, Tingleff J, Pettersson G. Changing indications for the Ross operation. Sem Thorac Card Surg 1996;8:336–344.

10. David TE, Komeda M, Brofman PR. Surgical treatment of aortic root abscess. Circulation 1989;80 (Suppl I):269–274.

11. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. J Am Coll Cardiol 1991;17:1177–1182.

12. Haddock D, Barrtt-Boyes B, Macedo T, Kirklin JW, Blackstone E. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:130–139

13. D.-H. Kang, Y.-J. Kim, S.-H. Kim, B.J. Sun, D.-H. Kim, S.-C. Yun, et al., Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis, N. Engl. J. Med. 366 (26) (Jun 28 2012) 2466–2473

14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2021

15. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers H-H. Subcoronary Ross proce dure in patients with active endocarditis.Annals ThoracicSurgery.2007;83:36-39. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.066

16. Prat A, Saez de Ibarra JI, Vincentelli A, Decoene C, Fabre OH, Jegou B, et al. Ross operation for active culture-positive aortic valve endocarditis with extensive paravalvular involvement. Annals Tho racic Surgery. 2001;72:1492-1496. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03020-x.

17. Pettersson G, Tingleff J, Joyce FS. Treatment of aortic valve en docarditis with the Ross operation. Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg. 1998;13:678-684. https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00053-0

18. Ratschiller T, Sames-Dolzer E, Paulus P, Schimetta W, Müller H, Zierer AF, et al. Long-term Evaluation of the Ross Procedure in Acute Infective Endocarditis. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017;29:494-501. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.09.010

19. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2017;30:303-371. https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007

20. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2017;30:372-392. https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009

Для цитирования: *Абдурагимов А.М. Операции росса при инфекционном эндокардите аортального клапана. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 39-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-39-46*

To cite: *Abduragimov A.M. The specifics of the intervention on the heart with infectious endocarditis during ross c surgery in a patient. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 39-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-39-46*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-47-57

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕРЕЗЕКЦИОННЫХ МЕТОДИК КОРРЕКЦИИ ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.В. Евтушенко[1], А.Н. Жилина[1], Е.Н. Павлюкова[2], А.В. Евтушенко[3]

[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 имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; [3] Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница», ул. И. Черных, 96, Томск, Российская Федерация, 634063

Основные положения

• Нерезекционные методики коррекции митральной недостаточности (транслокация вторичных хорд и протезирование хорд) продемонстрировали сопоставимые удовлетворительные непосредственные результаты.

Цель	Оценка непосредственных результатов транслокации вторичных хорд и протезирования хорд при дегенеративной митральной недостаточности.
Материалы и методы	В проспективное исследование вошли 58 пациентов (средний возраст 57 (49; 64) лет; 21 женщина) с дегенеративной митральной недостаточностью второго типа (ERO 43 (30; 50) мм2), которым выполнена реконструкция митрального клапана (МК). До операции 94,7% больных имели второй или третий функциональный класс по NYHA. Пациенты рандомизированы на две группы: транслокация вторичных хорд (n = 30) и протезирование хорд (n = 28). Всем больным выполнена митральная аннулопластика опорным кольцом, а также трансторакальная эхокардиография в течение года после операции.
Результаты	Успешная реконструкция МК проведена во всех случаях без конверсии в протезирование. Обе группы имели сопоставимые структурно-функциональные ультразвуковые параметры сердца в послеоперационном периоде. Митральной регургитации более первой степени не зарегистрировано (41% пациентов имели регургитацию первой степени). Переднего систолического движения передней створки МК, ятрогенного митрального стеноза не выявлено ни в одном случае. У одного пациента из группы протезирования хорд в раннем послеоперационном периоде развилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Других вторичных конечных точек достигнуто не было.
Заключение	Сравниваемые нерезекционные методики являются эффективными сопоставимыми клапансохраняющими вмешательствами с удовлетворительными непосредственными результатами.
Ключевые слова	Протезирование хорд • Транслокация хорд • Нерезекционные методики • Реконструкция митрального клапана • Недостаточность митрального клапана • Митральная регургитация • Непосредственные результаты

Поступила в редакцию: *25.08.2025;* ***поступила после доработки:*** *12.09.2025;* ***принята к печати:*** *09.10.2025*

Для корреспонденции: *Владимир Валериевич Евтушенко, evtushenko.vladimir@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Vladimir V. Evtushenko, evtushenko.vladimir@gmail.com; address:111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

A COMPARISON OF EARLY RESULTS OF NON-RESECTION TECHNIQUES FOR CORRECTING DEGENERATIVE MITRAL REGURGITATION

V.V. Evtushenko[1], A.N. Zhilina[1], E.N. Pavlyukova[2], A.V. Evtushenko[3]

[1] Cardiology Research Institute, 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 named after academician E.N. Meshalkin" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; [3] Regional State Autonomous Healthcare Institution "Tomsk Regional Clinical Hospital", 96, I. Chernykh St., Tomsk, Russian Federation, 634063

Highlights

• Non-resection repair techniques – transposition of secondary chordae and chordal replacement – in mitral valve prolapse showed comparable short-term results, which indicated the effectiveness of the methods.

Aim	To compare the early outcomes of chordal transposition and chordal replacement techniques in patients with degenerative mitral regurgitation.
Methods	The prospective study included 58 adult patients (mean age 57 (49; 64) years, 21 female) with severe degenerative type II MR (ERO 43 (30; 50) mm2) who underwent primary MV repair. 94,7% of patients were in NYHA class II or III before surgery. The patients were randomized in two groups: 1) chordal transposition (CT) group included 30 patients, 2) chordal replacement (CR group) included 28 patients. Mitral prosthetic ring implantation was performed in all cases. Transthoracic echocardiography was performed one year after surgery.
Results	Successful MV repair was accomplished in all patients without conversion to valve replacement. Both groups had comparable structural and functional ultrasound heart characteristics in postoperative period. Patients in both groups did not have recurrent MR of more than 1 degree (41% with MR 1 degree). Systolic anterior motion of MV and iatrogenic mitral stenosis after valve repair were not detected. One patient in the CR group had an ischemic stroke in early postoperative period. No other secondary endpoints were reached in either group.
Conclusion	Compared non-resection techniques are effective comparable methods of MV reconstruction with good early outcomes.
Keywords	Chordal replacement • Chordal transposition • Non-resection techniques • Mitral valve reconstruction • Mitral valve insufficiency • Mitral regurgitation • Early outcomes

Received: *25.08.2025;* ***received in revised form:*** *12.09.2025;* ***accepted:*** *09.10.2025*

Список сокращений

МК – митральный клапан ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Реконструкция митрального клапана (МК) в качестве метода коррекции недостаточности имеет множество преимуществ в сравнении с протезированием. Стабильные удовлетворительные кратко- и долгосрочные результаты, лучшее качество жизни пациентов, свобода от протез-ассоциированных осложнений, а также низкая смертность делают сохранение нативного клапана более предпочтительным. Однако наличие множества вариантов пластики МК поднимает вопрос о сопоставимости эффективности предложенных методик и предпочтительности тех или иных вариантов коррекции недостаточности клапана. Протезирование хорд и транслокация вторичных хорд демонстрируют схожие результаты, однако сравнение этих двух нерезекционных методик между собой еще не проводилось. Сформулирована научная гипотеза клинического исследования: эффективность применения вторичных аутохорд для пластики митрального клапана сопоставимо с таковой при протезировании хорд и не имеет отрицательного влияния на кинематику створок клапана.

Цель исследования – сравнение непосредственных результатов транслокации вторичных хорд и протезирования хорд при пролапсе митрального клапана.

Материалы и методы

Дизайн исследования – одноцентровое проспективное рандомизированное. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, зарегистрировано в международном реестре ClinicalTrials.gov (NCT03674593). Добровольное информированное согласие получено от всех участвующих в исследовании пациентов.

Объем выборки для данного исследования с неменьшей эффективностью рассчитан по формуле Dunnett, Gent (1977). При подстановке данных в вышеуказанную формулу требуемый размер выборки для проверки гипотезы составил 52 пациента. Таким образом, при заданном уровне значимости и мощности клиническое исследование должны закончить не менее 52 пациентов.

В исследование вошли 58 пациентов (средний возраст 57 (49; 64) лет; 21 женщина) с дегенеративной митральной недостаточностью второго типа, которым была выполнена пластика МК. Исходно больные имели тяжелую митральную регургитацию, ERO 43 (30; 50) мм^2, до операции большинство (94,7%) лиц находились во втором или третьем функциональном классе NYHA. Предоперационные данные пациентов отражены на рис. 1.

Дизайн исследования приведен на рис. 2. Путем рандомизации пациенты были распределены на две группы: в первой группе выполнена транслокация вторичных хорд (n = 30), во второй второй – протезирование хорд с использованием политетрафторэтиленовых хорд (n = 28). Для исключения влияния оператора на выбор метода реконструкции рандомизация проведена интраоперационно методом конвертов после ревизии МК и решения хирурга о возможности сохранения клапана. Решение основывалось на визуальной оценке состояния структурных элементов МК – самого клапана и подклапанного аппарата. Всем пациентам реконструкция клапана была дополнена митральной аннулопластикой опорным кольцом.

Первичной конечной точкой исследования являлась митральная недостаточность 3–4-й степени в послеоперационном периоде. Вторичные конечные точки исследования: смерть от любых причин, необходимость протезирования МК, инфекционный эндокардит нативного МК, MACE (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события), тромбоэмболические и геморрагические осложнения. Всем пациентам выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в течение года после операции.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, США). Для проверки выборок на соответствие нормальному закону распределения использован критерий Шапиро – Уилка. Данные описаны с помощью среднего и стандартного отклонения (M ± SD) при нормальном распределении показателей или медианы с верхним и нижним квартилями (Me (Q1; Q3)) при его отсутствии. Категориальные показатели представлены абсолютной (n) и относительной (%) частотой встречаемости. Для оценки значимости межгрупповых различий использованы t-критерий Стьюдента и

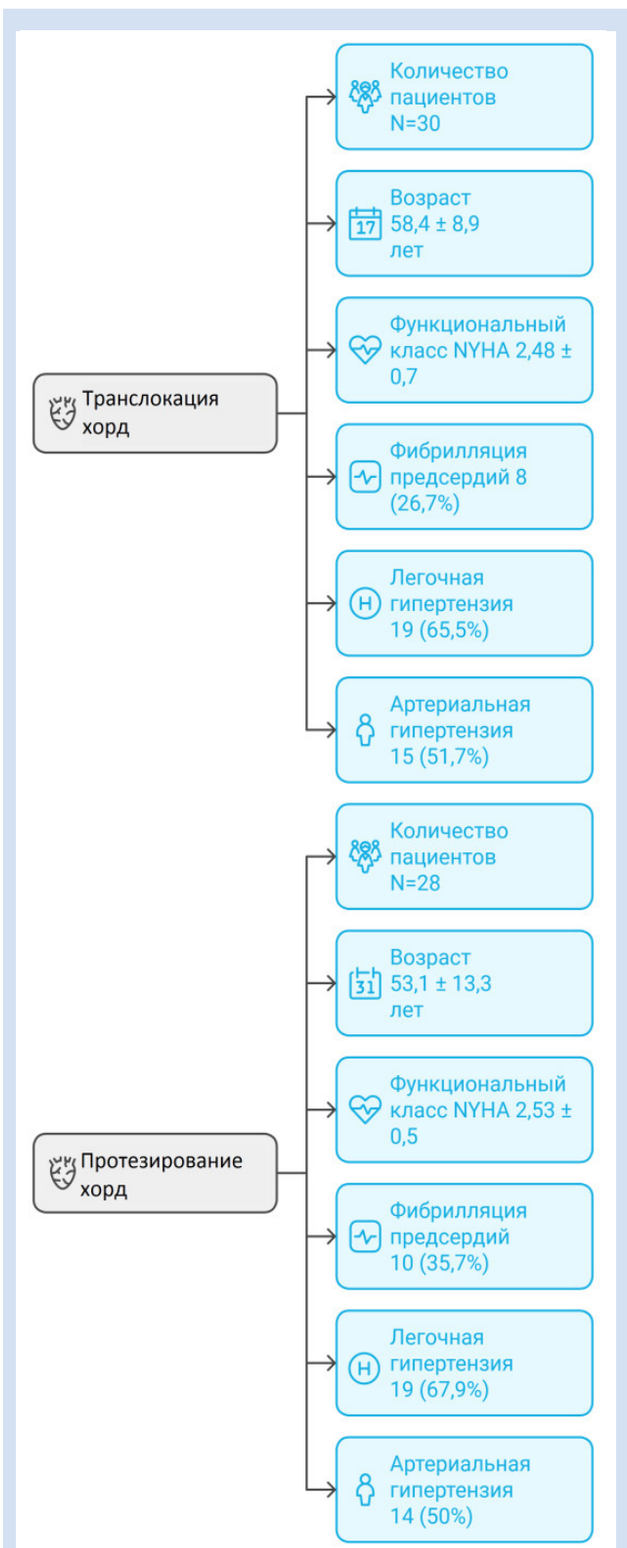


Рисунок 1. Предоперационная характеристика пациентов
Figure 1. Preoperative characteristics of the patients

U-критерий Манна – Уитни соответственно. Уровень статистической значимости p в исследовании принят за 0,05.

Результаты

Дооперационные ультразвуковые данные пациентов представлены в табл. 1. Группы были полностью сопоставимы по основным гемодинамическим параметрам.

Успешная реконструкция МК была выполнена во всех случаях без конверсии в протезирование клапана. Хирургические вмешательства проведены доступом через срединную стернотомию с использованием искусственного кровообращения (венозная бикавальная и артериальная аортальная канюляция). Для защиты миокарда применена холодовая кристаллоидная кардиоплегия раствором «Кустодиол». Интраоперационные характеристики пациентов отражены в табл. 2.

Протезирование хорд выполнено по петлевой методике, предложенной U.O. von Oppell и F.W. Mohr (2000 г.) [1]. Данная техника коррекции пролапса МК подразумевает использование искусственных политетрафторэтиленовых хорд фиксированной длины, высота которых может определяться как на дооперационном этапе при планировании хирургического вмешательства, так и интраоперационно. В данном исследовании необходимая высота имплантируемых хорд определена путем измерения соседней интактной хорды на основном этапе хирурги-

Таблица 1. Дооперационные ультразвуковые гемодинамические параметры пациентов
Table 1. Ultrasound parameters of the patients before surgery

Параметр / Parameter	Группа транслокации хорд / Chordal transposition group, n = 30	Группа протезирования хорд / Chordal replacement group, n = 28	p
ЛП, мм / LA, mm	48 (43; 56)	51,5 (46; 56)	0,28
ПЖ, мм / RV, mm	23 (19; 27)	26 (24; 27)	0,11
МЖП, мм / IVS, mm	10 (9; 11)	10,2 (9,5; 11,9)	0,34
ЗСЛЖ, мм / LVPW, mm	10 (9,0; 10,5)	10 (9,3; 11,5)	0,19
ИММ ЛЖ, г/м^2 / LVMMI, g/m^2	115 (102; 139)	116 (97; 153)	0,68
КДР ЛЖ, мм / LVEDD, mm	60 (55,5; 64,0)	60,5 (56; 63,5)	0,91
КСР ЛЖ, мм / LVESD, mm	38 (33; 44)	37 (35,2; 40,0)	0,6
КДО ЛЖ, мл / LVEDV, mL	162 (132; 193)	150,5 (133,5; 193)	0,69
КСО ЛЖ, мл / LVESV, mL	50 (40; 77)	51,5 (42,5; 67,5)	0,85
ФВ ЛЖ (В), % / LVEF (B), %	66 (60; 72)	66,5 (59,5; 70,5)	0,84
КДИ ЛЖ, мл/м^2 / LVEDVi, mL/m^2	89,4 (73,5; 104,2)	82,7 (65,5; 98,7)	0,27
КСИ ЛЖ, мл/м^2 / LVESVi, mL/m^2	30,1 (22; 41,9)	27,9 (21,1; 32,6)	0,43
Пик Е, см/с / Peak E, cm/s	134 (115; 153)	120,5 (105; 131)	0,45
Пик А, см/с / Peak A, cm/s	66 (55; 81)	68 (49; 95)	0,93
E/A / E/A ratio	1,9 (1,42; 2,47)	1,9 (1,26; 2,48)	0,48
СДПЖ, мм рт. ст. / RVSP, mm Hg	41 (35; 56)	46 (33; 55)	0,9
ФК МК, мм / MV annulus, mm	38,5 (36,5; 41,0)	40 (37; 43)	0,45
Пиковый градиент на МК, мм рт. ст. / MV Peak gradient, mm Hg	9,3 (6; 14)	8,9 (7; 10)	0,78
Средний градиент на МК, мм рт. ст. / MV mean gradient, mm Hg	3 (1,5; 4,0)	2,5 (2; 3)	0,93
Степень МР / MR grade	3,0 ± 0,6	3,1 ± 0,6	0,71
Объем МР, мл / Volume of MR, mL	45 (42; 64)	48 (43; 65)	0,65
Vena contracta, mm	16,5 (15,5; 25,0)	11 (10; 18)	0,13
Эффективная площадь отверстия регургитации, мм^2 / EROA, mm^2	40 (32; 45)	37 (30; 50)	0,54

Примечание: *данные представлены как Me (Q1; Q3) и M ± SD. E/A – отношение максимальных скоростей потока через митральный клапан; пик А – пиковая скорость трансмитрального потока в систолу предсердий; пик Е – пиковая скорость раннего диастолического трансмитрального потока; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда; КДИ – конечный диастолический индекс; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСИ – конечный систолический индекс; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ПЖ – правый желудочек; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ФВ ЛЖ (В) – фракция выброса левого желудочка в В-режиме; ФК МК – размер фиброзного кольца митрального клапана.*
Note: *data are presented as Me (Q1; Q3) and M ± SD. E/A – ratio of the maximum flow rates through the mitral valve; EROA – effective regurgitant orifice area; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEDVi – indexed left ventricular end-diastolic volume; LVEF (B) – left ventricular ejection fraction in B-mode; LVESD – left ventricular end-systolic diameter; LVESV – left ventricular end-systolic volume; LVESVi – indexed left ventricular end- systolic volume; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; LVPW – left ventricular posterior wall; MR – mitral regurgitation; MV – mitral valve; peak A – late diastolic peak flow velocity; peak E – early transmitral peak flow velocity; RV – right ventricle; RVSP – right ventricle systolic pressure.*

ческого вмешательства в условиях искусственного кровообращения. Петлевая методика имплантации хорд заключается в следующем: фетровая прокладка с отходящими от нее петлями подшивается к фиброзной части головки соответствующей папиллярной мышцы, а сами петли в их наивысшей точке фиксируются к зоне коаптации пролабирующего сегмента створки отдельными швами. Для формирования петель использована политетрафторэтиленовая нить 4/0 (рис. 3, *A*).

Транслокация вторичных хорд выполнена по следующей методике: в зависимости от локализации пролапса МК определялась соответствующая вторичная хорда с последующим отсечением от створки без нарушения целостности самой створки МК и подшиванием свободного конца хорды к пролабирующему сегменту с использованием нити Premilene 5/0 (см. рис. 3, *B*).

В табл. 3 приведена структура осложнений раннего послеоперационного периода – вторичные контрольные точки исследования. В группе протезирования хорд наблюдался один случай летальности на госпитальном этапе. Причиной являлась интраоперационная острая левожелудочковая недостаточность, проявившаяся диффузным гипокинезом всех сегментов левого желудочка со значительным снижением фракции выброса (менее 30% по данным чреспищеводной ЭхоКГ) и потребовавшая продленного искусственного кровообращения с последующей веноартериальной периферической экстракорпоральной мембранной оксигенацией. Статистически значимого различия между группами по указанным исходам раннего послеоперационного периода не выявлено.

Всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ в течение года после вмешательства. Послеоперационные ультразвуковые параметры приведены в табл. 4.

Обе группы имели сопоставимые структурно-функциональные параметры сердца по данным

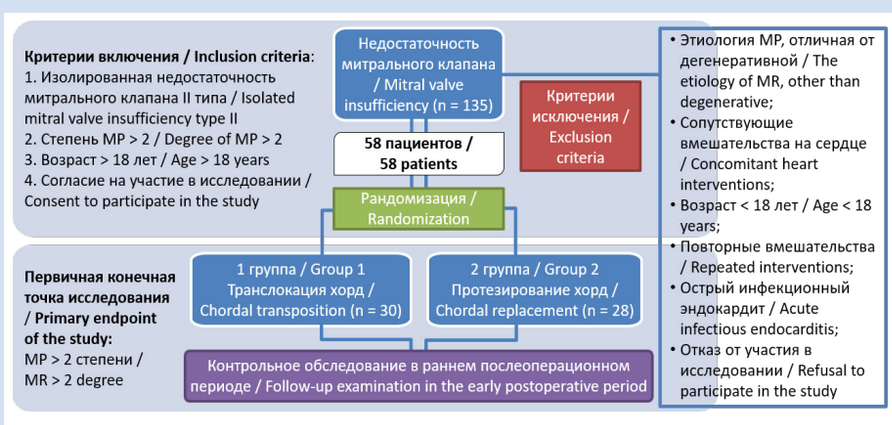


Рисунок 2. Дизайн исследования
Figure 2. Study design

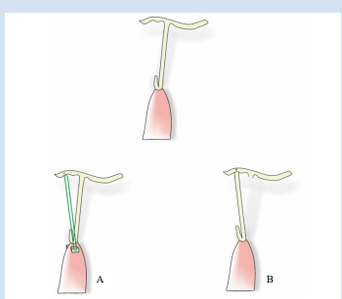


Рисунок 3. Схематичное изображение протезирования хорд (*A*), транслокации вторичных хорд (*B*)
Figure 3. Schematic representation of the chordal replacement technique (*A*) and the secondary chordal transposition technique (*B*)

Таблица 2. Интраоперационные характеристики пациентов
Table 2. Intraoperative characteristics of the patients

Параметр / Parameter	Группа транслокации хорд / Chordal transposition group, n = 30	Группа протезирования хорд / Chordal replacement group, n = 28	p
Длительность искусственного кровообращения, мин / Cardiopulmonary bypass time, min, M ± SD	134,7 ± 36,7	146,7 ± 61,4	0,45
Время пережатия аорты, мин / Aortic cross-clamp time, min, M ± SD	92,7 ± 20,6	99,4 ± 22,7	0,26
Использование ретроградной кардиоплегии / Retrograde cardioplegia, n (%)	13 (44,8)	17 (60,7)	0,31
Средний размер имплантированного кольца / Mean size of implanted ring, M ± SD	31,3 ± 1,8	30,9 ± 2,1	0,98
Сочетанные вмешательства / Concomitant cardiac surgery, n (%):			
– пластика ТК / TV repair	6 (20,7)	10 (35,7)	0,18
– РЧА / RFA	4 (13,8)	6 (21,4)	0,41
– резекция УЛП/УПП / Resection of LAA/RAA	0	5 (17,9)	0,02
– ушивание УЛП / Suture of LAA	1 (3,4)	4 (14,3)	0,14

Примечание: *РЧА – радиочастотная аблация; ТК – трикуспидальный клапан; УЛП – ушко левого предсердия; УПП – ушко правого предсердия.*
Note: *LAA – left atrial appendage; RAA – right atrial appendage; RFA – radiofrequency ablation; TV – tricuspid valve.*

ЭхоКГ. Определена тенденция отличия остаточной степени митральной регургитации после коррекции пролапса в группе транслокации хорд без достижения статистически значимой разницы (p = 0,06), однако во всех случаях степень митральной регургитации не превышала первую. Переднего систолического движения передней створки МК не выявлено ни в одном случае. В раннем послеоперационном периоде у одного пациента из группы протезирования хорд развилось острое

Таблица 3. Течение раннего послеоперационного периода после нерезекционных реконструктивных вмешательств
Table 3. Early postoperative period after non-resection repair techniques

Параметр / Parameter	Группа транслокации хорд / Chordal transposition group, n = 30,	Группа протезирования хорд / Chordal replacement group, n = 28	p
Кровотечение, потребовавшее рестернотомии / Bleeding with reoperation, n (%)	1 (3,3)	0	0,3
ОНМК / Stroke, n (%)	0	1 (3,3)	0,3
ОИМ / MI, n (%)	0	1 (3,3)	0,3
Смерть / Death, n (%)	0	1 (3,3)	0,3

Примечание: *ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.*
Note: *MI – myocardial infarction.*

Таблица 4. Ультразвуковые гемодинамические параметры пациентов после реконструкции МК
Table 4. Ultrasound parameters of the patients after MV repair

Параметр / Parameter	Группа транслокации хорд / Chordal transposition group, n = 30 Me (Q1; Q3)	Группа протезирования хорд / Chordal replacement group, n = 28 Me (Q1; Q3)	p
ЛП, мм / LA, mm	45 (39; 49)	43 (39,0; 46,5)	0,5
ПЖ, мм / RV, mm	22 (19; 25)	23,5 (22; 26)	0,41
МЖП, мм / IVS, mm	10 (8,8; 11,0)	10 (10; 12)	0,24
ЗСЛЖ, мм / LVPW, mm	10 (9,0; 10,3)	10 (9,5; 11,5)	0,2
ИММ ЛЖ, г/м^2 / LVMMI, g/m^2	97 (82,5; 114,5)	94,5 (86,5; 119,5)	0,86
КДР ЛЖ, мм / LVEDD, mm	52,5 (49; 57)	50 (48; 54,5)	0,25
КСР ЛЖ, мм / LVESD, mm	37 (31; 41)	34 (30,5; 39,5)	0,62
КДО ЛЖ, мл / LVEDV, mL	128 (102; 163)	124 (110; 149)	0,64
КСО ЛЖ, мл / LVESV, mL	50 (35; 79)	47 (41; 60)	0,71
ФВ ЛЖ (B), % / LVEF (B), %	60 (51; 65)	62 (58; 63)	0,67
КДИ ЛЖ, мл/м^2 / LVEDVi, mL/m^2	66,3 (57,5; 83,3)	65,3 (56,7; 77,8)	0,39
КСИ ЛЖ, мл/м^2 / LVESVi, mL/m^2	27,5 (19,3; 38,7)	26,1 (20,9; 29,8)	0,51
Пик E, см/с / Peak E, cm/s	109 (86,5; 144,5)	124,5 (93; 155)	0,45
Пик A, см/с / Peak A, cm/s	102,5 (78,5; 119,5)	94 (76; 130)	0,98
E/A / E/A ratio	1,1 (0,8; 1,7)	1,2 (0,9; 1,4)	0,95
СДПЖ, мм рт. ст. / RVSP, mm Hg	33 (26; 37)	29,5 (25; 31)	0,2
ФК МК, мм / MV annulus, mm	28,5 (23; 33)	32 (24; 33)	0,41
Пиковый градиент на МК, мм рт. ст. / MV Peak gradient, mm Hg	8 (6; 12)	9 (6,0; 11,6)	0,79
Средний градиент на МК, мм рт. ст. / MV mean gradient, mm Hg	2,6 (2; 4)	3,3 (2,1; 4,5)	0,35
Степень МР / MR grade	0,6 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,06

Примечание: *данные представлены как Me (Q1; Q3) и M ± SD. E/A – отношение максимальных скоростей потока через митральный клапан; пик A – пиковая скорость трансмитрального потока в систолу предсердий; пик E – пиковая скорость раннего диастолического трансмитрального потока; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДИ – конечный диастолический индекс левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; КСИ – конечный систолический индекс левого желудочка; КСО – конечный систолический объем левого желудочка; КСР – конечный систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ПЖ – правый желудочек; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ФВ ЛЖ (B) – фракция выброса левого желудочка в B-режиме; ФК МК – размер фиброзного кольца митрального клапана.*
Note: *data are presented as Me (Q1; Q3) and M ± SD. E/A – ratio of the maximum flow rates through the mitral valve; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEDVi – indexed left ventricular end-diastolic volume; LVEF (B) – left ventricular ejection fraction in B-mode; LVESD – left ventricular end-systolic diameter; LVESV – left ventricular end-systolic volume; LVESVi – indexed left ventricular end- systolic volume; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; LVPW – left ventricular posterior wall; MR – mitral regurgitation; MV – mitral valve; peak A – late diastolic peak flow velocity; peak E – early transmitral peak flow velocity; RV – right ventricle; RVSP – right ventricle systolic pressure.*

нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Обсуждение

Первичная недостаточность МК является одним из наиболее распространенных пороков сердца в развитых странах со встречаемостью от 2% в общей популяции до 10% среди людей старше 75 лет [2]. Пролапс МК, обусловленный миксоматозной дегенерацией ткани створок клапана, служит наиболее частым механизмом развития первичной митральной недостаточности [3].

При ведении пациента с указанным пороком клапана необходимо оценивать такие индивидуальный параметры, как прогноз при продолжении консервативного лечения, необходимый тип вмешательства при данной анатомии клапана и периоперационный риск, а также предполагаемые долгосрочные результаты при вмешательстве [4]. Однако при выборе конкретной тактики ведения всегда стоит учитывать, что ни одна консервативная терапия не предотвращает перегрузку объемом левых отделов сердца даже при отсутствии симптомов митральной недостаточности [3, 4], что в конечном итоге может привести к развитию таких осложнений, как фибрилляция предсердий с тромбоэмболическими осложнениями, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть [4].

«Золотым стандартом» коррекции недостаточности МК является реконструкция клапана, показывающая стабильные удовлетворительные результаты с более высоким качеством жизни пациентов вследствие свободы от протез-ассоциированных осложнений и отсутствия необходимости антикоагулянтной терапии, а также лучшую функцию левого желудочка по сравнению с протезированием клапана [5–7]. В целом непосредственные и отдаленные результаты клапаносохраняющей тактики превосходят таковые при протезировании. Однако успешность вмешательства зависит и от опыта конкретного оператора, и от сложности патологии МК. Для оценки хирургической сложности измененной анатомии клапана была разработана балльная шкала, которая учитывает пролабирующий сегмент, рестрикцию створки, кальцификацию створок и фиброзного кольца, вмешательства на МК в анамнезе [8]. Количество использованных техник реконструкции, время пережатия аорты и искусственного кровообращения положительно коррелируют с количеством баллов шкалы [8]. Поэтому предоперационная ультразвуковая оценка хирургических особенностей анатомии клапана может помочь перенаправить пациентов в медицинские центры с большим опытом реконструктивных вмешательств для обеспечения оптимального долгосрочного результата [3].

Кроме того, остается открытым вопрос о предпочтительности тех или иных клапаносохраняющих методик. В настоящее время в современной хирургии МК определена тенденция сохранения ткани створок МК [7] с возможностью использования резекционных методик – так называемый подход respect when you can, resect when you should [9]. Нерезекционные техники ассоциированы с сохранением мобильности створок, большей поверхностью коаптации, минимальными изменениями геометрии фиброзного кольца, а также возможностью имплантации опорного кольца большего размера, если сравнивать их с классической резекционной методикой, предложенной A. Carpentier [3, 10].

Также важнейшим компонентом нерезекционных реконструктивных операций на МК является вмешательство на подклапанном аппарате, а именно на хордах клапана, наиболее распространенными разновидностями которого служат протезирование хорд и использование аутохорд и аутостворок [3, 11]. Протезирование хорд является распространенной нерезекционной методикой коррекции митральной недостаточности. Однако, несмотря на повсеместное использование этой техники, отсутствуют стандартизированный подход определения высоты искусственной хорды и единая методика протезирования хорд.

Корректное определение необходимой высоты искусственных хорд критически важно при данном типе коррекции недостаточности [12]. Например, при использовании коротких политетрафторэтиленовых хорд систолическое напряжение концентрируется на свободном крае створки МК, причем степень напряжения имеет линейную зависимость со степенью укорочения хорды. Кроме того, ограничивается движение реконструируемой створки с возможным развитием пролапса противоположной створки вследствие уменьшения глубины коаптации и, как следствие, отсутствует полное закрытие клапана в систолу [13]. Превышение критической длины неохорды ведет к возникновению избыточного движения створки и, если рассматривать коррекцию передней створки МК, риску развития переднего систолического движения передней створки митрального клапана (systolic anterior motion, SAM-синдром) [14]. Перечисленное приводит к ухудшению обратного ремоделирования левого желудочка в послеоперационном периоде. Более того, даже в отсутствие пролапса задней створки и SAM-синдрома избыточные имплантированные хорды могут уменьшать длину коаптации, увеличивая тем самым площадь поверхности створок и приводя к «парусящему» эффекту. Это может обусловливать увеличение напряжения на нативных и искусственных хордах с ухудшением долгосрочных результатов хирургического вмешательства [13].

Как уже упомянуто выше, сегодня доступно множество методик имплантации хорд при кор-

рекции пролапса МК [11]. Среди них наиболее распространены петлевая методика имплантации хорд фиксированной длины по U.O. von Oppell и F.W. Mohr, техника множественных петель, предложенная T. David, и методика отдельных хорд по D. Adams [11, 13]. Стоит упомянуть, что все перечисленные техники имеют различные модификации, ниже рассматриваются характеристики только перечисленных оригинальных авторских техник.

Петлевой метод имплантации подразумевает использование искусственных хорд фиксированной длины, которая может определяться как на до-, так и интраоперационно. Техника заключается в следующем: фетровая прокладка с петлями подшивается к фиброзной части головки папиллярной мышцы, а сами петли фиксируются к зоне коаптации пролабирующего сегмента створки отдельными швами. Наиболее уязвимой с точки зрения разрыва частью этой системы является место контакта между политетрафторэтиленовой хордой и фиксирующим ее к створке полипропиленовым швом, вероятнее всего, из-за «пилящего» эффекта, возникающего между разным по характеристикам шовным материалом [13, 14]. Так, выдвигаются гипотезы о предпочтительном использовании политетрафторэтиленовых нитей для фиксации петель к створке для уменьшения влияния данного негативного эффекта [14].

Техника множественных петель позволяет практически равномерно распределить нагрузку между всеми сегментами искусственной хорды, что создает наиболее устойчивую к растяжению и разрыву систему среди перечисленных методик [14]. Аргументом против использования этого метода служит опасность несостоятельности всей петлевой системы в результате повреждения в любой точке вследствие ее непрерывности [13]. По этой причине некоторые авторы предлагают имплантировать два или более отдельных петлевых систем [14].

Метод отдельных хорд представляет собой создание неохорд из политетрафторэтиленовой нити путем ее проведения через фиброзную головку папиллярной мышцы и соответствующий пролабирующий участок створки МК. Экспериментально показано, что существует прямая корреляция между количеством имплантированных по данной технике хорд и необходимой силой разрыва петлевой системы [14]. Следовательно, при имплантации нескольких отдельных хорд методика является устойчивой к появлению возвратной митральной регургитации даже в случае разрыва индивидуальной неохорды [13].

Необходимо отметить, что все вышеперечисленные техники требует значительного опыта хирурга для достижения удовлетворительных результатов. Исследование альтернативных методов вмешательства на подклапанном аппарате, не уступающих в эффективности протезированию хорд, но не предъявляющих больших требований к опыту оператора, остается актуальной задачей. Одним из подходов к реконструкции МК, лишенных указанных сложностей, является транслокация вторичных хорд. Эта методика не требует измерения необходимой высоты хорд за счет использования интактных собственных хорд пациента. Главным ограничением указанной техники служит низкое количество доступных для транслокации хорд, однако описанное вмешательство при наличии пролапса отдельных сегментов створки может быть еще одной опцией для оператора.

В представленном нами исследовании проведено сравнение непосредственных результатов указанных нерезекционных методик реконструкции МК. Всем пациентам выполнено успешное клапаносохраняющее вмешательство: по данным трансторакальной ЭхоКГ, у 59% пациентов митральная регургитация отсутствовала, в 41% случаев – не превышала первой степени. Выявлена тенденция более высокой степени остаточной митральной регургитации у пациентов из группы транслокации хорд без достижения статистически значимой разницы ($p = 0,06$), однако во всех случаях степень регургитации не превышала первую, что не позволяет сделать заключение о статистической значимости полученной разницы. По основным гемодинамическим ультразвуковым параметрам статистически значимой разницы не установлено. Также значимо не различались в обеих группах размер имплантированного опорного кольца и расчетный размер фиброзного кольца по данным ЭхоКГ в послеоперационном периоде. Не выявлено случаев возникновения синдрома переднего систолического движения передней створки МК и развития ятрогенного митрального стеноза, являющихся возможными осложнениями реконструктивных процедур МК при различных его патологиях [15, 16].

Полученные результаты согласуются с литературными данными: большинство исследователей заявляют об удовлетворительных результатах применения нерезекционных методик коррекции пролапса МК [6, 7, 9, 17–21], однако сравнение результатов транслокации вторичных хорд и протезирования хорд ранее не проводилось, что подчеркивает актуальность вышеприведенного исследования.

Заключение

Рассмотренные методики коррекции митральной недостаточности (транслокация вторичных хорд и протезирование хорд) продемонстрировали сопоставимые удовлетворительные непосредственные результаты.

Конфликт интересов

В.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфлик-

та интересов. А.Н. Жилина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Павлюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках прикладной научной темы ОССХ НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Информация об авторах

Евтушенко Владимир Валериевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №1 Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5537-0864

Жилина Александра Николаевна, аспирант, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5147-8600

Павлюкова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая научно-исследовательским отделением лучевой и инструментальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Евтушенко Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук главный врач областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Author Information Form

Evtushenko Vladimir V., MD, PhD in Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery №1, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5537-0864

Zhilina Aleksandra N., Post-graduate Student, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery №1, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5147-8600

Pavlyukova Elena N., MD, PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Radiology and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Evtushenko Aleksey V., MD, PhD in Medical Sciences, Head of the Regional State Autonomous Healthcare Institution “Tomsk Regional Clinical Hospital”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Вклад авторов в статью

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

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

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

ЕАВ – 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

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

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

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

EAV – 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

1. von Oppell UO, Mohr FW. Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using premeasured Gore-Tex loops. Ann Thorac Surg. 2000 Dec;70(6):2166-8. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02047-6. PMID: 11156150.

2. Wu S, Chai A, Arimie S, Mehra A, Clavijo L, Matthews RV, Shavelle DM. Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice. Cardiovasc Revasc Med. 2018 Dec;19(8):960-963. doi: 10.1016/j.carrev.2018.07.021. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30060923.

3. Meier S, Seeburger J, Borger MA. Advances in Mitral Valve Surgery. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018 Aug 7;20(9):75. doi: 10.1007/s11936-018-0666-3. PMID: 30083865.

4. Desai MY, Grigioni F, Di Eusanio M, Saccocci M, Taramasso M, Maisano F, Suri RM, Gillinov AM. Outcomes in Degenerative Mitral Regurgitation: Current State-of-the Art and Future Directions. Prog Cardiovasc Dis. 2017 Nov-Dec;60(3):370-385. doi: 10.1016/j.pcad.2017.10.005. Epub 2017 Nov 9. PMID:

29128570.

5. van Wijngaarden AL, Tomšič A, Mertens BJA, Fortuni F, Delgado V, Bax JJ, Klautz RJM, Marsan NA, Palmen M. Mitral valve repair for isolated posterior mitral valve leaflet prolapse: The effect of respect and resect techniques on left ventricular function. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Nov;164(5):1488-1497.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.02.017. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33744010.

6. Chemtob RA, Wierup P, Mick S, Gillinov M. Choosing the "Best" surgical techniques for mitral valve repair: Lessons from the literature. J Card Surg. 2019 Aug;34(8):717-727. doi: 10.1111/jocs.14089. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31212390.

7. Sá MP, Cavalcanti LRP, Van den Eynde J, Amabile A, Escorel Neto AC, Perazzo AM, Weymann A, Ruhparwar A, Sicouri S, Bisleri G, Torregrossa G, Geirsson A, Ramlawi B. Respect versus resect approaches for mitral valve repair: A study-level meta-analysis. Trends Cardiovasc Med. 2023 May;33(4):225-239. doi: 10.1016/j.tcm.2022.01.005. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35051591.

8. Anyanwu AC, Itagaki S, Chikwe J, El-Eshmawi A, Adams DH. A complexity scoring system for degenerative mitral valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jun;151(6):1661-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.01.033. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26936003.

9. Caldonazo T, Sá MP, Jacquemyn X, Van den Eynde J, Kirov H, Harik L, Fischer J, Vervoort D, Bonatti J, Sultan I, Doenst T. Respect Versus Resect Approaches for Mitral Valve Repair: A Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data. Am J Cardiol. 2024 Feb 15;213:5-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.12.010. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38104750.

10. Noack T, Borger MA. Chordal replacement: future surgical gold standard or first-line option as bridge to definitive therapy in primary mitral regurgitation? Ann Cardiothorac Surg. 2021 Jan;10(1):167-169. doi: 10.21037/acs-2020-mv-22. PMID: 33575189; PMCID: PMC7867423.

11. Makogonchuk I.S., Evtushenko V.V., Evtushenko A.V. Clinical and fundamental aspects of prosthetics and translocation of mitral valve chords. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2018;33(1):27-32. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-27-32. (In Russian).

12. Di Mauro M, Bonalumi G, Giambuzzi I, Messi P, Cargoni M, Paparella D, Lorusso R, Calafiore AM. Mitral valve repair with artificial chords: Tips and tricks. J Card Surg. 2022 Dec;37(12):4081-4087. doi: 10.1111/jocs.17076. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36321669; PMCID: PMC10092434.

13. Elde S, Woo YJ. Neochords: How long, how many, too many? JTCVS Tech. 2023 Oct 28;22:59-64. doi: 10.1016/j.xjtc.2023.10.018. PMID: 38152190; PMCID: PMC10750996.

14. Marin-Cuartas M, Imbrie-Moore AM, Zhu Y, Park MH, Wilkerson R, Leipzig M, Borger MA, Woo YJ. Biomechanical engineering analysis of commonly utilized mitral neochordae. JTCVS Open. 2021 Sep 29;8:263-275. doi: 10.1016/j.xjon.2021.07.040. PMID: 36004068; PMCID: PMC9390398.

15. Smyshlyaev K.A., Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Pavlyukova E.N. ANALYSIS OF THE LONGXTERM RESULTS OF COMBINED MYECTOMY IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE CARDIOMYOPATHY. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;31(2):82-87. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-2-82-87. (In Russian).

16. Chan V, Mazer CD, Ali FM, Quan A, Ruel M, de Varennes BE, Gregory AJ, Bouchard D, Whitlock RP, Chu MWA, Dokollari A, Mesana T, Bhatt DL, Latter DA, Zuo F, Tsang W, Teoh H, Jüni P, Leong-Poi H, Verma S. Randomized, Controlled Trial Comparing Mitral Valve Repair With Leaflet Resection Versus Leaflet Preservation on Functional Mitral Stenosis: The CAMRA CardioLink-2 Study. Circulation. 2020 Oct 6;142(14):1342-1350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046853. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017212.

17. Pfannmueller B, Misfeld M, Verevkin A, Garbade J, Holzhey DM, Davierwala P, Seeburger J, Noack T, Borger MA. Loop neochord versus leaflet resection techniques for minimally invasive mitral valve repair: long-term results. Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Jan 4;59(1):180-186. doi: 10.1093/ejcts/ezaa255. PMID: 32776150.

18. Brescia AA, Watt TMF, Rosenbloom LM, Murray SL, Wu X, Romano MA, Bolling SF; Michigan Mitral Research Group. Anterior versus posterior leaflet mitral valve repair: A propensity-matched analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Oct;162(4):1087-1096.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.148. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32305185; PMCID: PMC7483316.

19. David TE, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-term outcomes of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures to repair mitral leaflet prolapse. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Aug;160(2):385-394.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.006. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31570218.

20. El Gabry M, Mourad F, Loosen L, Ruhparwar A, Demircioglu E, Wendt D, Jakob H, Shehada SE. A new simplified technique for artificial chordae implantation in mitral valve repair with its early results. J Thorac Dis. 2020 Mar;12(3):724-732. doi: 10.21037/jtd.2019.12.105. PMID: 32274138; PMCID: PMC7138970.

21. Jeong S, Kim SM, Hong W, Ko M, McPherson DD, Kim H. Biomechanical Evaluation of Mitral Valve Repair: Virtual Chordal Transposition to Restore Anterior Leaflet Prolapse. Rev Cardiovasc Med. 2023 Dec 26;24(12):367. doi: 10.31083/j.rcm2412367. PMID: 39077098; PMCID: PMC11272881.

REFERENCES

1. von Oppell UO, Mohr FW. Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using premeasured Gore-Tex loops. Ann Thorac Surg. 2000 Dec;70(6):2166-8. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02047-6. PMID: 11156150.

2. Wu S, Chai A, Arimie S, Mehra A, Clavijo L, Matthews RV, Shavelle DM. Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice. Cardiovasc Revasc Med. 2018 Dec;19(8):960-963. doi: 10.1016/j.carrev.2018.07.021. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30060923.

3. Meier S, Seeburger J, Borger MA. Advances in Mitral Valve Surgery. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018 Aug 7;20(9):75. doi: 10.1007/s11936-018-0666-3. PMID: 30083865.

4. Desai MY, Grigioni F, Di Eusanio M, Saccocci M, Taramasso M, Maisano F, Suri RM, Gillinov AM. Outcomes in Degenerative Mitral Regurgitation: Current State-of-the Art and Future Directions. Prog Cardiovasc Dis. 2017 Nov-Dec;60(3):370-385. doi: 10.1016/j.pcad.2017.10.005. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29128570.

5. van Wijngaarden AL, Tomšič A, Mertens BJA, Fortuni F, Delgado V, Bax JJ, Klautz RJM, Marsan NA, Palmen M. Mitral valve repair for isolated posterior mitral valve leaflet prolapse: The effect of respect and resect techniques on left ventricular function. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Nov;164(5):1488-1497.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.02.017. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33744010.

6. Chemtob RA, Wierup P, Mick S, Gillinov M. Choosing the "Best" surgical techniques for mitral valve repair: Lessons from the literature. J Card Surg. 2019 Aug;34(8):717-727. doi: 10.1111/jocs.14089. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31212390.

7. Sá MP, Cavalcanti LRP, Van den Eynde J, Amabile A, Escorel Neto AC, Perazzo AM, Weymann A, Ruhparwar A, Sicouri S, Bisleri G, Torregrossa G, Geirsson A, Ramlawi B. Respect versus resect approaches for mitral valve repair: A study-level meta-analysis. Trends Cardiovasc Med. 2023 May;33(4):225-239. doi: 10.1016/j.tcm.2022.01.005. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35051591.

8. Anyanwu AC, Itagaki S, Chikwe J, El-Eshmawi A, Adams DH. A complexity scoring system for degenerative mitral valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jun;151(6):1661-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.01.033. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26936003.

9. Caldonazo T, Sá MP, Jacquemyn X, Van den Eynde J, Kirov H, Harik L, Fischer J, Vervoort D, Bonatti J, Sultan I, Doenst T. Respect Versus Resect Approaches for Mitral Valve Repair: A Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data. Am J Cardiol. 2024 Feb 15;213:5-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.12.010. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38104750.

10. Noack T, Borger MA. Chordal replacement: future surgical gold standard or first-line option as bridge to definitive therapy in primary mitral regurgitation? Ann Cardiothorac Surg.

2021 Jan;10(1):167-169. doi: 10.21037/acs-2020-mv-22. PMID: 33575189; PMCID: PMC7867423.

11. Makogonchuk I.S., Evtushenko V.V., Evtushenko A.V. Clinical and fundamental aspects of prosthetics and translocation of mitral valve chords. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2018;33(1):27-32. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-27-32. (In Russian).

12. Di Mauro M, Bonalumi G, Giambuzzi I, Messi P, Cargoni M, Paparella D, Lorusso R, Calafiore AM. Mitral valve repair with artificial chords: Tips and tricks. J Card Surg. 2022 Dec;37(12):4081-4087. doi: 10.1111/jocs.17076. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36321669; PMCID: PMC10092434.

13. Elde S, Woo YJ. Neochords: How long, how many, too many? JTCVS Tech. 2023 Oct 28;22:59-64. doi: 10.1016/j.xjtc.2023.10.018. PMID: 38152190; PMCID: PMC10750996.

14. Marin-Cuartas M, Imbrie-Moore AM, Zhu Y, Park MH, Wilkerson R, Leipzig M, Borger MA, Woo YJ. Biomechanical engineering analysis of commonly utilized mitral neochordae. JTCVS Open. 2021 Sep 29;8:263-275. doi: 10.1016/j.xjon.2021.07.040. PMID: 36004068; PMCID: PMC9390398.

15. Smyshlyaev K.A., Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Pavlyukova E.N. ANALYSIS OF THE LONGXTERM RESULTS OF COMBINED MYECTOMY IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE CARDIOMYOPATHY. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;31(2):82-87. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-2-82-87. (In Russian).

16. Chan V, Mazer CD, Ali FM, Quan A, Ruel M, de Varennes BE, Gregory AJ, Bouchard D, Whitlock RP, Chu MWA, Dokollari A, Mesana T, Bhatt DL, Latter DA, Zuo F, Tsang W, Teoh H, Jüni P, Leong-Poi H, Verma S. Randomized, Controlled Trial Comparing Mitral Valve Repair With Leaflet Resection Versus Leaflet Preservation on Functional Mitral Stenosis: The CAMRA CardioLink-2 Study. Circulation. 2020 Oct 6;142(14):1342-1350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046853. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017212.

17. Pfannmueller B, Misfeld M, Verevkin A, Garbade J, Holzhey DM, Davierwala P, Seeburger J, Noack T, Borger MA. Loop neochord versus leaflet resection techniques for minimally invasive mitral valve repair: long-term results. Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Jan 4;59(1):180-186. doi: 10.1093/ejcts/ezaa255. PMID: 32776150.

18. Brescia AA, Watt TMF, Rosenbloom LM, Murray SL, Wu X, Romano MA, Bolling SF; Michigan Mitral Research Group. Anterior versus posterior leaflet mitral valve repair: A propensity-matched analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Oct;162(4):1087-1096.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.148. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32305185; PMCID: PMC7483316.

19. David TE, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-term outcomes of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures to repair mitral leaflet prolapse. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Aug;160(2):385-394.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.006. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31570218.

20. El Gabry M, Mourad F, Loosen L, Ruhparwar A, Demircioglu E, Wendt D, Jakob H, Shehada SE. A new simplified technique for artificial chordae implantation in mitral valve repair with its early results. J Thorac Dis. 2020 Mar;12(3):724-732. doi: 10.21037/jtd.2019.12.105. PMID: 32274138; PMCID: PMC7138970.

21. Jeong S, Kim SM, Hong W, Ko M, McPherson DD, Kim H. Biomechanical Evaluation of Mitral Valve Repair: Virtual Chordal Transposition to Restore Anterior Leaflet Prolapse. Rev Cardiovasc Med. 2023 Dec 26;24(12):367. doi: 10.31083/j.rcm2412367. PMID: 39077098; PMCID: PMC11272881.

Для цитирования: *Евтушенко В.В., Жилина А.Н., Павлюкова Е.Н., Евтушенко А.В. Непосредственные результаты нерезекционных методик коррекции дегенеративной митральной недостаточности. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 47-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-47-57*

To cite: *Evtushenko V.V., Zhilina A.N., Pavlyukova E.N., Evtushenko A.V. A comparison of early results of non-resection techniques for correcting degenerative mitral regurgitation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 47-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-47-57*

УДК 57.017.3
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-58-67

РЕГУЛЯЦИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР У КРЫС ЛИНИИ WISTAR В УСЛОВИЯХ СУБХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА

М.А. Асанов, А.О. Поддубняк, А.В. Синицкая, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.А. Клюева, М.Ю. Синицкий

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

• Доксорубицин – антрациклиновый химиотерапевтический препарат, который останавливает пролиферацию, активирует апоптоз и обладает кумулятивной и дозозависимой кардиотоксичностью. В основе кардиотоксичности антрациклинов лежит повреждение клеток миокарда, сопровождающееся дисфункцией левого желудочка. Дисфункция теломер играет важную роль в процессах клеточного старения, которые ассоциированы с повреждением миокарда.

Цель	Оценить экспрессию генов, кодирующих белки, вовлеченные в процесс регуляции длины теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в условиях субхронического низкодозового воздействия доксорубицина.
Материалы и методы	В исследование включены две группы самцов крыс линии Wistar: экспериментальная группа (10 крыс, еженедельная инъекция доксорубицина в хвостовую вену в дозе 2 мг/кг в течение 4 недель) и контрольная группа (10 крыс, еженедельная инъекция 0,9% NaCl в хвостовую вену в течение 4 недель). С помощью ПЦР определен уровень экспрессии гена *Tert* и генов шелтеринов *Trf1, Trf2, Rap1, Tin2, Tpp1* и *Pot1*.
Результаты	В экспериментальной группе наблюдалось повышение экспрессии генов шелтеринов *Trf1, Trf2, Tpp1* и *Tin2* по сравнению с контролем. Уровень мРНК генов *Pot1* и *Rap1* был снижен в экспериментальной группе относительно контрольных животных. Ген *Tert* в изученных группах экспрессировался на крайне низком уровне.
Заключение	Установлено, что удлинение теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в ответ на субхроническое низкодозовое воздействие доксорубицина обусловлено изменениями в профиле экспрессии генов, кодирующих белки, ответственные за поддержание гомеостаза теломер, и, вероятно, происходит за счет запуска механизма альтернативного удлинения теломер.

Ключевые слова Кардиотоксичность • Теломеры • Шелтерин • ПЦР • Доксорубицин

Поступила в редакцию: *29.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.05.2025;* ***принята к печати:*** *30.05.2025*

TELOMERE LENGTH REGULATION IN WISTAR RATS UNDER SUBCHRONIC LOW-DOSE DOXORUBICIN EXPOSURE

M.A. Asanov, A.O. Poddubnyak, A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Khryachkova, A.A. Klyueva, M.Yu. Sinitsky

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

Highlights

• Doxorubicin is an anthracycline chemotherapeutic drug that stops proliferation, activates apoptosis, and has cumulative and dose–dependent cardiotoxicity. The cardiotoxicity of anthracyclines is based on damage to myocardial cells, accompanied by left ventricular dysfunction. Telomere dysfunction plays an important role in cellular aging processes that are associated with myocardial damage.

Для корреспонденции: *Максим Алексеевич Асанов, asanma@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Maxim A. Asanov, asanma@kemcardio.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To evaluate the expression of genes encoding proteins involved in the regulation of the length of telomeric DNA regions of Wistar rat cardiomyocytes under subchronic low-dose doxorubicin exposure.
Methods	The study included two groups of male Wistar rats: an experimental group (10 rats, weekly injection of doxorubicin into the tail vein at a dosage of 2 mg/kg for 4 weeks) and a control group (10 rats, weekly injection of 0.9% NaCl into the tail vein for 4 weeks). The expression level of TERT and shelterin genes *Trf1, Trf2, Rap1, Tin2, Tpp1* and *Pot1* was determined using PCR.
Results	The experimental group was characterized by increased expression of the shelterin genes *Trf1, Trf2, Tpp1* and *Tin2* compared to the controls. The mRNA level of *Pot1* and *Rap1* was lower in the experimental group compared to the controls. The TERT gene was expressed at an extremely low level.
Conclusion	The study findings revealed that the lengthening of telomeric regions of DNA in Wistar rat cardiomyocytes in response to subchronic low-dose exposure to doxorubicin is due to changes in the expression profile of genes encoding proteins responsible for maintaining telomere homeostasis, and probably occurs due to the triggering of the mechanism of alternative lengthening of telomeres.
Keywords	Cardiotoxicity • Telomere • Shelterin • PCR • Doxorubicin

Received: *29.04.2025;* ***received in revised form:*** *19.05.2025;* ***accepted:*** *30.05.2025*

Введение

Доксорубицин представляет собой химиотерапевтический препарат из группы антрациклинов, используемый в лечении различных видов злокачественных новообразований. Механизм его действия заключается в остановке пролиферации и активации апоптоза опухолевых клеток посредством ингибирования фермента топоизомеразы II и интеркаляции ДНК [1]. Помимо противоопухолевой активности доксорубицин обладает кумулятивной и дозозависимой кардиотоксичностью, что приводит к повышенному риску развития патологий сердечно-сосудистого континуума у онкобольных в долгосрочном периоде [2]. Несмотря на широкое применение антрациклинов, в частности доксорубицина, в клинической практике, токсические эффекты этих препаратов многогранны и на настоящий момент до конца не изучены.

Известно, что степень проявления кардиотоксических эффектов, вызванных доксорубицином, зависит от используемой дозировки данного препарата, однако четкого порога, после которого необходимо применять кардиозащитные меры, на настоящий момент не существует [3]. Одним из самых опасных проявлений кардиотоксических эффектов доксорубицина является развитие у пациентов, проходящих химиотерапевтическое лечение, кардиомиопатии, приводящей к застойной сердечной недостаточности, в основе которой лежит антрациклин-индуцированное повреждение клеток миокарда, сопровождающееся дисфункцией левого желудочка [4]. В последние годы прослеживается тенденция снижения общей кумулятивной дозировки антрациклина в экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*. Так, в исследовании M. Ivanová и соавт. общая кумулятивная дозировка мутагена составляла 15 мг/кг [5], а в экспериментах другого исследования при снижении дозировки (5 и 10 мг/кг) наблюдали изменения миокарда левого желудочка и развитие диастолической дисфункции у экспонированных крыс [6].

Дисфункция теломерных участков ДНК кардиомиоцитов играет важную роль в развитии процессов клеточного старения и апоптоза, которые, в свою очередь, ассоциированы с повреждением клеток миокарда [7]. Теломеры представляют собой специфичные высококонсервативные повторяющиеся некодирующие последовательности ДНК, связанные комплексом белков-шелтеринов [8]. Шелтерины участвуют в регуляции биологии теломер и поддержании хромосомной стабильности. Так, шелтериновый комплекс, включающий факторы связывания теломерных повторов (TRF1 и TRF2), стабилизирующий белок, связанный с TRF2 (RAP1), стабилизирующий белок, связанный с TPP1-POT1-комплексом (TIN2), трипептидилпептидазу 1 (TPP1) и белок защиты теломер 1 (POT1), участвует в регуляции длины теломер, поддержании их гомеостаза и влияет на митотическое деление клеток [8]. Кроме того, шелтерин TRF2 поддерживает структуры так называемого колпачка – Т-петли теломер, функция которой заключается в предотвращении слияния концов хромосом и образования их аномалий [9].

Ранее нами показано, что субхроническая низкодозовая экспозиция крыс линии Wistar доксорубицином ассоциирована с парадоксальным увеличением относительной длины теломер кардиомиоцитов лабораторных животных [10], при этом механизмы данного феномена на настоящий момент остаются не изученными. Предполагается, что в основе наблюдаемых эффектов лежит нарушение регуляции процессов, участвующих в поддержании гомеостаза теломер, обусловленное в том числе изменением профиля генной экспрессии кардиомиоцитов.

Цель исследования – оценить экспрессию генов, кодирующих белки, вовлеченные в процесс регуляции длины теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в условиях субхронического низкодозового воздействия доксорубицина.

Материалы и методы

Формирование исследуемых групп

В настоящее исследование были включены самцы крыс линии Wistar возрастом 10 недель и массой тела около 250 г, содержавшиеся в условиях вивария отдела экспериментальной медицины Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово, Российская Федерация). Животных содержали индивидуально в пластиковых клетках, выстланных деревянной щепой, в стандартных лабораторных условиях, включающих 12-часовые циклы света и темноты, температуру окружающей среды 25 ± 1 °C и относительную влажность воздуха 55 ± 10%. Всем животным был обеспечен неограниченный доступ к воде и еде. Мониторинг состояния животных проводился ежедневно. Содержание животных и все манипуляции над ними соответствовали положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных целей (Страсбург, 1986). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 9 от 13.11.2024).

Распределение животных по группам исследования осуществляли без рандомизации и применения каких-либо критериев включения и исключения. В течение четырех недель один раз в неделю крысам в хвостовую вену вводили 0,9% раствор NaCl в объеме 300 мкл (контрольная группа; n = 10) или доксорубицин в дозировке 2 мг/кг массы тела (экспериментальная группа; n = 10) до достижения кумулятивной дозы 8 мг/кг массы тела. Контроль массы тела животных, включенных в эксперимент, и корректировку дозы доксорубицина проводили еженедельно. Выбор дозировки доксорубицина и схемы его введения был основан на данных литературы [11] и результатах собственных предыдущих экспериментов [10, 12]. Вывод животных из эксперимента осуществляли через неделю после последней инъекции путем внутрибрюшинного введения пентобарбитала натрия в дозировке 100 мг/кг массы тела.

Выделение РНК из кардиомиоцитов

Эксплантированные сердца животных промывали охлажденным до 4 °C 0,9% раствором NaCl; образцы миокарда (примерно 16 мм2), полученные путем иссечения сердца, помещали в пробирки с лизирующим матриксом D (MP Biomedicals, США), содержащие 500 мкл лизирующего реагента TRIzol (Invitrogen, США), для дальнейшего гомогенизирования на гомогенизаторе FastPrep-24 5G (MP Biomedicals, США), после чего переносили полученный гомогенат в 1,5 мл пробирку типа Эппендорф. Далее из гомогенизированных образцов миокарда проводили выделение общей РНК с помощью стандартного протокола гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции. К полученному гомогенату добавляли 100 мкл хлороформа, перемешивали на вортексе и инкубировали 3 минуты при комнатной температуре, после чего центрифугировали в течение 15 мин при 12 000 × g и 4 °C на центрифуге Microfuge 20R (Beckman Coulter, Inc., США). По окончании центрифугирования переносили верхнюю водную фазу, содержащую РНК, в чистую 1,5 мл пробирку типа Эппендорф, доливали в нее 250 мкл изопропилового спирта и мягко перемешивали, после чего инкубировали смесь в течение 10 мин при комнатной температуре. Далее центрифугировали образцы в течение 10 мин при 12 000 × g и 4 °C, сливали надосадочную жидкость и добавляли в каждую пробирку 500 мкл 75% этилового спирта. Пробирки перемешивали на вортексе и центрифугировали 5 мин при 75 000 × g и 4 °C. Далее сливали надосадочную жидкость, высушивали образцы на воздухе от остатков спирта и растворяли осажденную РНК в 35 мкл деионизированной воды путем нагрева образцов при 50 °C в течение 10 мин. Качество и количество выделенной РНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США), а ее целостность – на спектрофлуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора Qubit RNA IQ Assay Kit (Invitrogen, США). Выделенную РНК хранили да начала следующего этапа эксперимента при температуре –80 °C.

Синтез молекулы кДНК

На основе выделенной РНК с помощью реакции обратной транскрипции и с использованием коммерческого набора High Capacity cDNA Reverse

Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США) синтезировали молекулу комплиментарной ДНК (кДНК) по протоколу производителя набора. Синтезированную кДНК аликвотировали и замораживали при температуре –20 °С до последующего использования.

Определение профиля генной экспрессии

Экспрессию генов интереса *Tert, Trf1, Trf2, Pot1, Tpp1, Tinf2* и *Rap1* измеряли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (ПЦР в реальном времени) на амплификаторе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США) в строгом соответствии с общепринятыми на настоящий момент стандартами. ПЦР проводили в 96-луночном планшете, содержащем помимо анализируемых образцов пять стандартов с двукратным разведением (служащих для контроля качества реакции амплификации) и отрицательный контроль (реакционная смесь без кДНК). На каждый анализируемый образец готовили 15 мкл реакционной смеси, содержащей 7,9 мкл мастер-микса «БиоМастер» UDG HS-qPCR SYBR Green (ООО «Биолабмикс», Российская Федерация), по 500 нМ прямого и обратного SYBR Green праймеров (ЗАО «Евроген», Российская Федерация) (табл. 1) и кДНК с финальной концентрацией в реакционной смеси 10 нг/мкл. Каждый образец, стандарт и отрицательный контроль анализировали в трех технических повторах. Программа амплификации состояла из нескольких этапов: 2 мин при 50 °С, 2 мин при 95 °С, 15 с при 95 °С и 60 с при 60 °С (40 циклов). Качество ПЦР оценивали путем анализа кривых амплификации в программе Bio-Rad CFX Manager v.3.1 (Bio-Rad, США). Нормирование результатов ПЦР проводили на референсные гены *Actb, Gapdh* и *B2m* (табл. 1). Экспрессию генов интереса рассчитывали по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ и выражали в виде кратности ее изменения в экспериментальной группе относительно контроля.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США) с использованием методов непараметрической статистики. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова – Смирнова. Для сравнения групп применяли ранговый U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования показано, что субхроническое низкодозовое воздействие доксорубицина при достижении кумулятивной дозы 8 мг/кг массы тела приводит к изменению профиля экспрессии генов, регулирующих процессы защиты и репарации теломер, в кардиомиоцитах крыс линии Wistar. В частности в экспериментальной группе животных наблюдалось более чем двукратное статистически значимое повышение экспрессии генов таких шелтеринов, как *Trf1, Trf2* и *Tpp1*, по сравнению с контролем, а также более чем полуторакратное повышение уровня мРНК гена *Tin2*. Вместе с тем уровень мРНК таких шелтеринов, как *Pot1* и *Rap1*, был снижен в экспериментальной группе относительно контрольных животных. Следует отметить, что экспрессия гена *Tert* в изученных группах не различалась, более того,

Таблица 1. Последовательность праймеров, использованных в эксперименте
Table 1. Sequences of primers used in the experiment

Ген / gene	Последовательность праймеров / Primers sequence
TERT	Прямой праймер / Forward Primer: AGTGGTGAACTTCCCTGTGG Обратный праймер / Reverse Primer: CAACCGCAAGACTGACAAGA
Trf1	Прямой праймер / Forward Primer: TACCAAACTCAAGCCCCATC Обратный праймер / Reverse Primer: GCAGCAAACTCACATCGAAA
Trf2	Прямой праймер / Forward Primer: AGAAGAAAGCGAGTGGGTGA Обратный праймер / Reverse Primer: TTGTGAGTCCTGTGGCTCTG
Pot1	Прямой праймер / Forward Primer: CAGATTCGGCAGTCACTCAA Обратный праймер / Reverse Primer: CTTCAAAACGGCACACAATG
Tpp1	Прямой праймер / Forward Primer: CAGTGACCACCCAGGACTTT Обратный праймер / Reverse Primer: CAACAGGTCCCACTCCTTGT
Tinf2	Прямой праймер / Forward Primer: AAAACCAGCATCCCACAGTC Обратный праймер / Reverse Primer: ATGGTAGGCCTGTGTTCCTG
Rap1	Прямой праймер / Forward Primer: GTGAGCCTTGGTTGGAATGT Обратный праймер / Reverse Primer: CCTGGGGAATGGGATAGTTT
Actb	Прямой праймер / Forward Primer: ACAACCTTCTTGCAGCTCCTC Обратный праймер / Reverse Primer: CCATACCCACCATCACACCCT
Gapdh	Прямой праймер / Forward Primer: TACACTGAGGACCAGGTTG Обратный праймер / Reverse Primer: CCCTGTTGCTGTAGCCATA
B2m	Прямой праймер / Forward Primer: GGTGACCGTGATCTTTCTGGTG Обратный праймер / Reverse Primer: TGAGGAAGTTGGGCTTCCCATT

Примечание: *TERT – обратная транскриптаза теломеразы; Trf1 – фактор связывания теломерных повторов 1; Trf2 – фактор связывания теломерных повторов 2; Pot1 – белок защиты теломер 1; Tpp1 – трипептидилпептидаза 1; Tinf2 – взаимодействующий с TERF1 ядерный фактор 2; Rap1 – стабилизирующий белок, связанный с TRF2; Actb – актин бета; Gapdh – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; B2m – β2-микроглобулин.*

Note: *Tert – Telomerase reverse transcriptase; Trf1 – Telomeric repeat-binding factor 1; Trf2 – Telomeric repeat-binding factor 2; Pot1 – Protection of telomeres protein 1; Tpp1 – Tripeptidyl-peptidase 1; Tinf2 – TERF1-interacting nuclear factor 2; Rap1 – Ras-related protein 1; Actb – Actin beta; Gapdh – Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; B2m – β2 microglobulin.*

данный ген экспрессировался на крайне низком уровне как в экспериментальной, так и в контрольной группах (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на эффективные противоопухолевые свойства доксорубицина, его токсическое действие значительно ограничивает его клиническое применение [13]. Кардиотоксические эффекты, возникающие у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, впервые были четко определены в руководстве Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 г. К их числу были отнесены сердечная недостаточность, миокардит, гипертония, аритмии и ряд других [14]. В соответствии с принятой на сегодняшний день классификацией, выделяют два типа кардиотоксичности в зависимости от того, являются ли развившиеся кардиологические нарушения обратимыми или нет. Так, кардиотоксические эффекты I типа, вызываемые препаратами антрациклинового ряда, являются необратимыми, в то время как II тип определяется как обратимая кардиотоксичность, которую можно эффективно купировать путем своевременного вмешательства.

Кроме того, кардиотоксические эффекты классифицируют по времени их возникновения. Ранняя кардиотоксичность, в свою очередь, разделятся на острую, при которой сердечно-сосудистые нарушения возникают во время или в течение нескольких дней или недель после противоопухолевой терапии и проявляются главным образом аритмией, и хроническую, проявляющуюся в течение года после антрациклиновой терапии в виде сердечной недостаточности или кардиомиопатии. Поздние кардиотоксические эффекты возникают в основном более чем через год после окончания лечения антрациклинами и в основном проявляются в виде скрытой дисфункции сердца. Согласно данным последних исследований, примерно у четверти пациентов развивается застойная сердечная недостаточно в ответ на терапию доксорубицином [15, 16], что обусловливает важность изучения патогенеза кардиотоксических эффектов и методов их коррекции для современной медико-биологической науки.

Несмотря на обширные исследования механизмов, посредством которых доксорубицин вызывает кардиотоксичность, патогенез молекулярных аспектов старения и дисфункции кардиомиоцитов является актуальной темой исследований. Помимо известных источников повреждения клеток миокарда (образование активных форм кислорода, «отравление» топоизомеразы и повреждение митохондрий) относительно недавно были описаны новые пути доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности. Предположительно, доксорубицин вызывает определенный клеточный стресс – аутофагию, посредством которого клеточные компоненты деградируют и перерабатываются в нормальных и стрессовых условиях [17]. Ферроптоз – еще один путь, посредством которого доксорубицин оказывает кардиотоксическое действие. Этот процесс представляет собой регулируемую гибель клеток, характеризующуюся железозависимым перекисным окислением липидов и снижением ферритина [18]. Другим механизмом, вызванным токсическим действием доксорубицина, является пироптоз – сложный молекулярно-генетический процесс, включающий повышение уровня некодирующей РНК посредством терминальной дифференциации, которая рекрутирует IGF2BP и увеличивает экспрессию NLRP3, что приводит к активации каспазы 1, расщеплению GMDSD-N и высвобождению IL-1β, IL-18 [19].

Доксорубицин вызывает кардиотоксические эффекты посредством нескольких механизмов, в том числе за счет ингибирования процесса репликации ДНК, приводящего к таким неблагоприятным последствиям, как окислительный стресс, нарушение функции митохондрий, изменения в белке, регулирующем метаболизм железа, дерегуляция гомеостаза Ca^{2+} и другие, что в совокупности способству-

Таблица 2. Уровень экспрессии генов, участвующих в регуляции теломер, в кардиомиоцитах крыс линии Wistar
Table 2. Expression of telomere regulation genes in cardiomyocytes of Wistar rats

Ген / Gene	Уровень экспрессии, условные единицы / Gene expression		Кратность изменения экспрессии относительно контрольной группы / Fold change in expression relative to the control group	Характер изменения экспрессии относительно контрольной группы / The type of the change in expression relative to the control group	p
	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group			
TERT	0,000034	0,000037	1,1	Без изменений / No changes	0,789103
Trf1	0,036706	0,085984	2,3	Повышена / Increased	0,0004
Trf2	0,018739	0,047285	2,5		0,000478
Pot1	0,005147	0,004612	0,9		0,002457
Tpp1	0,044913	0,104537	2,3		0,000044
Tin2	0,024884	0,040340	1,6		0,000147
Rap1	0,001046	0,000752	0,7		0,000294

ет постепенному старению кардиомиоцитов [20]. Запуск процесса клеточного старения является одним из главных негативных эффектов химиотерапевтического лечения антрациклинами. Длина теломер считается маркером клеточного старения и изменяется в ответ на окислительный и метаболический стресс, причем именно уменьшение длины теломерных участков ДНК служит [7, 21] рассматривается на настоящий момент в качестве маркера клеточного старения и дисфункции клеток, вызванной воздействием на них различных факторов [22]. Вместе с тем ранее нами получены данные об увеличении относительной длины теломерных участков ДНК у крыс линии Wistar, экспонируемых низкими дозами доксорубицина в модели его субхронического воздействия [10], что обусловливает необходимость углубленного изучения молекулярных механизмов данного действия.

В соматических клетках с возрастом теломеры постепенно укорачиваются, что в конечном итоге приводит к остановке деления клеток и запуску механизма апоптоза. Вместе с тем теломерные участки ДНК способны репарироваться и достраиваться при помощи обратной транскриптазы теломеразы (TERT) – фермента, кодируемого одноименным геном [23]. В проведенном нами исследовании ген *Tert* крайне слабо экспрессировался как в кардиомиоцитах крыс, экспонированных доксорубицином, так и у животных из контрольной группы. Известно, что уровень экспрессии *Tert* в сердце с возрастом снижается, что позволяет предположить, что этот механизм лежит в основе накопления аномалий в кардиомиоцитах [24]. Исходя из предположения о том, что сердце является постмитотическим органом, считается, что миокард состоит исключительно из терминально дифференцированных клеток, практически не способных к дальнейшему делению [25]. Таким образом, учитывая крайне низкую экспрессию *Tert* и невысокий пролиферативный потенциал кардиомиоцитов, данные клетки могу стать мишенью для токсических агентов (в том числе доксорубицина) с последующим накоплением в них различных повреждений ДНК, в частности в ее теломерных участках.

Другой немаловажной группой теломер-ассоциированных регуляторных белков являются белки-шелтерины, которые образуют комплексы, участвующие в регуляции гомеостаза теломер и поддержании их стабильности [26]. Регуляция биологии шелтеринов, в частности её связь с клеточным старением в условиях низкодозового субхронического воздействия доксорубицина, до сих пор не изучена в достаточной мере. Стоит отметить, что каждый шелтерин играет уникальную роль в клеточном старении. Результаты нашего исследования демонстрируют увеличение уровня экспрессии генов *Trf1, Trf2, Tpp1* и *Tin2* у крыс, экспонированных доксорубицином. Механизмы действия TRF1 и TRF2 хорошо известны: данные белки связывают двуцепочечные участки ДНК теломер и регулируют активность теломеразы, причем TRF1 ингибирует удлинение теломер теломеразой, в то время как TRF2 препятствует распознаванию двуцепочечных разрывов ДНК и подавляет ее репарацию [27]. За ингибирование теломеразы также отвечает белок TIN2, связанный с TPP1 и регулирующий активность теломеразы, а также предотвращающий «хрупкость» теломер [28]. Следовательно, увеличенная экспрессия вышеперечисленных генов в совокупности подавляет теломеразу, что в дальнейшем неизбежно приводит к необратимой дисфункции теломер и клеточному старению.

Шелтерин RAP1 покрывает телом- и субтеломерную область хромосомы, таким образом защищая ее и предотвращая излишнюю репликацию [29]. Согласно данным литературы, при условии достаточного количества TRF2 происходит истощение RAP1, и если в дальнейшем ген *Rap1* не экспрессируется, то на концах ДНК увеличивается репликационный стресс, а также запускается механизм альтернативного удлинения теломер [30]. Помимо RAP1 защитную функцию также выполняет шелтерин POT1, который стабилизирует и защищает однонитевую структуру ДНК на концах теломер, косвенно образуя t-петлю и подавляя альтернативный путь удлинения [31]. В настоящем исследовании показано снижение экспрессии генов POT-1 и RAP-1 в кардиомиоцитах крыс.

В условиях крайне низкой секреции теломеразы, а также отсутствия t-петли и «колпачка» теломер в качестве объяснения парадокса длины теломер предлагается механизм альтернативного удлинения теломер. Впервые данный механизм был описан в опухолевых клетках и некоторых иммортализованных клеточных культурах, которые были способны поддерживать длину теломерных участков ДНК в отсутствие активности теломеразы. Предполагается, что процесс альтернативного удлинения теломер активируется в ответ на репликативный стресс, сопровождающийся образованием одно- или двуцепочечных разрывов ДНК, и служит для репарации повреждений. Благодаря данному механизму активируется процесс рекомбинационно-опосредованной репликации теломер, который включает гомологичную рекомбинацию и матричный синтез ДНК. Это приводит к непосредственному достраиванию и удлинению поврежденных теломер, что может рассматриваться в качестве компенсаторного механизма, вызванного воздействием доксорубицина на кардиомиоциты [32, 33].

Заключение

Удлинение теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в ответ на субхрони-

ческое низкодозовое воздействие доксорубицина обусловлено изменениями в профиле экспрессии генов, кодирующих белки, ответственные за поддержание гомеостаза теломер, и, вероятно, происходит за счет запуска механизма альтернативного удлинения теломер.

Конфликт интересов

М.А. Асанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Хуторная заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Клюева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

Информация об авторах

Асанов Максим Айдарович, младший 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** 0000-0002-0747-2495

Поддубняк Алена Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук 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

Хуторная Мария Владимировна, 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** 0000-0002-9714-4080

Хрячкова Оксана Николаевна, 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** 0000-0002-6620-5960

Клюева Анастасия Александровна, младший 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** 0009-0008-8957-5041

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

Author Information Form

Asanov Maxim A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Poddubnyak Alyona O., Laboratory Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Sinitskaya Anna V., PhD in Biological Sciences, Researcher at the Laboratory of 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

Khutornaya Maria V., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

Khryachkova Oksana N., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Klyueva Anastasia A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Sinitsky Maxim Yu., PhD in Biological Sciences, Head of the Laboratory of 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

Вклад авторов в статью

АМА – получение данных исследования, написание 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

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

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

ХОН – получение данных исследования, корректировка 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

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

Author Contribution Statement

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

PAO – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhMV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhON – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li Y, Yan J, Yang P. The mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of programmed cell death. Cell Stress and Chaperones. 2024;29(5):666-680. doi: 10.1016/j.cstres.2024.09.001

2. Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(3):33-43. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43

3. Zhang J, Jiang H, Zhang J, et al. Effectiveness and safety of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for breast cancer: a real-world study. BMC Cancer. 2021;21(1):1301. doi: 10.1186/s12885-021-09050-6

4. Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, et al. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches. Cardiovascular Toxicology. 2022;22(4):292-310. doi: 10.1007/s12012-022-09721-1

5. Ivanová M., Dovinová I., Okruhlicová L., Tribulová N., Simončíková P., Barteková M., et al. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats. Acta Pharmacol Sin. 2012; 33(4):459-69. doi:10.1038/aps.2011.194

6. Подъячева Е.Ю., Шмакова Т.В., Андреева Д.Д., Торопов Р.И., Чебуркин Ю.В., Данильчук М.С. и др. Профиль молекулярных маркеров фиброза у крыс при воздействии различных доз доксорубицина. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2023;59(2):121-130. doi: 10.31857/S0044452923020043

7. Rossiello F, Jurk D, Passos JF, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. Nature Cell Biology. 2022;24(2):135-147. doi: 10.1038/s41556-022-00842-x

8. Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis TK, et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). International Journal of Oncology. 2023;63(1):78. doi: 10.3892/ijo.2023.5526

9. Rubtsova MP, Nikishin DA, Vyssokikh MY, et al. Telomere reprogramming and cellular metabolism: is there a link? International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(19):10500. doi: 10.3390/ijms251910500

10. Asanov MA, Poddubnyak AO, Sinitskaya AV, et al. Telomere length of Wistar rat cardiomyocytes exposed to doxorubicin: in vivo experimental study. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024;178(11):554-557. (In Russ). doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-11-554-557

11. Nair A, Morsy MA, Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. Drug Development Research. 2018;79(8):373-382. doi: 10.1002/ddr.21461

12. Asanov MA, Poddubnyak AO, Muhamadiyarov RA, et al. Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(4):171-179. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179

13. Al Khafaji AT, Barakat AM, Shayyal AJ, et al. Managing Doxorubicin Cardiotoxicity: Insights Into Molecular Mechanisms and Protective Strategies. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 202539(2):e70155. doi: 10.1002/jbt.70155

14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European Heart Journal. 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244

15. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? European Journal of Cancer. 2023;185:94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019

16. Gao F, Xu T, Zang F, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms, Clinical Management and Innovative Treatment. Drug Design, Development and Therapy. 2024;18:4089-4116. doi: 10.2147/DDDT.S469331

17. Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2018; 19:579–593. doi: 10.1038/s41580-018-0033-y

18. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis. An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012; 149(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042

19. Meng L, Lin H, Zhang J, Lin N, Sun Z, Gao F, et al.

Doxorubicin induces cardiomyocyte pyroptosis via the TINCR-mediated posttranscriptional stabilization of NLR family pyrin domain containing 3. J Mol Cell Cardiol. 2019; 136:15-26. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.009

20. Wang TH, Ma Y, Gao S, et al. Recent Advances in the Mechanisms of Cell Death and Dysfunction in Doxorubicin Cardiotoxicity. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2023;24(11):336. doi: 10.31083/j.rcm2411336

21. Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. Ageing Research Reviews. 2022;73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507

22. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. Frontiers in Genetics. 202121;11:630186. doi: 10.3389/fgene.2020.630186

23. Liu M, Zhang Y, Jian Y, et al. The regulations of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer. Cell Death & Disease. 2024;15(1):90. doi: 10.1038/s41419-024-06454-7

24. Chatterjee S, Leach-Mehrwald M, Huang CK, et al. Telomerase is essential for cardiac differentiation and sustained metabolism of human cardiomyocytes. Cellular and Molecular Life Sciences. 2024;81(1):196. doi: 10.1007/s00018-024-05239-7

25. Wu Y, Zhou L, Liu H, et al. LRP6 downregulation promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. Cell Research. 2021;31(4):450-462. doi: 10.1038/s41422-020-00411-7

26. Lim CJ, Cech TR. Shaping human telomeres: From shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2021;22(4):283-298. doi: 10.1038/s41580-021-00328-y

27. Mir SM, Samavarchi Tehrani S, Goodarzi G, et al. Shelterin Complex at Telomeres: Implications in Ageing. Clinical Interventions in Aging. 2020;15:827-839. doi: 10.2147/CIA.S256425

28. Kallingal A, Krzemieniecki R, Maciejewska N, et al. TRF1 and TRF2: pioneering targets in telomere-based cancer therapy. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2024;150(7):353. doi: 10.1007/s00432-024-05867-3

29. Deregowska A, Lewinska A, Warzybok A, et al. Telomere loss is accompanied by decreased pool of shelterin proteins TRF2 and RAP1, elevated levels of TERRA and enhanced glycolysis in imatinib-resistant CML cells. Toxicology in Vitro. 2023;90:105608. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105608

30. Deregowska A, Wnuk M. RAP1/TERF2IP-A Multifunctional Player in Cancer Development. Cancers. 2021;13(23):5970. doi: 10.3390/cancers13235970

31. Ueno M. Exploring Genetic Interactions with Telomere Protection Gene POT1 in Fission Yeast. Biomolecules. 2023;13(2):370. doi: 10.3390/biom13020370

32. Sohn EJ, Goralsky JA, Shay JW, et al. The Molecular Mechanisms and Therapeutic Prospects of Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). Cancers (Basel). 2023;15(7):1945. doi: 10.3390/cancers15071945

33. Cesare AJ, Kaul Z, Cohen SB, et al. Spontaneous occurrence of telomeric DNA damage response in the absence of chromosome fusions. Nature Structural & Molecular Biology. 2009;16(12):1244-1251. doi: 10.1038/nsmb.1725

REFERENCES

1. Li Y, Yan J, Yang P. The mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of programmed cell death. Cell Stress and Chaperones. 2024;29(5):666-680. doi: 10.1016/j.cstres.2024.09.001

2. Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(3):33-43. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43

3. Zhang J, Jiang H, Zhang J, et al. Effectiveness and safety of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for breast cancer: a real-world study. BMC Cancer. 2021;21(1):1301. doi: 10.1186/s12885-021-09050-6

4. Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, et al. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches. Cardiovascular Toxicology. 2022;22(4):292-310. doi: 10.1007/s12012-022-09721-1

5. Ivanová M., Dovinová I., Okruhlicová L., Tribulová N., Simončíková P., Barteková M., et al. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats. Acta Pharmacol Sin. 2012; 33(4):459-69. doi:10.1038/aps.2011.194

6. Podyacheva E.Y., Shmakova T.V., Andreeva D.D., Toropov R.I., Cheburkin Y.V., Danilchuk M.S. et al. Molecular markers profile of fibrosis in rats exposed to different doses of doxorubicin. Žurnal èvolûcionnoj biohimii i fiziologii. 2023;59(2):121-130. doi: 10.31857/S0044452923020043.

7. Rossiello F, Jurk D, Passos JF, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. Nature Cell Biology. 2022;24(2):135-147. doi: 10.1038/s41556-022-00842-x

8. Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis TK, et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). International Journal of Oncology. 2023;63(1):78. doi: 10.3892/ijo.2023.5526

9. Rubtsova MP, Nikishin DA, Vyssokikh MY, et al. Telomere reprogramming and cellular metabolism: is there a link? International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(19):10500. doi: 10.3390/ijms251910500

10. Asanov MA, Poddubnyak AO, Sinitskaya AV, et al. Telomere length of Wistar rat cardiomyocytes exposed to doxorubicin: in vivo experimental study. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024;178(11):554-557. (In Russ). doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-11-554-557

11. Nair A, Morsy MA, Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. Drug Development Research. 2018;79(8):373-382. doi: 10.1002/ddr.21461

12. Asanov MA, Poddubnyak AO, Muhamadiyarov RA, et al. Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(4):171-179. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179

13. Al Khafaji AT, Barakat AM, Shayyal AJ, et al. Managing Doxorubicin Cardiotoxicity: Insights Into Molecular Mechanisms and Protective Strategies. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 202539(2):e70155. doi: 10.1002/jbt.70155

14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European Heart Journal. 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244

15. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? European Journal of Cancer. 2023;185:94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019

16. Gao F, Xu T, Zang F, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms, Clinical Management and Innovative Treatment. Drug Design, Development and Therapy. 2024;18:4089-4116. doi: 10.2147/DDDT.S469331

17. Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms.

Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2018; 19:579–593. doi: 10.1038/s41580-018-0033-y

18. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis. An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012; 149(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042

19. Meng L, Lin H, Zhang J, Lin N, Sun Z, Gao F, et al. Doxorubicin induces cardiomyocyte pyroptosis via the TINCR-mediated posttranscriptional stabilization of NLR family pyrin domain containing 3. J Mol Cell Cardiol. 2019; 136:15-26. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.009

20. Wang TH, Ma Y, Gao S, et al. Recent Advances in the Mechanisms of Cell Death and Dysfunction in Doxorubicin Cardiotoxicity. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2023;24(11):336. doi: 10.31083/j.rcm2411336

21. Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. Ageing Research Reviews. 2022;73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507

22. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. Frontiers in Genetics. 202121;11:630186. doi: 10.3389/fgene.2020.630186

23. Liu M, Zhang Y, Jian Y, et al. The regulations of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer. Cell Death & Disease. 2024;15(1):90. doi: 10.1038/s41419-024-06454-7

24. Chatterjee S, Leach-Mehrwald M, Huang CK, et al. Telomerase is essential for cardiac differentiation and sustained metabolism of human cardiomyocytes. Cellular and Molecular Life Sciences. 2024;81(1):196. doi: 10.1007/s00018-024-05239-7

25. Wu Y, Zhou L, Liu H, et al. LRP6 downregulation promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. Cell Research. 2021;31(4):450-462. doi: 10.1038/s41422-020-00411-7

26. Lim CJ, Cech TR. Shaping human telomeres: From shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2021;22(4):283-298. doi: 10.1038/s41580-021-00328-y

27. Mir SM, Samavarchi Tehrani S, Goodarzi G, et al. Shelterin Complex at Telomeres: Implications in Ageing. Clinical Interventions in Aging. 2020;15:827-839. doi: 10.2147/CIA.S256425

28. Kallingal A, Krzemieniecki R, Maciejewska N, et al. TRF1 and TRF2: pioneering targets in telomere-based cancer therapy. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2024;150(7):353. doi: 10.1007/s00432-024-05867-3

29. Deregowska A, Lewinska A, Warzybok A, et al. Telomere loss is accompanied by decreased pool of shelterin proteins TRF2 and RAP1, elevated levels of TERRA and enhanced glycolysis in imatinib-resistant CML cells. Toxicology in Vitro. 2023;90:105608. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105608

30. Deregowska A, Wnuk M. RAP1/TERF2IP-A Multifunctional Player in Cancer Development. Cancers. 2021;13(23):5970. doi: 10.3390/cancers13235970

31. Ueno M. Exploring Genetic Interactions with Telomere Protection Gene POT1 in Fission Yeast. Biomolecules. 2023;13(2):370. doi: 10.3390/biom13020370

32. Sohn EJ, Goralsky JA, Shay JW, et al. The Molecular Mechanisms and Therapeutic Prospects of Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). Cancers (Basel). 2023;15(7):1945. doi: 10.3390/cancers15071945

33. Cesare AJ, Kaul Z, Cohen SB, et al. Spontaneous occurrence of telomeric DNA damage response in the absence of chromosome fusions. Nature Structural & Molecular Biology. 2009;16(12):1244-1251. doi: 10.1038/nsmb.1725

Для цитирования: *Асанов М.А., Поддубняк А.О., Синицкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Клюева А.А., Синицкий М.Ю. Регуляция длины теломер у крыс линии Wistar в условиях субхронического низкодозового воздействия доксорубицина. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-58-67*

To cite: *Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Klyueva A.A., Sinitsky M.Yu. Telomere length regulation in Wistar rats under subchronic low-dose doxorubicin exposure. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-58-67*

УДК 616.1 : 616-092
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-68-79

ЭКСПРЕССИЯ АДИПОНЕКТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ И ПЕРИКОРОНАРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ю.А. Дылева[1], Е.Е. Горбатовская[1, 2], С.Е. Долматова[1, 2], А.Б. Нишонов[1], Е.В. Фанаскова[1], О.В. Груздева[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

• Многочисленные исследования подтверждают роль адипонектина в патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Клинические данные свидетельствуют об ассоциации низкого уровня адипонектина в сыворотке крови лиц с ишемической болезнью сердца и повышенным риском атеросклероза. Недостаток данных об экспрессии высокомолекулярной формы адипонектина и его рецепторов в эпикардиальной и перикоронарной жировой ткани подчеркивает необходимость дальнейших исследований для понимания их роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель	Оценить особенности экспрессии общего адипонектина (АН), его высокомолекулярной формы адипонектина и его в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и перикоронарной жировой ткани (ПКЖТ) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
Материалы и методы	В исследование были включены 156 пациентов со стабильной ИБС и 120 пациентов с дегенеративными неревматическими пороками клапанов сердца. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. Во время оперативного вмешательства были получены 3–5 г образцов подкожной жировой ткани (ПЖТ), ЭЖТ и ПКЖТ. Экспрессию гена адипонектина (*ADIPOQ*) определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Концентрацию общего, высокомолекулярного АН и его рецепторов определяли методом иммуноферментного анализа согласно протоколам производителей.
Результаты	Пациенты с атеросклерозом коронарных артерий имели низкий уровень мРНК *ADIPOQ*, низкое содержание общего АН и рецептора AdipoR1 в культуре адипоцитов ЭЖТ в сравнении с адипоцитами ПЖТ и группой лиц с приобретенными пороками сердца. Уровень высокомолекулярного АН и AdipoR2 был минимальным в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ, которые были выше среди лиц с приобретенными пороками сердца. Тяжелое и крайне тяжелое поражение коронарных артерий было ассоциировано с низкой экспрессией мРНК *ADIPOQ*, низким содержанием высокомолекулярного АН в ЭЖТ и ПКЖТ и дефицитом AdipoR2 в ЭЖТ.
Заключение	Атеросклероз коронарных артерий характеризуется дефицитом высокомолекулярного АН и рецепторов к АН не только в адипоцитах ЭЖТ, но и ПКЖТ. Снижение уровня секреции высокомолекулярного АН в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ, а также экспрессии AdipoR2 в ЭЖТ ассоциировано с более тяжелым поражением коронарного русла.

Ключевые слова	Ключевые слова: Высокомолекулярный адипонектин • Рецептор к адипонектину • Эпикардиальная жировая ткань • Атеросклероз

Поступила в редакцию: *25.07.2025;* ***поступила после доработки:*** *30.08.2025;* ***принята к печати:*** *12.09.2025*

Для корреспонденции: *Юлия Александровна Дылева, dyleva87@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Julia A. Dyleva, dyleva87@yandex.ru; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

EXPRESSION OF ADIPONECTIN AND ITS RECEPTORS IN ADIPOSE TISSUE OF EPICARDIAL AND PERICORONARY LOCALIZATION OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Yu.A. Dyleva[1], E.E. Gorbatovskaya[1, 2], S.E. Dolmatova[1, 2], A.B. Nishonov[1], E.V. Fanaskova[1], O.V. Gruzdeva[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

ORIGINAL STUDIES

Highlights

• Numerous studies support the role of adiponectin (AN) in the pathophysiology of the cardiovascular system (CVS). Clinical data indicate an association of low serum AN level with coronary artery disease (CAD) and an increased risk of atherosclerosis. The lack of data on the expression of high-molecular-weight adiponectin (HMW-ADPN) and its receptors in epicardial adipose tissue (EAT) and pericoronary adipose tissue (PCAT) highlights the need for further research to understand their role in the development of cardiovascular diseases (CVD).

Aim	To evaluate the expression features of total adiponectin (ADPN), high-molecular-weight adiponectin (HMW-ADPN) and its receptors in epicardial adipose tissue (EAT) and pericoronary adipose tissue (PCAT) of patients with cardiovascular diseases (CVD).
Methods	The study included 156 patients with stable coronary artery disease and 120 patients with degenerative non-rheumatic valvular heart disease. Patients in the study groups were matched for gender, age, and body mass index. During surgery, 3–5 g samples of subcutaneous, epicardial, and pericoronary AT (SAT, EAT, and PCAT) were obtained. Adiponectin gene expression (*ADIPOQ*) was determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Total ADPN, HMW-ADPN, and ADPN receptor concentrations were determined by enzyme immunoassay according to the manufacturers' protocols. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8 and Statistica 12.0.
Results	Patients with coronary atherosclerosis had low *ADIPOQ* mRNA levels, low total ADPN and AdipoR1 receptor levels in EAT adipocyte cultures compared to SAT adipocytes and the acquired heart defects (AHD) group. The levels of HMW-ADPN and AdipoR2 were minimal in both EAT and PCAT adipocyte cultures, which were higher among individuals with ADP. Severe and extremely severe coronary artery disease was associated with low *ADIPOQ* mRNA expression and low HMW-ADPN levels in EAT and PCAT and AdipoR2 deficiency in EAT.
Conclusion	Coronary atherosclerosis is characterized by the presence of HMW-ADPN and ADPN receptor deficiency not only in EAT adipocytes but also in PCAT adipocytes. A decrease in the level of HMW-ADPN secretion in adipocytes of EAT and PCAT and the expression of AdipoR2 in EAT is associated with more severe coronary artery disease.

Keywords	High-molecular-weight adiponectin • Adiponectin receptor • Epicardial adipose tissue • Atherosclerosis

Received: *25.07.2025;* ***received in revised form:*** *30.08.2025;* ***accepted:*** *12.09.2025*

Список сокращений

АН – адипонектин
ЖТ – жировая ткань
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарная артерия
ПЖТ – подкожная жировая ткань
ПКЖТ – перикоронарная жировая ткань
ППС – приобретенные пороки сердца
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань

Введение

Среди всех биологически активных молекул, секретируемых жировой тканью (ЖТ), до сих пор наибольший интерес представляет адипонектин (АН), открытый еще в середине 1990-х гг. [1]. АН воздействует посредством ауто-, пара- и эндокринных механизмов. Биологические функции АН разнообразны. Центральная роль АН – регуляция углеводного и липидного обмена в ЖТ и мышцах, β-окисления жирных кислот, что, в свою очередь, стимулирует экспрессию белка-транспортера жирных кислот 4 (FATP4) и белка, связывающего жирные кислоты (FABP). Кроме этого, АН регулирует биогенез митохондрий, адипогенез, пролиферацию эндотелиальных клеток, синтез оксида азота и биологически активных сфинголипидов – церамидов, а также обладает инсулиносенсибилизирующим, антиоксидантным и противовоспалительным свойствами. Ткани-мишени АН расположены практически повсеместно в организме [2].

Изучение биологических эффектов АН, механизмов передачи сигналов и его патофизиологической роли осложнено наличием нескольких молекулярных форм АН и как минимум двух типов рецепторов (AdipoR1, AdipoR2). Так, на сегодняшний день известно несколько изоформ АН, образующихся в результате сложных посттрансляционных модификаций: низко- (тример, с молекулярной массой ~70 кДа), средне- (гексамер, около 140 кДа) и высокомолекулярная (мультимер, > 300 кДа). Реализация эффектов АН осуществляется через различные внутриклеточные сигнальные пути после связывания АН с адаптерными белками (APPL1, APPL2) и взаимодействия с рецепторами АН (AdipoR1, AdipoR2). AdipoR экспрессируются различными клетками (гладкомышечными, сердечными миоцитами, эндотелиальными клетками, перицитами, макрофагами, гепатоцитами и др.), в том числе адипоцитами. Изоформы АН имеют разную тропность к рецепторам AdipoR и оказывают различные биологические эффекты [3].

Роль циркулирующего АН в патофизиологии сердечно-сосудистой системы доказана многочисленными исследованиями. Согласно данным клинических исследований, низкий уровень АН в сыворотке крови ассоциирован с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 5] и увеличивает риск атеросклероза [6]. Вместе с тем в проспективных исследованиях связь между АН и патогенезом ИБС не подтверждена [7]. Противоречивость результатов исследований легли в основу термина «парадокс адипонектина», что может быть связано с неоднородностью выборок, различиями в популяциях, с преобладанием исследований, в которые были включены только лица мужского пола, и в целом с определением уровня общего АН, а не его изоформ. Высокомолекулярная форма АН является более биологически активной, роль именно данной изоформы предполагается в развитии ССЗ [8, 9]. В клинических исследованиях, в том числе многолетних проспективных, убедительно показано, что не только высокое содержание общего АН, но и его высокомолекулярной формы, а также высокие значения отношения высокомолекулярного АН к уровню общего АН снижают риск развития ИБС у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на исходном уровне [10]. Поскольку ЖТ является основным источником АН, в том числе эпикардиальной (ЭЖТ) и перикоронарной (ПКЖТ) локализации, которые играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ вследствие анатомической близости к миокарду и коронарным артериям (КА), высокомолекулярный АН, секретируемый в ЖТ сердца, может непосредственно участвовать в воспалительных и атерогенных процессах в стенках КА. Вместе с тем данные об уровне экспрессии высокомолекулярного АН и его рецепторов в ЖТ сердца, в особенности ПКЖТ, немногочисленны.

Цель исследования – оценить уровень общего, высокомолекулярного АН и его рецепторов в эпикардиальной и перикоронарной жировой ткани пациентов с ИБС и приобретенными пороками сердца (ППС).

Материалы и методы

Исследуемая популяция. В исследование были включены 156 пациентов со стабильной ИБС и показаниями к прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования, средний возраст составил 64,32 (57,35; 69,16) года. Среди лиц с ИБС атеросклероз одной КА встречался у 25 пациентов, двух КА – у 39, трех и более КА – у 92. В группу сравнения включены 120 пациентов с дегенеративными неревматическими пороками клапанов сердца с показаниями к протезированию аортального или митрального клапанов. Средний возраст больных данной группы составил 58,53 (47,37; 65,21) года. Пациенты с пороками сердца не имели признаков атеросклероза КА и других бассейнов по данным коронароангиографии. В исследование не включались лица старше 75 лет, с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, острым инфарктом миокарда, клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, а также пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Больные обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). В анамнезе пациентов с ИБС преобладали факторы риска ССЗ (отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия). Наряду с атеросклерозом КА у 37 пациентов выявлен атеросклероз других бассейнов. Лица с пороками сердца характеризовались низкой долей факторов риска ССЗ, однако чаще страдали

ХСН II и III ФК (%). При прохождении лечения в стационаре все пациенты получали стандартную антиангинальную и антитромбоцитарную терапию на протяжении всего периода наблюдения.

Получение биоптатов жировой ткани сердца из различных локусов. Во время коронарного шунтирования и при коррекции пороков сердца были получены по 3–5 г образцов подкожной ЖТ (ПЖТ), ЭЖТ и ПКЖТ из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, правых отделов сердца и области правой КА соответственно. Образцы ЖТ помещали в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Merck KGaA, США), содержащий пенициллин (100 ЕД/л), стрептомицин (100 мг/мл) и гентамицин (50 мкг/мл), и доставляли в лабораторию для последующего анализа.

Изоляция и культивирование адипоцитов. Из полученных образцов ЖТ адипоциты выделяли в стерильных условиях в вытяжном шкафу с ламинарным потоком (БОВ-001-АМС, ООО «МЗМО», Россия) по протоколу, описанному ранее [11]. Изолированные адипоциты в количестве 20×10^5 были высеяны в 24-луночный планшет (Greiner Bio One International GmbH, Австрия), объем культуральной среды в каждой лунке доведен до 1 мл. Планшеты инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 ± 1 °C в атмосфере, содержащей 5% CO_2 и 10% O_2.

Определение экспрессии гена адипонектина в адипоцитах ЖТ и уровня белка адипонектина и его рецепторов в адипоцитах локальных жировых депо. Экспрессия гена АН была определена в

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined patients with cardiovascular diseases

Параметр / Parameter	Пациенты с ИБС / Patients with CAD, n = 156	Пациенты с ППС / Patients with AHD, n = 120	p
Мужчины / Men, n (%)	94 (60,3)	68 (56,7)	0,056
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	26,4 (22,5; 30,2)	25,3 (23,4; 28,2)	0,062
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	94 (60,3)	28 (23,3)	0,002
Гиперхолестеролемия / Hypercholesterolemia, n (%)	81 (52)	12 (10)	0,001
Курение / Smoking, n (%)	92 (59)	20 (16,7)	0,0001
ИБС в анамнезе / Family history of CAD, n (%)	101 (64,7)	44 (36,7)	0,038
ИМ в анамнезе / History of MI, n (%)	92 (59)	0	
ОНМК / History of stroke, n (%)	16 (10,3)	0	
Отсутствие стенокардии / No angina, n (%)	5 (3,2)	120 (100)	0,0001
Стенокардия I ФК / FC I angina, n (%)	5 (3,2)	0	
Стенокардия II ФК / FC II angina, n (%)	68 (43,6)	0	
Стенокардия III ФК / FC III angina, n (%)	78 (50)	0	
Отсутствие ХСН / No CHF, n (%)	61 (39,1)	0	
ХСН I ФК / CHF NYHA I FC, n (%)	19 (12,2)	22 (18,3)	0,055
ХСН II ФК / CHF NYHA II FC, n (%)	14 (9)	62 (51,7)	0,002
ХСН III ФК / CHF NYHA III FC, n (%)	6 (3,8)	36 (30)	
Атеросклероз одной КА / Atherosclerosis of the 1st CA, n (%)	20 (12,8)	0	
Атеросклероз двух КА / Atherosclerosis of the 2nd CA, n (%)	64 (41)	0	
Атеросклероз трех и более КА / Atherosclerosis of three or more CA, n (%)	72 (46,2)	0	
Атеросклероз других бассейнов / Atherosclerosis of other pools, n (%)	37 (23,7)	0	
Фракция выброса / Ejection fraction, %, Me (Q25;Q75)	53,6 (46,3; 58,9)	51,6 (42,5; 55,8)	0,052
Параметры липидного спектра			
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, Me (Q25;Q75)	5,89 (4,12; 8,25)	3,97 (3,56; 5,75)	0,030
Холестерин ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/L, Me (Q25;Q75)	0,91 (0,51; 0,97)	1,20 (0,97; 1,80)	0,035
Холестерин ЛПНП, ммоль/л / LDL Cholesterol, mmol/L, Me (Q25;Q75)	3,31 (2,95; 5,65)	2,21 (1,93; 3,20)	0,021
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л / VLDL cholesterol, mmol/L, Me (Q25;Q75)	0,60 (0,45; 1,33)	0,61 (0,31; 1,28)	0,137
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, Me (Q25;Q75)	1,75 (1,52; 2,83)	1,32 (0,88; 2,25)	0,098
Индекс атерогенности / Atherogenicity index, Me (Q25;Q75)	3,38 (2,75; 4,33)	2,38 (1,95; 2,72)	0,014

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарная артерия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ОНМК – острое нарушения мозгового кровообращения; ППС – приобретенные пороки сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *AHD – acquired heart defects; CAD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; CA – coronary artery; FC – functional class; HDL – high density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; MI – myocardial infarction; NYHA – New-York Heart Information; VLDL – very low-density lipoproteins.*

первично выделенных адипоцитах как до, так и по истечении срока инкубации.

Выделение тотальной РНК. Перед началом эксперимента рабочая зона и все используемое оборудование были обработаны 0,01% раствором диэтилпирокарбоната (ингибитор рибонуклеаз). Выделение РНК из изолированных адипоцитов проведено с помощью коммерческих наборов RNeasy® Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия) по модифицированному протоколу [12]. Концентрация и качество выделенной РНК оценены с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США) путем измерения поглощения света при длинах волн 280, 260 и 230 нм и расчета соотношений A260/280 и A260/230. Целостность РНК проверена электрофорезом образцов в 3% агарозном геле с последующей визуализацией с помощью системы Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad, США). Выделенная РНК хранилась при температуре –70 °C.

Синтез молекулы кДНК. На основе выделенной РНК с помощью реакции обратной транскрипции проведен синтез одноцепочечной кДНК согласно протоколу коммерческого набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) на термоциклере VeritiTM (Applied Biosystems, США). Концентрация и качество синтезированной кДНК также оценены с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Синтезированная кДНК хранилась при температуре –20 °C.

Оценка генной экспрессии. Экспрессия гена ADIPOQ изучена при помощи количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результата в режиме реального времени с использованием праймера TaqMan Gene Expression Assay с флуоресцентной меткой (ADIPOQ Hs00605917_m1, Applied Biosystems, США) на амплификаторе ViiA 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). На каждый образец готовили реакционную смесь общим объемом 20 мкл, содержащую 10 мкл мастер-микса TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, США), 1 мкл праймеров TaqMan и 9 мкл кДНК с конечной концентраций 50 нг/мкл. ПЦР проводили в стандартной 96-луночной оптической плашке, содержащей помимо анализируемых образцов стандарты с двукратным разведением и отрицательный контроль (реакционная смесь, не содержащая кДНК). На каждый тестируемый образец, стандарт и отрицательный контроль были приготовлены по три технических репликата. Амплификацию осуществляли в течение 40 циклов по следующей схеме: денатурация – 15 секунд при 95 °C, отжиг/элонгация – 1 минута при 60 °C. Для оценки эффективности ПЦР анализировали графики амплификации и стандартные кривые в программе QuantStudioTM Real-Time PCR Software v.1.3 (Applied Biosystems, США). Нормирование результатов ПЦР проведено с помощью трех референсных генов (генов «домашнего хозяйства») – HPRT1 (гипоксантинфосфорибозилтрансфераза 1), GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) и B2M (бета-2-микроглобулин) – в соответствии с общепринятыми на настоящий момент рекомендациями. Для расчета относительной величины генной экспрессии использовали метод ΔΔCT (метод Ливака) с модификацией для нескольких референсных генов и выражали в относительных единицах.

Определение концентрации общего АН и ВМАН. Концентрация общего и высокомолекулярного АН была определена в культуральной среде адипоцитов методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Human Adiponectin ELISA (BioVendor, Чехия) и High Molecular Weight (HMW) ELISA (ALPCO, США) согласно протоколам производителей. Уровень рецепторов к АН также установлен методом иммуноферментного анализа в лизате клеток с помощью тест-систем ADIPOR1 и ADIPOR2 (Cloud-Clone Corp., США) согласно протоколам производителей.

Статистический анализ

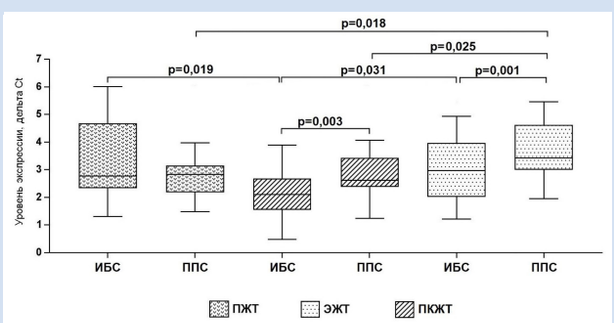
Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США) и Statistica software, 10.0 (Dell Software, Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го квартилей (Q25; Q75). Сравнение трех независимых групп выполнено с помощью критерия Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони (критический уровень значимости принимали $p \leq 0{,}013$), двух независимых групп – с помощью критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0{,}05$. Для выявления параметров, ассоциированных с атеросклерозом КА, был использован метод пошагового логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Уровень мРНК *ADIPOQ* в адипоцитах ЭЖТ, культивируемых в течение суток, пациентов с ИБС был значимо ниже в сравнении с генной экспрессией в *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПКЖТ в 1,2 и 1,5 раза, соответственно (*рисунок*). В группе пороков сердца уровень мРНК *ADIPOQ* не имел значимых различий в сравнении с адипоцитами ПЖТ. Экспрессия *ADIPOQ* была максимальной в ПКЖТ и превышала уровень мРНК *ADIPOQ* в адипоцитах ПЖТ и ЭЖТ в 1,4 раза, соответственно. Лица с пороками сердца характеризовались более высоким (в 1,2 раза)

уровнем экспрессии *ADIPOQ* в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ в сравнении с пациентами с ИБС. Экспрессия *ADIPOQ* в культурах адипоцитов ПЖТ значимо не различалась между пациентами исследуемых групп (см. *рисунок*). Уровень мРНК *ADIPOQ* в первично выделенных адипоцитах до и после культивирования клеток в течение суток значимо не различался.

У пациентов с атеросклерозом КА отмечено более низкое (в 1,3 раза) содержание общего АН в культуре адипоцитов ЭЖТ в сравнении с ПЖТ (см. табл. 1), в то время как содержание общего АН в адипоцитах ПКЖТ значимо не отличалось от такового в ЭЖТ и ПЖТ. Лица с пороками сердца, напротив, характеризовались более высоким уровнем общего АН в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ в сравнении с подкожными адипоцитами – в 1,2 и 1,3 раза соответственно. При этом содержание общего АН в группе лиц без атеросклероза КА было в 1,5 раза выше в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ относительно лиц с ИБС, что свидетельствует о снижении секреции АН адипоцитами данной локализации при атеросклеротическом процессе в КА (табл. 2).



Относительный уровень мРНК *ADIPOQ* в адипоцитах локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца

Примечания: *p – уровень статистической значимости; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ПКЖТ – перикоронарная жировая ткань; ППС – приобретенные пороки сердца; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.*

ADIPOQ mRNA level in local fat depots in patients with coronary artery disease and heart defects

Note: *p – level of statistical significance; AHD – acquired heart defects; CAD – coronary artery disease; EAT – epicardial adipose tissue; PCAT – pericoronary adipose tissue; SAT – subcutaneous adipose tissue.*

Основной биоактивной изоформой АН является его высокомолекулярная мультимерная форма. Закономерности содержания высокомолекулярного АН в супернатантах клеточных культур адипоцитов локальных жировых депо сердца несколько отличались от содержания общего АН. Адипоциты ЭЖТ пациентов с ИБС характеризовались меньшим содержанием белка высокомолекулярного АН в сравнении с адипоцитами подкожной и перикоронарной локализации – в 1,5 и 1,2 раза соответственно (см. табл. 1). В отличие от содержания общего АН уровень его высокомолекулярной формы в культуре адипоцитов ПКЖТ был значимо ниже в сравнении с адипоцитами ПЖТ – в 1,3 раза.

Среди пациентов с ППС уровень высокомолекулярного АН был выше в культуре адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ относительно ПЖТ в 1,2 и 1,4 раза соответственно (см. табл. 2). При этом содержание высокомолекулярной формы АН в данной группе пациентов было выше в ЖТ сердечной локализации в сравнении группой ИБС. Так, уровень высокомолекулярного АН был в 1,4 раза выше в культурах

Таблица 2. Концентрация адипонектина и его рецепторов в культуре адипоцитов различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца

Table 2. Concentration of adiponectin and its receptors in the culture of adipocytes of various fat depots in patients with coronary artery disease and acquired heart defects

Параметр / Parameter	Пациенты с ИБС / Patients with CAD, n = 156			Пациенты с ППС / Patients with AHD, n = 120			p	
	1	2	3	4	5	6		
Общий АН, мг/мл / Common ADPN, mg/mL	16,37 (13,24; 19,73)	12,48 (9,23; 15,61)	14,21 (11,86; 17,29)	16,06 (12,25; 18,12)	18,44 (14,39; 22,50)	20,25 (18,33; 23,17)	$p_{1,2}$ = 0,031 $p_{4,5}$ = 0,019 $p_{4,6}$ = 0,012	$p_{2,5}$ = 0,011 $p_{3,6}$ = 0,002
ВМАН, нг/мл / HMW-ADPN, ng/mL	0,78 (0,62; 0,86)	0,51 (0,37; 0,62)	0,59 (0,42; 0,71)	0,69 (0,52; 0,81)	0,83 (0,66; 0,99)	0,94 (0,78; 1,17)	$p_{1,2}$ = 0,013 $p_{1,3}$ = 0,019 $p_{2,3}$ = 0,029 $p_{4,5}$ = 0,022 $p_{4,6}$ = 0,023	$p_{2,5}$ = 0,015 $p_{3,6}$ = 0,012
AdipoR1, нг/мл / ng/mL	5,12 (3,21; 7,45)	3,11 (2,14; 4,55)	4,74 (1,69; 6,46)	5,26 (2,43; 6,58)	6,49 (4,78; 8,51)	6,95 (4,65; 9,14)	$p_{1,2}$ = 0,012 $p_{2,3}$ = 0,033 $p_{4,6}$ = 0,018	$p_{2,5}$ = 0,001 $p_{3,6}$ = 0,011
AdipoR2, нг/мл / ng/mL	0,69 (0,41; 0,89)	0,46 (0,27; 0,59)	0,51 (0,23; 0,63)	0,62 (0,35; 0,84)	1,34 (0,92; 1,56)	1,41 (1,19; 1,62)	$p_{1,2}$ = 0,010 $p_{1,3}$ = 0,022 $p_{4,5}$ = 0,002 $p_{4,6}$ = 0,001	$p_{2,5}$ = 0,0002 $p_{3,6}$ = 0,001

Примечание: *АН – адипонектин; ВМАН – высокомолекулярная форма адипонектина; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ППС – приобретенные пороки сердца.*

Note: *ADPN – adiponectin; AHD – acquired heart defects; CAD – coronary artery disease; HMW-ADPN – high molecular weight form of adiponectin.*

адипоцитов ЭЖТ относительно пациентов с ИБС, в культуре ПКЖТ – в 1,5 раза.

В группе пациентов с ИБС наряду с дефицитом АН в культуре адипоцитов ЭЖТ выявлена низкая экспрессия рецептора AdipoR1, которая была в 1,7 и в 1,5 раза ниже относительно уровня в культурах адипоцитов ПЖТ и ПКЖТ. Концентрация рецептора AdipoR2 была снижена в 1,5 раза не только в эпикардиальных адипоцитах относительно уровня рецептора в ПЖТ, но и в адипоцитах ПКЖТ в 1,4 раза.

Среди лиц без атеросклероза КА уровень экспрессии AdipoR1 в адипоцитах ПЖТ был сопоставим с уровнем в эпикардиальных адипоцитах, но ниже в сравнении с ПКЖТ в 1,3 раза (см. табл. 2). Экспрессия AdipoR2 демонстрировала более высокие значения в эпикардиальных и перикоронарных адипоцитах относительно подкожных – в 2,1 и 2,2 раза соответственно. Значимых различий в концентрации рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 в супернатанте клеточных культур адипоцитов ПЖТ между исследуемыми группами е выявлено. При этом уровень как AdipoR1, так и AdipoR2 был выше среди лиц без атеросклероза КА в адипоцитах эпикардиальной и перикоронарной локализации (см. табл. 2).

В настоящем исследовании оценена патогенетическая значимость уровня высокомолекулярного АН в развитии атеросклероза КА. Все пациенты с ИБС были разделены на три группы в зависимости от тяжести поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX Score. В группу умеренного поражения (≤ 22 балла) вошли 48 пациентов, в группу тяжелого поражения (23–31 балл) – 81 пациент, крайне тяжелого поражения (≥ 32 баллов) – 27 больных. Установлено, что тяжелое и крайне тяжелое поражение КА ассоциировано с низкой экспрессией мРНК *ADIPOQ* и низким содержанием высокомолекулярного АН в ЖТ эпикардиальной и перикоронарной локализации и дефицитом рецептора 2-го типа к АН в ЭЖТ (табл. 3).

Таким образом, оценка уровня АН и его рецепторов в локальных жировых депо показала, что атеросклеротическое поражение КА характеризуется дефицитом общего и высокомолекулярного АН, сопровождающимся низкой экспрессией рецепторов к АН не только в адипоцитах ЭЖТ, но и ПКЖТ. Снижение уровня секреции высокомолекулярного АН в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ, а также экспрессии AdipoR2 эпикардиальными адипоцитами ассоциировано с более тяжелым поражением коронарного русла.

Обсуждение

Многообразие эффектов и сигнальных путей, активируемых АН в клетке, свидетельствуют о его важной роли в физиологии сердечно-сосудистой системы. Высокомолекулярный АН регулирует сосудистый гомеостаз через сигнальные пути в эндотелиальных клетках, повышает синтез оксида азота и защищает эндотелиальные клетки и кардиомиоциты от апоптоза, регулирует энергетический обмен (обмен глюкозы, жирных кислот) и модулирует воспаление [3].

Низкий уровень АН положительно коррелирует с инсулинорезистентностью, способствующей развитию гемодинамических и метаболических нарушений, приводящих к ССЗ, и является независимой детерминантой данного состояния аналогично высокому содержанию лептина. Кроме того, дефицит АН ассоциирован с высоким уровнем свободных жирных кислот и триацилглицеридов. С указанными параметрами коррелирует преимущественно мультимерная высокомолекулярная форма АН [13]. При этом в экспериментах на животных показано, что гиперэкспрессия *ADIPOQ*, а также введение им

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости уровня генной экспрессии и содержания адипонектина и его рецепторов в жировой ткани сердца в оценке наличия тяжелого и крайне тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий
Table 3. Results of logistic regression analysis of the prognostic significance of the level of gene expression and content of adiponectin and its receptors in cardiac adipose tissue in assessing the presence of severe and extremely severe atherosclerotic lesions of the coronary arteries

Показатель / Parameter	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI		Уровень значимости / Significance level (p)
		Нижняя граница / Lower limit	Верхняя граница / Upper limit	
Эпикардиальная жировая ткань / Epicardial adipose tissue				
мРНК *ADIPOQ*, ΔCt / mRNA *ADIPOQ*, ΔCt	0,56	0,24	0,78	0,001
Общий АН, нг/мл / Common ADPN, ng/mL	0,52	0,31	0,80	0,027
ВМАН, нг/мл / HMW-ADPN, ng/mL	0,39	0,22	0,78	0,013
AdipoR2, нг/мл/ ng/mL	0,68	0,45	0,89	0,024
Перикоронарная жировая ткань / Pericoronary adipose tissue				
мРНК *ADIPOQ*, ΔCt / mRNA *ADIPOQ*, ΔCt	0,67	0,35	0,86	0,012
ВМАН, нг/мл / HMW-ADPN, ng/mL	0,32	0,18	0,64	0,030

Примечание: *АН – адипонектин; ВМАН – высокомолекулярная форма адипонектина; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.*
Note: *ADPN – adiponectin; CI – confidence interval; HMW-ADPN – high molecular weight form of adiponectin; OR – odds ratio.*

рекомбинантного АН предотвращает развитие инсулинорезистентности и снижает содержание жирных кислот и триацилглицеридов в плазме [14, 15].

По данным M. Eynatten и соавт., уровень высокомолекулярного АН в сыворотке крови и его отношение к уровню общего АН продемонстрировало отрицательную связь со степенью ИБС среди лиц мужского пола [16], при этом высокомолекулярный АН обладал большей прогностической ценностью в отношении отдаленного прогноза. В нашем исследовании впервые изучен уровень экспрессии гена АН и уровень секреции высокомолекулярного и общего АН в образцах ЖТ сердца, полученных из трех локусов у одного пациента. Мы обнаружили, что пациенты с атеросклерозом КА имели более низкий уровень мРНК гена АН и содержание общего АН в культуре адипоцитов ЭЖТ в сравнении с адипоцитами ПЖТ и ПКЖТ, которое также было минимальным в сравнении с группой ППС. В то время как в группе пациентов с ППС без атеросклероза КА экспрессия АН в адипоцитах ПКЖТ была максимальной. Полученные данные согласуются с результатами A.V. Sahasrabuddhe и коллег, которые показали низкий уровень экспрессии общего АН в ЭЖТ, в том числе после корректировки с учетом факторов риска [17].

Мы также показали, что коронарная патология характеризовалась низким уровнем высокомолекулярного АН в культуре эпикардиальных и перикоронарных адипоцитов в сравнении с ПЖТ, при этом минимальные значения были выявлены в группе ИБС в сравнении с ППС. Пациенты с пороками сердца имели максимальный уровень высокомолекулярного АН в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ. Аналогично Y. Zhou и коллеги продемонстрировали низкий уровень экспрессии высокомолекулярного АН в сочетании с высоким содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α среди лиц с атеросклерозом КА, при этом *in vitro* АН подавлял секрецию ИЛ-6 и ФНО-α в активированных моноцитах [18]. Противовоспалительное действие АН также заключается в способности подавлять экспрессию хемокинов, молекул адгезии (VCAM-1, ФНО-α, ИЛ-6) и повышать уровень противовоспалительного ИЛ-10 путем ингибирования сигнального пути, активируемого ядерным белком NF-κB.

Согласно данным A. Rahmani и соавт., уровень АН в сыворотке крови ассоциирован со степенью атеросклероза КА [19]. Ранее нами уже показано, что уровень экспрессии *ADIPOQ* и уровень секреции общего АН в адипоцитах ЭЖТ находился в обратной зависимости от степени атеросклеротического поражения КА [20]. Кроме того, уровень мРНК *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПКЖТ был ассоциирован с увеличением толщины ЭЖТ (более 3,3 мм) и ПКЖТ на уровне левой КА, передней нисходящей артерии и огибающей артерии (более 3,4, 3,7 и 3,35 мм соответственно) [11], что может свидетельствовать о возрастающей значимости низкого уровня АН при эктопическом накоплении ЖТ в данной локализации. Кроме того, нами установлен, что атеросклероз КА тяжелой и крайне тяжелой степени ассоциирован не только с низким уровнем экспрессии *ADIPOQ* и общего АН, но и низким содержанием высокомолекулярного АН в ЭЖТ и ПКЖТ.

Другое кардиопротективное действие АН связывают с его способностью модулировать функцию эндотелиальных клеток-предшественников, индуцируя их дифференцировку в зрелые эндотелиальные клетки, через активацию пути AMPK-eNOS. Показано, что высокомолекулярный АН подавляет апоптоз эндотелиальных клеток, тогда как ни одна другая форма АН не обладает этим эффектом. Кроме того, АН регулирует активность eNOS [21]. Неоднократно показана способность АН защищать миокард от ишемически-реперфузионного повреждения путем снижения оксидативного стресса [22].

Многочисленные эффекты АН реализует через связывание с рецепторами AdipoR1 и AdipoR2. Низкий уровень экспрессии рецепторов или ее отсутствие нарушает сигнальные пути, опосредуемые положительное влияние АН на сердечно-сосудистую систему. Мы показали, что пациенты с ИБС наряду с дефицитом общего и высокомолекулярного АН в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ имели низкий уровень экспрессии AdipoR1 в эпикардиальном локусе ЖТ, который обладал большим сродством с другими формами АН, нежели с высокомолекулярной (см. табл. 1). В то же время экспрессия AdipoR2, имеющего высокую аффинность к высокомолекулярному АН, была минимальной как в адипоцитах ЭЖТ, так и в ПКЖТ. Дефицит рецептора 2-го типа к АН был ассоциирован с тяжелым и крайне тяжелым атеросклерозом КА среди пациентов с ИБС (см. табл. 2). Согласно экспериментальным данным, нокаут генов *AdipoR1* и *AdipoR2* приводит к увеличению жировых отложений в тканях, воспалению, окислительному стрессу, инсулинорезистентности и нарушению различных сигнальных путей [23]. В то время как трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие AdipoR1 и AdipoR2, демонстрировали высокую активность церамидазы (снижение уровня церамидов в тканях), у них улучшался метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину [24].

Воспаление – один из ключевых звеньев атерогенеза, проявляющееся как на системном, так и локальном уровне, в том числе в ЖТ. Макрофаги ЖТ, приобретая преимущественно фенотип М1, экспрессируют провоспалительные цитокины, ингибируя экспрессию рецепторов АН. Ранее нами продемонстрирован высокий уровень мРНК генов и секреции ИЛ-6 и ФНО-α в ЭЖТ среди лиц с

атеросклерозом КА [20, 25], что может объяснить установленный низкий уровень рецепторов в ЭЖТ и ПКЖТ. Учитывая способность АН посредством ауторегуляции усиливать дифференцировку адипоцитов через сигнальные пути, которые запускают C/EBPα, PPARγ и SREBP-1c, снижение продукции АН и экспрессии его рецепторов можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма, направленного на ограничение роста ЖТ [26].

Заключение

Низкий уровень высокомолекулярного АН в ЖТ эпикардиальной и перикоронарной локализации на фоне низкой экспрессии AdipoR ассоциирован с атеросклерозом КА. Существующие противоречия в получаемых результатах, вероятно, обусловлены наличием нескольких изоформ АН, а также отсутствием на сегодняшний день стандартов определения АН и референсных значений. Присутствие рецепторов АН во многих типах клеток и тканях позволяет предполагать значимую роль АН в жизненно важных процессах, как на уровне клетки, так и всего организма, посредством тканеспецифичных сигнальных путей. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показаны кардиопротективные эффекты АН, преимущественно его высокомолекулярной формы. Дальнейшие исследования механизмов регуляции, посттрансляционной модификации, физиологической и патофизиологической роли изоформ АН как на локальном, так и системном уровне позволят определить новые фармакологические подходы к коррекции ССЗ.

Конфликт интересов

Ю.А. Дылева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Е. Горбатовская заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Долматова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Нишонов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Фанаскова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 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».

Информация об авторах

Дылева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6890-3287

Горбатовская Евгения Евгеньевна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; старший преподаватель кафедры медицинской биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0500-2449

Долматова Софья Евгеньевна, лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ассистент кафедры медицинской биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-2997-4497

Author Information Form

Dyleva Julia A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6890-3287

Gorbatovskaya Evgeniya E., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Senior Lecturer of Department of Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0500-2449

Dolmatova Sofia E., laboratory research assistant at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; assistant of Department of Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-2997-4497

Нишонов Аслидин Бахтиьёрович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1, лаборант-исследователь 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** 0000-0002-9732-8218

Фанаскова Елена Викторовна, кандидат медицинских наук заведующая кабинетом трансфузионной терапии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2705-3252

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заведующая кафедрой медицинской биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Nishonov Aslidin B., PhD, Cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery No., Laboratory Assistant at the Laboratory of 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** 0000-0002-9732-8218

Fanaskova Elena V., PhD, Head of the Transfusion Therapy Office, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2705-3252

Gruzdeva Olga V., PhD, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

NAB – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FEV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. Diabetes Metab. 2008;34(1):12–8. doi: 10.1016/j.diabet.2007.08.002

2. Pandey G.K., Vadivel S., Raghavan S., Mohan V., Balasubramanyam M., Gokulakrishnan K. High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes. Atherosclerosis. 2019; 288:67-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.011

3. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N., Bragazzi N. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. Nutrients. 2021; 13:1180. doi: 10.3390/nu13041180

4. Давыдова В., Никифоров В. С., Халимов Ю.Ш. Роль адипокинов и толщины эпикардиальной жировой ткани в прогнозировании исходов острого коронарного синдрома. Терапия. 2023; 4: 38-46. doi:10.18565/therapy.2023.4.38-46

5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004;291(14):1730–1737. doi: 10.1001/jama.291.14.1730

6. Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A., Matteo C., Dallegri F., Montecucco F., Carbone F. The Role of

Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. Curr. Atheroscler. Rep. 2017; 19:10. doi: 10.1007/s11883-017-0657-y

7. Au Yeung S.L., Schooling C.M. Adiponectin and coronary artery disease risk: a bi-directional Mendelian randomization study. Int J Cardiol. 2018; 268:222-226. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.132

8. Zhang Y. Q., Zhang Y. W., Dai J. L., Li C., Wang W. Q., Zhang H. F., Lau W. B., Wang X. M., Liu X. G. & Li R. Serum CTRP9 and high-molecular weight adiponectin are associated with ischemic stroke. BMC Neurol. 2022;22(1):429. doi: 10.1186/s12883-022-02967-w

9. Kalisz M., Baranowska B., Wolinska-witort E., Maczewski M., Mackiewicz U., Tulacz D., Gora M., Martynska L., Bik W. Total and high molecular weight adiponectin levels in the rat model of post-myocardial heart failure. J Physiol Pharmacol. 2015;66(5):673-680.

10. Pischon T., Hu F.B., Girman C.J., Rifai N., Manson J.E., Rexrode K.M., Rimm E.B. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. Atherosclerosis. 2011; 219(1): 322–329. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.011

11. Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Belik E.V., Sinitsky M.Y., Stasev A.N., Kokov A.N., Brel N.K., Krivkina E.O., Bychkova E.E., Tarasov R.S., et al. Relationship between Epicardial and Coronary Adipose Tissue and the Expression of Adiponectin, Leptin, and Interleukin 6 in Patients with Coronary Artery Disease. J. Pers. Med. 2022;12: 129. doi:10.3390/jpm12020129

12. Sinitsky, M.Y.; Dyleva, Y.A.; Uchasova, E.G.; Belik, E.V.; Yuzhalin, A.E.; Gruzdeva, O.V.; Matveeva, V.G.; Ponasenko, A.V. Adipokine gene expression in adipocytes isolated from different fat depots of coronary artery disease patients. Arch. Physiol. Biochem. 2019;128(1):261-269. doi: 10.1080/13813455.2019.1674338

13. Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., Klein R.L, Garvey W.T. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. Diabetes. 2006;55:249-259. doi:10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105

14. Ma Y., Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. Gene Ther. 2013;20(8):846-852. doi:10.1038/gt.2013.8

15. Liu Y., Palanivel R., Rai E., Park M., Gabor T.V., Scheid M.P., Xu A., Sweeney G. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. Diabetes. 2015;64(1):36-48. doi: 10.2337/db14-0267

16. von Eynatten M., Humpert P.M., Bluemm A., Lepper P.M., Hamann A., Allolio B., Nawroth P.P., Bierhaus A., Dugi K.A. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. Atherosclerosis. 2008;199(1):123-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.002

17. Sahasrabuddhe A.V., Pitale S.U., Sivanesan S.D., Deshpande P.K., Deshpande S.P., Daiwile A. Pathogenic gene expression of epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. Indian J Med Res. 2020;151(6):554–561. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1374_18

18. Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. Cardiovasc Diabetol. 2011; 10:2. doi: 10.1186/1475-2840-10-10-2

19. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. BMC Cardiovascular Disorders. 2020; 20:474. doi: 10.1186/s12872-020-01723-7

20. Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е.В., Акбашева О. Е., Бородкина Д.А., Синицкий М. Ю., Наумов Д. Ю., Бычкова Е. Е., Фанаскова Е. В., Паличева Е. И.., Кузьмина А. А., Барбараш О.Л. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вестник РАМН. 2021;76(2):159–168. doi: 10.15690/vramn1388

21. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S., Walsh K., Kumada M., Abe Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Circ Res. 2004; 94: e27-e31. doi: 10.1161/01.RES.0000119921.86460.37

22. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE−/− mice: Roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. Mol. Med. Rep. 2015; 11:1715–1721. doi: 10.3892/mmr.2014.2947

23. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., Kobayashi M., Takazawa T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kawamoto S., Kubota N., Kubota T., et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat. Med. 2007; 13:332–339. doi: 10.1038/nm1557

24. Holland W.L., Xia J.Y., Johnson J.A., Sun K., Pearson M.J., Sharma A.X., Quittner-Strom E., Tippetts T.S., Gordillo R., Scherer P.E. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. Mol. Metab. 2017; 6:267–275. doi: 10.1016/j.molmet.2017.01.002

25. Груздева О. В., Акбашева О. Е., Дылева Ю. А., Антонова Л. В., МатвееваВ. Г.., Учасова Е. Г., Фанаскова Е. В., Каретникова В. Н., Иванов С. В., Барбараш О.Л. Профили адипокинов и цитокинов эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 163:608–611

26. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest. 2007; 117:2621-2637. doi: 10.1172/JCI31021

REFERENCES

1. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. Diabetes Metab. 2008;34(1):12–8. doi: 10.1016/j.diabet.2007.08.002

2. Pandey G.K., Vadivel S., Raghavan S., Mohan V., Balasubramanyam M., Gokulakrishnan K. High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes. Atherosclerosis. 2019; 288:67-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.011

3. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N., Bragazzi N. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. Nutrients. 2021; 13:1180. doi: 10.3390/nu13041180

4. Davydova V., Nikiforov V., Khalimov Yu. Sh. The role of adipokines and epicardial adipose tissue thickness in predicting outcomes of acute coronary syndrome. Therapy. 2023; 4: 38-46. doi:10.18565/therapy.2023.4.38-46 (In Russian)

5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004;291(14):1730–1737. doi: 10.1001/jama.291.14.1730

6. Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A., Matteo C., Dallegri F., Montecucco F., Carbone F. The Role of

Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. Curr. Atheroscler. Rep. 2017; 19:10. doi: 10.1007/s11883-017-0657-y

7. Au Yeung S.L., Schooling C.M. Adiponectin and coronary artery disease risk: a bi-directional Mendelian randomization study. Int J Cardiol. 2018; 268:222-226. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.132

8. Zhang Y. Q., Zhang Y. W., Dai J. L., Li C., Wang W. Q., Zhang H. F., Lau W. B., Wang X. M., Liu X. G. & Li R. Serum CTRP9 and high-molecular weight adiponectin are associated with ischemic stroke. BMC Neurol. 2022;22(1):429. doi: 10.1186/s12883-022-02967-w

9. Kalisz M., Baranowska B., Wolinska-witort E., Maczewski M., Mackiewicz U., Tulacz D., Gora M., Martynska L., Bik W. Total and high molecular weight adiponectin levels in the rat model of post-myocardial heart failure. J Physiol Pharmacol. 2015;66(5):673-680.

10. Pischon T., Hu F.B., Girman C.J., Rifai N., Manson J.E., Rexrode K.M., Rimm E.B. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. Atherosclerosis. 2011; 219(1): 322–329. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.011

11. Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Belik E.V., Sinitsky M.Y., Stasev A.N., Kokov A.N., Brel N.K., Krivkina E.O., Bychkova E.E., Tarasov R.S., et al. Relationship between Epicardial and Coronary Adipose Tissue and the Expression of Adiponectin, Leptin, and Interleukin 6 in Patients with Coronary Artery Disease. J. Pers. Med. 2022;12: 129. doi:10.3390/jpm12020129

12. Sinitsky, M.Y.; Dyleva, Y.A.; Uchasova, E.G.; Belik, E.V.; Yuzhalin, A.E.; Gruzdeva, O.V.; Matveeva, V.G.; Ponasenko, A.V. Adipokine gene expression in adipocytes isolated from different fat depots of coronary artery disease patients. Arch. Physiol. Biochem. 2019;128(1):261-269. doi: 10.1080/13813455.2019.1674338

13. Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., Klein R.L, Garvey W.T. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. Diabetes. 2006;55:249-259. doi:10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105

14. Ma Y., Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. Gene Ther. 2013;20(8):846-852. doi:10.1038/gt.2013.8

15. Liu Y., Palanivel R., Rai E., Park M., Gabor T.V., Scheid M.P., Xu A., Sweeney G. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. Diabetes. 2015;64(1):36-48. doi: 10.2337/db14-0267

16. von Eynatten M., Humpert P.M., Bluemm A., Lepper P.M., Hamann A., Allolio B., Nawroth P.P., Bierhaus A., Dugi K.A. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. Atherosclerosis. 2008;199(1):123-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.002

17. Sahasrabuddhe A.V., Pitale S.U., Sivanesan S.D., Deshpande P.K., Deshpande S.P., Daiwile A. Pathogenic gene expression of epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. Indian J Med Res. 2020;151(6):554–561. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1374_18

18. Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. Cardiovasc Diabetol. 2011; 10:2. doi: 10.1186/1475-2840-10-10-2

19. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. BMC Cardiovascular Disorders. 2020; 20:474. doi: 10.1186/s12872-020-01723-7

20. Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Sinitsky M.Yu., Naumov D.Yu., Bychkova E.E., Fanaskova E.V., Palicheva E.I., Kuzmina A.A., Barbarash O.L. Expression of adipocytokines in cardiac fat depots depending on the degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Vestnik RAMS.2021;76(2):159–168. doi: 10.15690/vramn1388 (In Russian)

21. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S., Walsh K., Kumada M., Abe Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Circ Res. 2004; 94: e27-e31. doi: 10.1161/01.RES.0000119921.86460.37

22. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE−/− mice: Roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. Mol. Med. Rep. 2015; 11:1715–1721. doi: 10.3892/mmr.2014.2947

23. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., Kobayashi M., Takazawa T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kawamoto S., Kubota N., Kubota T., et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat. Med. 2007; 13:332–339. doi: 10.1038/nm1557

24. Holland W.L., Xia J.Y., Johnson J.A., Sun K., Pearson M.J., Sharma A.X., Quittner-Strom E., Tippetts T.S., Gordillo R., Scherer P.E. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. Mol. Metab. 2017; 6:267–275. doi: 10.1016/j.molmet.2017.01.002

25. Gruzdeva O. V., Akbasheva O. E., Dyleva Yu. A., Antonova L. V., Matveeva V. G., Uchasova E. G., Fanaskova E. V., Karetnikova V. N., Ivanov S. V., Barbarash O. L. Profiles of adipokines and cytokines of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017; 163:608–611. (In Russian)

26. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest. 2007; 117:2621-2637. doi: 10.1172/JCI31021

Для цитирования: *Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Долматова С.Е., Нишонов А.Б., Фанаскова Е.В., Груздева О.В. Экспрессия адипонектина и его рецепторов в жировой ткани эпикардиальной и перикоронарной локализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 68-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-68-79*

To cite: *Dyleva Yu.A., Gorbatovskaya E.E., Dolmatova S.E., Nishonov A.B., Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V. Expression of adiponectin and its receptors in adipose tissue of epicardial and pericoronary localization of patients with cardiovascular diseases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 68-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-68-79*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-80-104

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ПЕРВИЧНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОРОНАРНОЙ И ВНУТРЕННЕЙ ГРУДНОЙ АРТЕРИИ ЧЕЛОВЕКА

В.Е. Маркова[1], Д.К. Шишкова[1], А.Д. Степанов[1], А.В. Фролов[1], Ю.О. Юрьева[1], А.И. Лазебная[1], Е.А. Репкин[2], М.Р. Кабилов[3], А.Е. Тупикин[3], 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 образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Дисфункциональные эндотелиальные клетки характеризуются сниженной экспрессией генов маркеров эндотелиального фенотипа, компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса.

• Эндотелиальные клетки коронарной и внутренней грудной артерии характеризуются различным профилем экспрессии маркеров эндотелиального фенотипа, компонентов базальной мембраны и белков сигнальных путей ангиогенеза.

• Молекулярный профиль эндотелиальных клеток внутренней грудной артерии более схож с таковым у интактных эндотелиальных клеток по качественному и количественному составу компонентов базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса.

Цель	Провести сравнительный анализ профиля генной и белковой экспрессии в первичных эндотелиальных клетках атерочувствительной коронарной артерии (ЭК-КА) и атерорезистентной внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА), в том числе при их дисфункции.
Материалы и методы	В работе были применены полнотранскриптомное секвенирование и ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией. При биоинформатическом анализе данных полнотранскриптомного секвенирования оценивали кратность изменения экспрессии и количество транскриптов генов интереса на миллион прочтений. Анализ данных хромато-масс-спектрометрического анализа проводили при помощи ранжирования 2 986 детектированных молекул по уровню их экспрессии (определяемой по площадям хроматографических пиков) относительно друг друга.
Результаты	Дисфункциональные ЭК отличались выраженным снижением экспрессии ряда генов маркеров эндотелиального фенотипа, компонентов базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, а также преимущественным снижением экспрессии генов сигнальных путей ангиогенеза. Дисфункция ЭК также приводила к повышению экспрессии генов сигнальных путей окислительного и эндоплазматического стресса. В сравнении с ЭК-ВГА ЭК-КА характеризовались повышенной экспрессией белков сигнальных путей ангиогенеза, в том числе эфриновых рецепторов (EPHB2 и EPHB4), а также обеих субъединиц эндотелиального интегрина αvβ3 (ITGAV и ITGB3). ЭК-ВГА отличались повышенной экспрессией транскрипционных факторов эндотелиальной дифференцировки (ERG и FLI1), ангиопоэтинов (ANGPT2 и ANGPTL2), их рецепторов (PTPRB и TEK) и ко-рецепторов к VEGF (NRP1 и NRP2), а также более высокой экспрессией компонентов базальной мембраны и внеклеточного матрикса, гиперэкспрессированных в интактных ЭК (ламинина, коллагена IV типа, фактора фон Виллебранда, ангиопоэтиноподобного белка, бигликана, мультимерина-1 и катепсина С).

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	Дисфункциональные ЭК характеризуются сниженной активностью синтеза компонентов базальной мембраны и внеклеточного матрикса. ЭК-КА и ЭК-ВГА имеют выраженные различия в экспрессии маркеров эндотелиального фенотипа, белков базальной мембраны, внеклеточного матрикса и сигнальных путей ангиогенеза.

Ключевые слова	Эндотелиальные клетки • Коронарная артерия • Внутренняя грудная артерия • Дисфункция эндотелия • Маркеры эндотелиального фенотипа • Базальная мембрана • Внеклеточный матрикс

Поступила в редакцию: *12.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.09.2025;* ***принята к печати:*** *14.10.2025*

MOLECULAR MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PRIMARY HUMAN CORONARY ARTERY AND INTERNAL THORACIC ARTERY ENDOTHELIAL CELLS

V.E. Markova[1], D.K. Shishkova[1], A.D. Stepanov[1], A.V. Frolov[1], Yu.O. Yurieva[1], A.I. Lazebnaya[1], E.A. Repkin[2], M.R. Kabilov[3], A.E. Tupikin[3], A.G. Kutikhin[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Saint Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034; [3] Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8, Akademika Lavrentieva Avenue, Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• Endothelial cell dysfunction is accompanied by reduced expression of genes encoding endothelial phenotype markers, basement membrane proteins, and extracellular matrix components.

• Primary human coronary artery and internal thoracic artery endothelial cells have distinct molecular profile of endothelial phenotype markers, basement membrane components, and angiogenic proteins.

• In comparison with primary human coronary artery endothelial cells, profile of basement membrane and extracellular matrix components of human internal thoracic artery endothelial cells is more similar to intact endothelial cells.

Aim	To compare the gene and protein expression profile in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) in physiological and dysfunctional states.
Methods	To perform an unbiased and high-throughput analysis, we applied RNA sequencing and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Fold change and transcripts per million were used as metrics to evaluate RNA sequencing results. Mass spectrometry data were assessed by ranking the expression of 2,986 detected molecules after measuring areas of respective chromatographic peaks.
Results	Dysfunctional ECs showed decreased expression of the genes encoding endothelial phenotype markers, basement membrane components, extracellular matrix proteins, and angiogenic molecules, concurrently having higher expression of the genes encoding oxidative and endoplasmic reticulum stress proteins. In comparison to HITAEC, HCAEC had higher expression of angiogenic proteins (including B-type ephrin receptors EPHB2 and EPHB4) and both subunits of endothelial integrin αvβ3 (ITGAV and ITGB3). In turn, HITAEC had higher expression of endothelial transcription factors ERG and FLI1, angiopoietins (ANGPT2 and ANGPTL2) and their receptors (PTPRB and TEK), VEGF co-receptors (NRP1 и NRP2), and also higher expression of basement membrane and extracellular matrix components which have been overexpressed in the intact ECs (such as laminin, type IV collagen, von Willebrand factor, angiopoietin-related protein 2, biglycan, nultimerin 1, cathepsin C, and ADAMTS4).

Conclusion	Dysfunctional ECs have lower expression of basement membrane and extracellular matrix components. HCAEC and HITAEC have significant differences in the molecular profile of endothelial phenotype markers, basement membrane proteins, extracellular matrix components, and angiogenic proteins.

Keywords	Endothelial cells • Coronary artery • Internal thoracic artery • Endothelial dysfunction • Endothelial phenotype markers • Basement membrane • Extracellular matrix

Received: *12.09.2025;* ***received in revised form:*** *22.09.2025;* ***accepted:*** *14.10.2025*

Список сокращений

ВГА – внутренняя грудная артерия
КА – коронарная артерия
ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Поддержание структурной целостности эндотелиального монослоя и гомеостаза эндотелиальных клеток (ЭК) является одним из обязательных условий для поддержания гомеостаза системы кровообращения [1]. Патологическое повышение эндотелиальной проницаемости, обусловленное нарушением формирования межклеточных контактов, истончением и разрывами базальной мембраны, способствует отложению положительно заряженных атерогенных липопротеинов в интиме артерий вследствие отрицательного заряда протеогликанов субэндотелиального внеклеточного матрикса [2]. Провоспалительная активация эндотелия, вызываемая системными метаболическими нарушениями и наблюдаемая у мультиморбидных пациентов, сопровождается повышением выделения провоспалительных хемокинов и увеличением экспрессии индуцибельных рецепторов клеточной адгезии, что способствует направленной трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в сосудистую стенку [3]. Помимо провоспалительных эффектов, связывание коронавируса SARS-CoV-2 с эндотелиальным рецептором ACE2 также индуцирует выделение нерасщепленных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда [4], провоцирующих развитие тромбоза сосудов микроциркуляторного [5–7], венозного [8, 9] и артериального [10] русла. Дисфункция эндотелия, как правило, сопровождается нарушениями эндотелий-зависимой вазодилатации вследствие снижения выделения вазодилататоров (в частности, монооксида азота) и повышения синтеза вазоконстрикторов (к примеру, эндотелина-1) [11]. В зависимости от пускового фактора и коморбидного фона развитие дисфункции эндотелия может характеризоваться различной выраженностью провоспалительных, протромботических или вазоспастических/вазодилатационных нарушений с преобладанием того или иного патогенетического звена [12].

Молекулярные особенности поддержания эндотелиального гомеостаза и развития дисфункции эндотелия в артериях, артериолах, венах, венулах и капиллярах существенно варьируют [13–15], что может иметь патофизиологическое и клиническое значение. Примером значимости гетерогенности ЭК в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии является распространенность атеросклероза коронарных артерий (КА), являющегося причиной ишемической болезни сердца, и устойчивость к атеросклерозу внутренних грудных артерий (ВГА), применяемых в качестве кондуитов для коронарного шунтирования с целью хирургического лечения вышеуказанной патологии [16]. Считается, что атерорезистентность ВГА обусловлена комплексом факторов, включающих ламинарное течение кровотока, повышенный синтез монооксида азота ЭК-ВГА, устойчивость сосудистых гладкомышечных клеток к провоспалительной активации, относительно низкое исходное содержание коллагена в сосудистой стенке и низкую активность коллагеногенеза [17]. Идентичность молярной концентрации атерогенных липопротеинов в циркулирующей в артериях крови в сочетании с атерочувствительностью КА и атерорезистентностью ВГА позволяет предположить, что именно низкая проницаемость эндотелиального монослоя может играть центральную роль в объяснении феномена устойчивости ВГА к атерогенезу. Кроме того, определенную роль в этом может играть качественный и количественный состав внеклеточного матрикса и субэндотелиального внеклеточного матрикса, поскольку различные его компоненты имеют различную способность к связыванию атерогенных липопротеинов (в том числе за счет различного содержания отрицательно заряженных аминокислот). Учитывая этиологическую значимость патологического повышения проницаемости эндотелия для развития атеросклероза, представляется важным дальнейшее изучение молекулярного профиля ЭК-КА и ЭК-ВГА в норме и при патологии.

Клиническое применение знаний об этиологии и патогенезе дисфункции эндотелия подразумевает расшифровку биохимических изменений молекулярного профиля ЭК с последующей идентификацией чувствительных и специфичных маркеров внутри отдельных классов молекул. Для достиже-

ния данной цели необходимо использовать высокопроизводительные методы исследования, к которым в том числе относятся полнотранскриптомное секвенирование и ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией, позволяющие независимо анализировать качественный и количественный состав транскриптов и белков соответственно. С **целью** выявления изменений экспрессии патофизиологически важных для дисфункции эндотелия молекул (маркеров эндотелиального фенотипа, компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, ангиогенных молекул, белков сигнальных путей активации и агрегации тромбоцитов и свертывания крови, белков окислительного и эндоплазматического стресса) и сравнительного анализа их экспрессии в ЭК-КА и ЭК-ВГА в данной работе было проведено транскриптомное и протеомное профилирование после *in vitro* моделирования дисфункции эндотелия и лизиса указанных клеточных культур.

Материалы и методы

Культивирование ЭК-КА и ЭК-ВГА

Первичные культуры ЭК-КА (300K-05a, Cell Applications) и ЭК-ВГА (308K-05a, Cell Applications) культивировались во флаконах T-75 (708003, Wuxi NEST Biotechnology Co., Ltd.) в соответствии с инструкциями производителя в среде EndoBoost (EB1, AppScience Products) до достижения конфлюэнтности. После этого ЭК-КА и ЭК-ВГА были рассеяны в 6-луночные планшеты (703001, Wuxi NEST Biotechnology Co., Ltd.) с использованием 0,25% раствора трипсина-ЭДТА (П043п, ПанЭко) и 10% фетальной бычьей сыворотки (1.1.6.1, Биолот) для ингибирования трипсина. Культивирование ЭК-КА и ЭК-ВГА в 6-луночных планшетах также осуществлялось в среде EndoBoost (EB1, AppScience Products) до достижения конфлюэнтности (≈ 0,5 × 10^6 клеток на лунку). Непосредственно перед проведением экспериментов ЭК дважды промывали теплым (≈ 37 °C) раствором фосфатно-солевого буфера по Дульбекко без кальция и магния с pH = 7,4 (ФСБД, 1.2.4.7, Биолот) среду EndoBoost заменяли на бессывороточную среду EndoLife (EL1, AppScience Products). Культивирование ЭК-КА и ЭК-ВГА осуществляли в параллели.

Моделирование дисфункции эндотелия

Для моделирования дисфункции эндотелия с целью последующего анализа генной или белковой экспрессии конфлюэнтные (≈ 0,5 × 10^6 клеток на лунку 6-луночного планшета) культуры ЭК-КА и ЭК-ВГА в бессывороточной питательной среде EndoLife (EL1, AppScience Products) инкубировали со 100 мкл первичных или вторичных кальципротеиновых частиц в дозе 0,6 × 10^5 частиц на 1 мл (25 мкг кальция на 1 мл) либо контрольного фосфатно-солевого буфера по Дульбекко в течение 24 часов (n = 4 лунки на экспериментальную группу, n = 12 для ЭК-КА и для ЭК-ВГА, всего n = 24). Синтез кальципротеиновых частиц осуществляли в соответствии с ранее опубликованным протоколом [18, 23].

Полнотранскриптомное секвенирование (RNA-seq)

После инкубации с кальципротеиновыми частицами ЭК-КА лизировали тризолом (15596018, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific) с последующим выделением РНК при помощи набора Purelink RNA Micro Scale Kit (12183016, Invitrogen) с сопутствующей обработкой ДНКазой (DNASE70, Sigma-Aldrich). Контроль качества РНК осуществляли с помощью набора RNA 6000 Pico Kit (5067–1513, Agilent) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent) по индексу целостности РНК (RNA integrity number, RIN). Оценку количества выделенной РНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific) и флюориметре Qubit 4 (Invitrogen). Для 1 мкг выделенной РНК проводили деплецию рРНК посредством набора RiboCop rRNA Depletion Kit V1.2 (037.96, Lexogen) с дальнейшим конструированием ДНК-библиотек при помощи набора SENSE Total RNA-Seq Library Prep Kit (042.96, Lexogen). Для каждого образца РНК использовали определенный баркод. Качество полученных ДНК-библиотек анализировали с помощью набора High Sensitivity DNA Kit (5067-4626, Agilent) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent). Концентрацию ДНК-библиотек определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с детекцией результата в реальном времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad). Далее ДНК-библиотеки смешивали эквимолярно и секвенировались на платформе HiSeq 2000 (Illumina) с длиной парно-концевых прочтений 2 × 125 нуклеотидов. Полученные прочтения фильтровали по качеству (QV > 20), длине (> 20) и удаляли адаптерные последовательности с помощью программы TrimGalore v.0.4.4 (Babraham Bioinformatics). После фильтрации среднее количество прочтений превышало 10 млн. Картирование прочтений на геном человека (hg38) с аннотацией Ensembl (v.38.93) проводилось с использованием программы CLC GW 11.0 (Qiagen) со следующими параметрами: Similarity fraction = 0,8, Length fraction = 0,8, Mismatch cost = 2, Insertion cost = 3, Deletion cost = 3.

Статистический анализ и визуализацию транскриптомных данных проводили в программной среде R (версия 4.3.2). Логарифмирование по основанию 2 и анализ дифференциальной экспрессии генов выполняли при помощи пакета “limma” (версия 3.60.6). Биоинформатический анализ проводили с использованием кратности изменения экспрессии (fold change) и количества транскриптов

генов интереса на миллион прочтений (transcripts per million, TPM). Общее количество идентифицированных генов составило 18310. Анализ биоинформатических категорий был проведен с использованием баз данных Gene Ontology и Reactome, а также поискового инструмента DAVID (https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp).

Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография, совмещенная с тандемной масс-спектрометрией (УФЭЖХ-МС/МС)

После 24-часовой инкубации с кальципротеиновыми частицами ЭК-КА и ЭК-ВГА лизировали RIPA-буфером (89901, Thermo Fisher Scientific) с коктейлем ингибиторов протеаз и фосфатаз (78444, Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Для очистки от компонентов RIPA-буфера проводили осаждение белка. Пробы инкубировали в течение часа при –20 °C в 4 объёмах ацетона (650501, Sigma-Aldrich), после чего центрифугировали при 13 000 × g в течение 15 минут при 4 °C (Microfuge 20R, Beckman Coulter). Осадок ресуспендировали в 250 мкл ледяного ацетона и инкубировали в течение 15 минут при –20 °C. Далее проводили повторное центрифугирование (13 000 × g в течение 15 минут при 4 °C) с последующим удалением надосадка. Для полного удаления ацетона пробирки сушили на воздухе в течение 5–10 минут. Осажденный белок ресуспендировали в мочевине (8 моль/л, U5128, Sigma-Aldrich), разведенной в бикарбонате аммония (50 ммоль/л, 09830, Sigma-Aldrich), и инкубировали в течение 20 минут на льду, после чего образцы подвергали ультразвуковой обработке в ледяной ванне в течение 15 минут и инкубировали еще 10 минут на льду при периодическом перемешивании.

Для исследований образцы выравнивали по общему количеству белка. Измерение концентрации белка проводили набором QuDye Protein Quantification Kit (25102, Lumiprobe) на флюориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific) согласно протоколу производителя. Образцы белка (15 мкг) инкубировали с дитиотреитолом (5 ммоль/л, D0632, Sigma-Aldrich) в течение 1 часа при 37 °C с последующей инкубацией в 2-йодацетамиде (15 ммоль/л) в течение 30 минут при комнатной температуре без доступа света (I1149, Sigma-Aldrich). Далее образцы разводили в 7 объемах бикарбоната аммония (50 ммоль/л), добавляли 300 нг трипсина (соотношение трипсина к белку 1:50, VA9000, Promega) и инкубировали в течение 16 часов при 37 °C. Затем пептиды замораживали при −80 °C на 1 час и обессоливали при помощи хроматографических наконечников (Tips-RPS-M.T2.200.96, Affinisep) в соответствии с инструкцией производителя, используя метанол (1880092500, Sigma-Aldrich), ацетонитрил (1000291000, Sigma-Aldrich) и муравьиную кислоту в концентрации 0,1% (33015, Sigma-Aldrich). Обессоленные пептиды высушивали при помощи вакуумного центрифужного концентратора (HyperVAC-LITE, Gyrozen Co., Ltd.) в течение 3 часов и растворяли в 20 мкл муравьиной кислоты в концентрации 0,1% (1000291000, Sigma-Aldrich) для последующего протеомного анализа. Растворенные пептиды далее анализировали при помощи безметочного (label-free) протеомного профилирования, выполняемого посредством ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии, совмещенной с тандемной масс-спектрометрией с ионной подвижностью (≈ 500 нг пептидов на каждый образец).

Хроматографическое разделение проводили на нанопоточном хроматографе nanoElute (Bruker) с трэп-колонкой Trap Cartrige 5 мм (Thermo Fisher Scientific) и хроматографической колонкой Bruker Fifteen (C18 ReproSil AQ, 150 × 0,75 мм, 1,9 мкм, 120A; Bruker) в градиенте вода/ацетонитрил в присутствии 0,1% муравьиной кислоты при температуре 50 °C со скоростью потока 500 нл/мин (фаза А – вода с 0,1% муравьиной кислотой, фаза В – ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой. В качестве хроматографического детектора использовали электроспрейный орбитрап-времяпролетный масс-спектрометр высокого разрешения с ячейкой измерения ионной подвижности timsTOF Pro (Bruker Daltonics). Масс-спектрометр использовали в PASEF-режиме положительной полярности (parallel accumulation serial fragmentation) дата-зависимой тандемной масс-спектрометрии (data-dependent acquisition) со временем PASEF-цикла 0,5 секунды. Молекулы с ионной подвижностью от 0,85 до 1,30 1/K0 аккумулировали в ячейке измерения ионной подвижности (trapped ion mobility spectrometry, tims), после чего поочередно передавали в квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр, синхронизованный с ячейкой измерения ионной подвижности, где проходила фрагментация наиболее обильных ионов в режиме автоматической тандемной масс-спектрометрии (MS/MS). Для фрагментации использовали ионы не менее чем с двумя зарядами в диапазоне m/z от 100 до 1 700.

Масс-спектрометрические данные обрабатывали с использованием программного обеспечения PEAKS Studio Xpro (Bioinformatics Solutions). Идентификацию и количественный анализ белков проводили по базе данных SwissProt (Uniprot), отфильтрованной по белкам человека. Для идентификации использовали спектры с качеством сборки *de novo* (de novo score) не менее 50%. Достоверными считали идентификации белков и пептидов с FDR < 1%, расчёт FDR проводили при помощи поиска по обратной базе данных (decoy). Затем из анализа были исключены белки, имеющие менее 2 уникальных пептидов. После получения информации о ко-

личестве спектров, по которым была осуществлена идентификация обнаруженных белков в разных образцах (spectral count), проводили анализ полученных данных. Статистический анализ и визуализацию масс-спектрометрических данных проводили в программной среде R. В качестве метрики для анализа содержания белков в R была использована площади хроматографических пиков, по которым была осуществлена идентификация обнаруженных белков в различных образцах. Для обеспечения надлежащего качества данных были использованы исключительно белки, определенные не менее чем в 70% образцов. Отсутствующие данные (missing data) заполняли с использованием метода k-ближайших соседей при помощи пакета “impute” (версия 1.78.0). После анализа совокупности белковых молекул, представленных в лизате контрольных и дисфункциональных ЭК, а также в лизате ЭК-КА и ЭК-ВГА, для анализа было выбрано 2 986 белков, экспрессированных не менее чем в 90% образцов. Анализ биоинформатических категорий был проведен с использованием баз данных Gene Ontology и Reactome, а также поискового инструмента DAVID (https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp).

Результаты

Для определения характерного для провоспалительной активации эндотелия молекулярного профиля в контрольных и дисфункциональных ЭК в первую очередь была установлена метрика уровня экспрессии при полнотранскриптомном секвенировании – среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе (transcripts per million, TPM), а также порог условной значимости изменений генной экспрессии (в ≥ 1,5 раза, то есть с кратностью изменения экспрессии ≥ 1,5 или ≤ 0,67). В первую очередь нами был проведен анализ экспрессии генов 45 описанных в литературе маркеров эндотелиального фенотипа. Все классические маркеры эндотелиального фенотипа (*VWF, PECAM1, CDH5, MCAM, ENG*) обладали высоким уровнем экспрессии (TPM_{Ctrl} > 1 000); более того, почти все гены маркеров эндотелиального фенотипа имели достаточно высокий уровень экспрессии (TPM_{Ctrl} > 100), за исключением нескольких (*EPHB2, ITGA3, TEK, ITGA2, ITGB5, NRP2, ANGPTL2, F11R, ANGPT2*, табл. 1). Примечательно, что высокий уровень экспрессии (TPM_{Ctrl} > 150) имели даже транскрипционные факторы эндотелиальной дифференцировки (*ERG* и *FLI1*, табл. 1). Контрольные ЭК характеризовались высокой (TPM_{Ctrl} ≥ 1000) экспрессией генов *VWF* (кодирующего фактор фон Виллебранда), *PECAM1* (кодирующего CD31), *ITGA5* (кодирующего альфа-субъединицу 5 интегринов), *CDH5* (кодирующего VE-кадгерин), *MCAM* (кодирующего CD146) и *ENG* (кодирующего эндоглин, CD105).

Таблица 1. Ранжирование экспрессии генов маркеров эндотелиального фенотипа (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в контрольных и дисфункциональных ЭК относительно друг друга при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 1. Expression of the genes encoding the endothelial phenotype markers (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Transcripts per million ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs
VWF	3 825,92	*PECAM1*	1 643,26
PECAM1	2 621,60	*VWF*	1 516,57
ITGA5	2 089,70	*MCAM*	1 401,50
CDH5	1 912,78	*CAVIN1*	1 156,86
MCAM	1 407,90	*CDH5*	1 137,63
ENG	1 258,98	*ESM1*	935,31
CAVIN1	874,44	*ITGA5*	645,41
ICAM2	763,28	*ECE1*	623,34
PROCR	577,98	*ITGB1*	500,75
ECE1	547,47	*KDR*	482,19
CAVIN2	540,88	*PODXL*	477,31
CAVIN3	524,32	*EDF1*	470,91
ESM1	495,80	*GJA1*	416,43
BSG	494,82	*CLEC14A*	400,85
ESAM	494,05	*ITGAV*	344,05
TIE1	475,24	*BSG*	328,62
PODXL	431,59	*ICAM2*	327,15
KDR	405,26	*TIE1*	319,75
CLEC14A	397,60	*ENG*	314,89
ITGB1	299,02	*ICAM1*	294,84
GJA1	267,57	*PROCR*	285,68
BMX	225,34	*CAVIN2*	248,47
ERG	212,18	*ESAM*	243,70
EDF1	185,37	*CLDN5*	190,01
FLI1	149,74	*BMX*	188,05
EPHB4	148,12	*F11R*	179,62
ITGAV	147,16	*ITGA2*	144,85
ICAM1	136,15	*ERG*	127,26
STAB1	135,63	*CAVIN3*	121,96
CLDN5	132,32	*STAB1*	109,56
ITGB3	123,39	*EPHB4*	90,51
NOTCH1	123,08	*PTPRB*	87,51
NOS3	114,90	*TEK*	86,09
TJP1	112,28	*ANGPT2*	79,66
PTPRB	111,96	*NRP1*	76,92
NRP1	108,38	*TJP1*	75,98
ANGPT2	97,83	*ITGB3*	72,18
F11R	91,23	*FLI1*	65,37
ANGPTL2	77,85	*ITGA3*	65,35
NRP2	75,24	*ITGB5*	65,23
ITGB5	74,12	*NOTCH1*	47,19
ITGA2	68,36	*NRP2*	46,89
TEK	61,99	*ANGPTL2*	36,74
ITGA3	60,56	*NOS3*	28,62
EPHB2	57,85	*EPHB2*	17,47

Примечание: *Здесь и далее в табл. 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17, 18: ЭК – эндотелиальные клетки.*
Note: *Here and further in the table. 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17, 18: ECs – endothelial cells.*

В дисфункциональных ЭК аналогичные значения экспрессии наблюдались в генах *PECAM1, VWF, MCAM, CAVIN1* (кодирующего белок кавеол кавин-1) и *CDH5* (табл. 1). Таким образом, провоспалительная активация эндотелия сопровождалась изменением экспрессии маркеров эндотелиального фенотипа друг относительно друга, при этом особенно сильно снижались значения экспрессии генов, кодирующих белки межклеточных контактов – *ITGA5* и *CDH5* (табл. 1).

Расчет кратности изменения экспрессии при сравнительном анализе экспрессии генов маркеров эндотелиального фенотипа показал более чем 2-кратное повышение экспрессии 8 из 45 генов, включая ген *EDF1* (кодирующего одноименный эндотелий-специфичный коактиватор транскрипции), *ITGAV* (кодирующего альфа-субъединицу V интегринов), *ICAM1* (кодирующего одноименный рецептор ЭК для лейкоцитов), *ITGA2* (кодирующего альфа-субъединицу 2 интегринов) и более чем 1,5-кратное повышение экспрессии генов *F11R* (кодирующего одноименный белок плотных межклеточных контактов), *ESM1* (кодирующего секретируемый протеогликан эндокан), *ITGB1* (кодирующего бета-субъединицу 1 интегринов) и *GJA1* (кодирующего одноименный белок щелевых межклеточных контактов) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными (табл. 2). Однако экспрессия генов большинства (21 из 45) маркеров эндотелиального фенотипа снижалась (для генов *CAVIN3, NOS3, ENG, EPHB2, ITGA5, NOTCH1, VWF, ICAM2, FLI1, CAVIN2, ANGPTL2, ESAM, PROCR* – в 2 раза, для генов *ITGB3, CDH5, ERG, EPHB4, NRP2, PECAM1, BSG* и *TIE1* – в 1,5 раза). Большинство из данных генов кодировали либо про-ангиогенные факторы (*ANGPTL2*) или их рецепторы (*EPHB2, EPHB4, NRP2, NRP1, TIE1*), либо молекулы клеточной адгезии (*ICAM2, ESAM, PECAM1*) или белки межклеточных контактов (*ITGA5, ITGB3, CDH5*), либо транскрипционные факторы (*FLI1, ERG*, табл. 2). Таким образом, провоспалительная активация эндотелия сопровождалась нарушениями классических функций эндотелия – ангиогенной (способностью формировать новые кровеносные сосуды) и барьерной (способности формировать полупроницаемый барьер за счет плотных, адгезивных и щелевых контактов). Из иных характерных для дисфункциональных ЭК изменений следует отметить снижение экспрессии гена *NOS3*, кодирующего эндотелиальную синтазу монооксида азота (NO) (табл. 2).

Далее был проведен анализ экспрессии иных генов семейств, к которым относились маркеры эндотелиального фенотипа (интегринов, клаудинов, молекул семейств JAM и ZO, кадгеринов, коннексинов, эфринов и их рецепторов, рецепторов семейства Notch, ангиопоэтинов и ангиопоэтин-подобных белков). В значительной степени это были

Таблица 2. Ранжирование генов маркеров эндотелиального фенотипа по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 2. Expression of the genes encoding the endothelial phenotype markers (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
EDF1	185,37	470,91	2,54
ITGAV	147,16	344,05	2,34
ICAM1	136,15	294,84	2,17
ITGA2	68,36	144,85	2,12
F11R	91,23	179,62	1,97
ESM1	495,80	935,31	1,89
ITGB1	299,02	500,75	1,67
GJA1	267,57	416,43	1,56
CLDN5	132,32	190,01	1,44
TEK	61,99	86,09	1,39
CAVIN1	874,44	1 156,86	1,32
KDR	405,26	482,19	1,19
ECE1	547,47	623,34	1,14
PODXL	431,59	477,31	1,11
ITGA3	60,56	65,35	1,08
CLEC14A	397,60	400,85	1,01
MCAM	1 407,90	1 401,50	1,00
ITGB5	74,12	65,23	0,88
BMX	225,34	188,05	0,83
ANGPT2	97,83	79,66	0,81
STAB1	135,63	109,56	0,81
PTPRB	111,96	87,51	0,78
NRP1	108,38	76,92	0,71
TJP1	112,28	75,98	0,68
TIE1	475,24	319,75	0,67
BSG	494,82	328,62	0,66
PECAM1	2 621,60	1 643,26	0,63
NRP2	75,24	46,89	0,62
EPHB4	148,12	90,51	0,61
ERG	212,18	127,26	0,60
CDH5	1 912,78	1 137,63	0,59
ITGB3	123,39	72,18	0,58
PROCR	577,98	285,68	0,49
ESAM	494,05	243,70	0,49
ANGPTL2	77,85	36,74	0,47
CAVIN2	540,88	248,47	0,46
FLI1	149,74	65,37	0,44
ICAM2	763,28	327,15	0,43
VWF	3 825,92	1 516,57	0,40
NOTCH1	123,08	47,19	0,38
ITGA5	2 089,70	645,41	0,31
EPHB2	57,85	17,47	0,30
ENG	1 258,98	314,89	0,25
NOS3	114,90	28,62	0,25
CAVIN3	524,32	121,96	0,23

белки межклеточных контактов и контактов ЭК с эндотелиальной базальной мембраной (интегрины) и субэндотелиальным внеклеточным матриксом (белки плотных контактов окклюдин, клаудины и молекулы семейств JAM и ZO, белки адгезивных контактов кадгерины) и белков щелевых контактов (коннексины), а также белки ангиогенных молекул (эфрины и их рецепторы, рецепторы семейства Notch, ангиопоэтины, ангиопоэтин-подобные белки). Наибольшую кратность изменения экспрессии в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными имели гены *CLDN23* (23,42), *ITGA9* (19,10) и *EFNA2* (9,71), однако в большей степени это было связано с чрезвычайно низкими значениями их базальной экспрессии (TPM_{Ctrl} < 0,1, табл. 3). Примечательно, что гиперэкспрессией (кратностью изменения экспрессии ≥ 1,50) в дисфункциональных ЭК характеризовались исключительно гены, кодирующие субъединицы интегринов (белков контактов клеток с матриксом – *ITGA9, ITGB8, ITGAE, ITGA6, ITGAX, ITGA4*), белки плотных контактов (*CLDN23, CLDN1, CLDN7, CLDN12*) и эфрины (*EFNA2, EFNB1*), в то время гипоэкспрессия (кратностью изменения экспрессии ≤ 0,67) в дисфункциональных ЭК наблюдалась в отношении широкого спектра генов, включая гены окклюдина, кадгеринов, коннексинов, молекул семейства NOTCH, эфринов и их рецепторов (*CDH2, EFNA5, EFNA4, EPHA2, CLDN15, EFNA1, EFNA3, CDH24, NOTCH3, GJA4, OCLN, ITGA11, CDH4, ANGPTL4, EPHB1, CLDN11, GJA5*, табл. 3).

При синхронизации данных полнотранскриптомного секвенирования и хромато-масс-спектрометрического анализа было определено 2 986 молекул, определяемых в 90% (21/24) исследованных образцов. Поскольку основными сигнальными молекулами являются белки, для увеличения патофизиологической релевантности исследования (а также для сопоставимости результатов, полученных указанными высокопроизводительными методами) в дальнейший биоинформатический анализ был включен именно данный перечень молекул. После определения молекулярных изменений эндотелиального фенотипа, характерного для дисфункциональных ЭК, был проведен анализ разности рангов экспрессии различных белков между ЭК-КА и ЭК-ВГА. Подобный вид анализа позволяет устранить проблему несоответствия абсолютных значений площади хроматографических пиков при различных масс-спектрометрических запусках, используя тот же принцип, что и критерии непараметрической статистики: наиболее экспрессируемому белку присваивается наивысший ранг (1), а наименее экспрессируемому – наименьший (последний в списке определенных молекул, в данном случае 2 986 – по числу молекул, определенных во всех исследованных образцах). Используя

Таблица 3. Ранжирование белков, родственных эндотелиальным маркерам (с TPM > 1), по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 3. Expression of the genes encoding the endothelial phenotype-related markers (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking. Only the genes with mean transcripts per million value > 1 have been selected

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
CLDN23	0,07	1,64	23,42
ITGA9	0,08	1,50	19,10
EFNA2	0,17	1,68	9,71
CLDN1	3,30	9,36	2,84
ITGB8	1,20	2,93	2,44
ITGAE	2,79	5,73	2,06
EFNB1	108,65	194,71	1,79
CLDN7	6,11	10,37	1,70
ITGA6	194,45	316,11	1,63
ITGAX	1,09	1,74	1,59
CLDN12	3,73	5,82	1,56
ITGA4	1,02	1,55	1,52
ITGB4	4,48	6,64	1,48
EFNB3	5,21	7,58	1,46
CDH11	15,40	20,72	1,35
JAM3	91,37	122,87	1,34
ITGA10	64,51	84,85	1,32
GJC1	5,46	6,94	1,27
CLDN14	3,89	4,85	1,24
CAVIN4	1,68	1,94	1,15
CDH13	57,46	49,73	0,87
NOTCH4	103,00	86,42	0,84
EPHA4	19,19	15,72	0,82
TJP2	83,78	64,75	0,77
ITGA1	1,78	1,28	0,72
EFNB2	135,01	95,95	0,71
NOTCH2	21,45	14,54	0,68
CDH2	58,65	37,68	0,64
EFNA5	11,93	7,64	0,64
EFNA4	52,28	32,08	0,61
EPHA2	352,80	198,73	0,56
CLDN15	11,98	5,65	0,47
EFNA1	275,97	128,69	0,47
EFNA3	6,99	3,21	0,46
CDH24	28,05	12,81	0,46
NOTCH3	2,20	0,73	0,33
GJA4	209,33	69,59	0,33
OCLN	4,54	1,34	0,29
ITGA11	2,58	0,50	0,19
CDH4	8,98	1,41	0,16
ANGPTL4	226,67	23,66	0,10
EPHB1	16,08	1,24	0,08
CLDN11	55,86	4,05	0,07
GJA5	541,39	31,57	0,06

данную метрику (разность рангов экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА), было выявлено, что в ЭК-ВГА более экспрессированы транскрипционные факторы эндотелиального фенотипа (FLI1, ERG), а также ангиопоэтины (ANGPT2, ANGPTL2), их рецепторы (PTPRB и TEK/TIE2) и рецепторы к VEGF (NRP1 и NRP2, табл. 4). В то же время ЭК-КА имели повышенную экспрессию другого ангиогенного звена (эфриновых рецепторов EPHB2 и EPHB4), обеих субъединиц эндотелиального интегрина αvβ3 (ITGB3 и ITGAV), а также эндотелиальной NO-синтазы (NOS3, табл. 4). Следует отметить, что в ЭК-ВГА был гиперэкспрессирован ряд тех же маркеров эндотелиального фенотипа, что и в контрольных ЭК (FLI1, ERG, ANGPTL2, NRP1, NRP2, PROCR, VWF, CAVIN2, табл. 3, табл. 4). Аналогичное наблюдение было справедливо и для ЭК-КА (NOTCH1, TIE1, BSG, ESAM, ITGB3, EPHB2, EPHB4, NOS3, CAVIN3, табл. 3, табл. 4).

Далее в дисфункциональных и контрольных ЭК была проанализирована экспрессия генов компонентов эндотелиальной базальной мембраны, являющейся субстратом для прикрепления ЭК в кровеносных сосудах. По аналогии с генами маркеров эндотелиального фенотипа, почти все гены компонентов эндотелиальной базальной мембраны характеризовались достаточно высокой базальной экспрессией (TPM_{Ctrl} > 100), за исключением генов *NID2, AGRN, TGFBI, LAMA5, COL6A1, DST* и *DLG1*. Наибольшей экспрессией и в контрольных, и в дисфункциональных ЭК обладали гены, кодирующие фибронектин (*FN1*), остеонектин (*SPARC*) и перлекан (*HSPG2*), однако в контрольных ЭК экспрессия генов *FN1* и *SPARC* была значительно выше экспрессии гена *HSPG2*, в то время как в дисфункциональных ЭК экспрессия всех трех данных генов была почти равной (табл. 5). Это позволило предположить изменение соотношения компонентов эндотелиальной базальной мембраны при провоспалительной активации эндотелия.

Последующий анализ выявил снижение кратности изменения экспрессии ≥ 1,50 для целого ряда генов компонентов эндотелиальной базальной мембраны (*NID1, DAG1, LOXL2, TGFBI, COL4A2, MMRN2, LAMB2*) в дисфункциональных ЭК, в то время как аналогичное по уровню повышение экспрессии было зафиксировано исключительно для гена агрина (*AGRN*, табл. 6). При этом нидоген (кодируемый геном *NID1*), перлекан (кодируемый геном *HSPG2*), коллаген IV типа (одна из основных субъединиц которого кодируется геном *COL4A2*) и ламинины (одна из субъединиц которого кодируется геном *LAMB2*) относятся к основным компонентам эндотелиальной базальной мембраны.

Отличительной особенностью ЭК-ВГА была повышенная экспрессия субъединиц ламинина (LAMA4, LAMB2, LAMC1), субъединицы коллаге-

Таблица 4. Ранжирование маркеров эндотелиального фенотипа по разности рангов их экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА при анализе данных высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Более высокий ранг отражает более высокую экспрессию. Отрицательная разность рангов экспрессии отражает повышенную экспрессию белка в ЭК-КА, положительная – в ЭК-ВГА

Table 4. Expression of endothelial phenotype markers in primary HCAEC and primary HITAEC. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Higher rank indicates higher expression. Negative and positive values indicate an increased expression in HCAEC and HITAEC, respectively

Белок / Protein	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-КА / Average rank in HCAEC	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-ВГА / Average rank in HITAEC	Разность рангов экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА / Expression rank difference between HCAEC and HITAEC
ITGB3	425	1 474	–1 049
EPHB2	1 832	2 528	–696
PODXL	646	1 097	–451
NOS3	2 027	2 401	–373
NOTCH1	2 307	2 634	–328
ECE1	444	749	–305
ITGAV	307	594	–287
CAVIN3	537	808	–271
EPHB4	1 606	1 823	–216
TIE1	2 195	2 401	–206
BSG	525	730	–205
ESAM	1 134	1 268	–135
KDR	1 822	1 897	–75
ITGA3	496	559	–64
ICAM2	333	375	–43
CLEC14A	1 747	1 772	–26
MCAM	180	185	–5
ITGB1	248	251	–3
PECAM1	162	164	–2
CAVIN1	74	52	21
CDH5	284	246	38
EDF1	1 445	1 400	45
ITGA5	305	246	60
ENG	393	314	79
BMX	1 280	1 191	89
TJP1	1 513	1 424	90
ITGA2	781	661	120
PROCR	522	385	138
F11R	844	705	139
NRP1	1 382	1 233	149
FLI1	2 856	2 688	168
ESM1	2 869	2 692	176
CAVIN2	339	135	204
VWF	439	234	205
TEK	2 442	2 217	225
ICAM1	1 152	920	232
CLDN5	2 189	1919	270
GJA1	1 176	901	275
ERG	1 485	1 182	303
ITGB5	2 534	2 012	522
NRP2	2 257	1 580	677
ANGPTL2	2 976	2 254	722
STAB1	1 958	1 214	744
ANGPT2	2 896	2 143	753
PTPRB	2 023	1 198	825

Примечание: *Здесь и далее в табл. 7, 10, 13, 15: ЭК-ВГА – эндотелиальные клетки коронарной артерии; ЭК-КА – эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии.*
Note: *Here and further in Tables 7, 10, 13, 15: HCAEC – human coronary artery endothelial cells; HITAEC – human internal thoracic artery endothelial cells.*

на IV типа (COL4A2) и агрина (AGRN), в то время как ЭК-КА экспрессировали существенно больше фибронектина (FN1), нидогена-1 (NID1) и гомолога лизилоксидазы (LOXL2, табл. 7). При этом профиль белков, гиперэкспрессированных в ЭК-ВГА, частично пересекался с профилем белков, гиперэкспрессированных в контрольных ЭК (табл. 6, табл. 7). К таким белкам относились одна из упомянутых субъединиц ламинина (LAMB2), субъединица коллагена IV типа (COL4A2) и мультимерин-2 (табл. 6, табл. 7).

Наибольшей базальной экспрессией (TPM_{Ctrl} > 1 000) из прочих генов субэндотелиального внеклеточного матрикса в контрольных ЭК обладали гены *SERPINE1* (кодирующий ингибитор активатора плазминогена), *THBS1* (кодирующий тромбоспондин), *EFEMP1* (кодирующий EGF-содержащий фибулиноподобный белок внеклеточного матрикса), *LGALS1* (кодирующий галектин-1), *VWF* (кодирующий фактор фон Виллебранда), *IGFBP7* (кодирующий один из белков, связывающихся с инсулиноподобным фактором роста), *CALR* (кодирующий плейотропный белок кальретикулин), *PSAP* (кодирующий участвующий в расщеплении липидов белок просапозин), *S100A6* (кодирующий кальций-связывающий белок кальциклин), BGN (кодирующий бигликан) и *TGM2* (кодирующий трансглутаминазу 2). Профиль экспрессии прочих генов субэндотелиального внеклеточного матрикса в дисфункциональных ЭК отличался высокой относительной экспрессией гена *S100A6*, а также низкой относительной экспрессией гена *EFEMP1* и гена *BGN* (кодирующего бигликан, табл. 8).

По аналогии с генами эндотелиальной базальной мембраны в дисфункциональных ЭК наблюдалось скорее снижение (31 ген с кратностью изменения ≤ 0,67, из них 23 гена с кратностью изменения экспрессии ≤ 0,50), чем повышение (15 генов с кратностью изменения ≥ 1,50, из них 3 гена с кратностью изменения ≥ 2,00) экспрессии прочих генов субэн-

Таблица 5. Ранжирование экспрессии генов компонентов эндотелиальной базальной мембраны (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в контрольных и дисфункциональных ЭК относительно друг друга при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 5. Expression of the genes encoding the endothelial basement membrane components (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Transcripts per million ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs
FN1	5 013,95	*SPARC*	1 291,26
SPARC	4 883,13	*HSPG2*	1 269,24
HSPG2	1 748,95	*FN1*	1 258,94
COL4A1	715,46	*COL4A1*	648,81
COL4A2	688,10	*ANXA2*	607,24
ANXA2	651,32	*PXDN*	513,75
LOXL2	639,50	*LAMC1*	442,74
NID1	483,41	*LAMA4*	368,98
PXDN	444,38	*COL4A2*	348,76
LAMC1	436,95	*COL18A1*	279,45
LAMA4	332,88	*LOXL2*	249,02
MMRN2	319,16	*LAMB1*	247,17
LAMB2	289,59	*CD151*	228,35
COL18A1	277,26	*MMRN2*	173,41
CD151	257,49	*LAMB2*	160,96
LAMB1	222,56	*NID1*	154,63
DAG1	128,15	*NID2*	120,51
COL5A1	108,96	*AGRN*	119,86
NID2	74,45	*COL5A1*	111,72
AGRN	49,23	*DAG1*	41,74
TGFBI	38,85	*DST*	29,67
LAMA5	32,24	*COL6A1*	28,64
COL6A1	27,48	*LAMA5*	26,07
DST	20,00	*TGFBI*	19,14
DLG1	10,84	*DLG1*	14,98

Таблица 6. Ранжирование генов компонентов эндотелиальной базальной мембраны по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 6. Expression of the genes encoding the endothelial basement membrane components (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
AGRN	49,23	119,86	2,43
NID2	74,45	120,51	1,62
DST	20,00	29,67	1,48
DLG1	10,84	14,98	1,38
PXDN	444,38	513,75	1,16
LAMB1	222,56	247,17	1,11
LAMA4	332,88	368,98	1,11
COL6A1	27,48	28,64	1,04
COL5A1	108,96	111,72	1,03
LAMC1	436,95	442,74	1,01
COL18A1	277,26	279,45	1,01
ANXA2	651,32	607,24	0,93
COL4A1	715,46	648,81	0,91
CD151	257,49	228,35	0,89
LAMA5	32,24	26,07	0,81
HSPG2	1 748,95	1 269,24	0,73
LAMB2	289,59	160,96	0,56
MMRN2	319,16	173,41	0,54
COL4A2	688,10	348,76	0,51
TGFBI	38,85	19,14	0,49
LOXL2	639,50	249,02	0,39
DAG1	128,15	41,74	0,33
NID1	483,41	154,63	0,32

Таблица 7. Ранжирование компонентов эндотелиальной базальной мембраны по разности рангов их экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА при анализе данных высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Более высокий ранг отражает более высокую экспрессию. Отрицательная разность рангов экспрессии отражает повышенную экспрессию белка в ЭК-КА, положительная – в ЭК-ВГА

Table 7. Expression of endothelial basement membrane components in primary HCAEC and primary HITAEC. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Higher rank indicates higher expression. Negative and positive values indicate an increased expression in HCAEC and HITAEC, respectively

Белок / Protein	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-КА / Average rank in HCAEC	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-ВГА / Average rank in HITAEC	Разность рангов экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА / Expression rank difference between HCAEC and HITAEC
COL5A1	1 685	2 378	–693
FN1	410	814	–405
TGFBI	2 368	2 746	–377
NID1	1 310	1 637	–328
LOXL2	2 160	2 436	–277
DST	856	1 120	–264
LAMA5	2 591	2 765	–174
CD151	1 522	1 664	–142
SPARC	505	572	–67
DLG1	2 801	2 864	–64
HSPG2	435	475	–41
ANXA2	5	5	–1
DAG1	1 897	1 897	1
COL6A1	2 720	2 662	58
LAMB1	970	889	81
COL4A1	1 365	1 284	81
COL4A2	1 381	1 225	156
COL18A1	1 250	1 063	187
MMRN2	1 202	970	232
PXDN	1 236	991	245
LAMA4	1 579	1 168	411
AGRN	2 770	2 300	470
LAMB2	1 416	865	551
LAMC1	1 170	540	631

Таблица 8. Ранжирование экспрессии генов прочих компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в контрольных и дисфункциональных ЭК относительно друг друга при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 8. Expression of the genes encoding the subendothelial extracellular matrix components (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Transcripts per million ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs
SERPINE1	27 530,03	*SERPINE1*	10 393,65
THBS1	6 146,34	*LGALS1*	3 117,14
EFEMP1	5 306,86	*S100A6*	3 116,83
LGALS1	4 045,59	*THBS1*	2 862,75
VWF	3 825,92	*PSAP*	1 520,08
IGFBP7	2 536,69	*VWF*	1 516,57
CALR	1 967,45	*CALR*	1 417,68
PSAP	1 863,40	*IGFBP7*	1 052,57
S100A6	1 702,76	*S100A10*	1 006,78
BGN	1 654,80	*EFEMP1*	961,81
TGM2	1 452,67	*ESM1*	935,31
MMP2	827,57	*ANXA5*	591,80
CLU	738,12	*MMP2*	586,12
SRPX	686,46	*CTSB*	516,22
S100A10	597,36	*HSP90AA1*	497,49
MMRN1	594,30	*SRPX*	451,31
CTSB	590,54	*GDF15*	412,39
PKM	571,96	*CLEC14A*	400,85
SPOCK1	570,55	*PDGFB*	359,44
PLOD1	502,09	*LTBP2*	343,17
ESM1	495,80	*MMRN1*	328,41
SERPINH1	436,52	*HDGF*	304,29
PDGFB	413,62	*ICAM1*	294,84
LTBP2	411,12	*PKM*	294,59
CLEC14A	397,60	*ANXA1*	271,11
GDF15	378,29	*SPOCK1*	265,15
ANXA5	363,69	*TGM2*	264,31
HDGF	315,39	*PLOD1*	259,83
HSP90B1	294,98	*HSP90B1*	237,47
CTSD	291,14	*TIMP2*	214,80
TINAGL1	286,58	*LOX*	196,83
HSP90AA1	264,05	*BGN*	188,73
HTRA1	244,46	*ANXA6*	165,19
SRPX2	240,13	*HTRA1*	163,67
TIMP2	215,84	*TGFB1*	147,15
LOX	190,90	*SERPINH1*	138,84
PLOD3	181,41	*PLOD2*	128,87
MGP	177,05	*COL5A2*	118,34
CSTB	173,23	*CTSD*	111,13
ANXA1	161,29	*ANXA7*	107,25
COL8A1	149,09	*CSTB*	103,19
P3H1	143,86	*POSTN*	103,05
ANXA6	137,75	*TINAGL1*	101,82
ICAM1	136,15	*COL8A1*	100,80
A2M	125,97	*LMAN1*	91,40
NOTCH1	123,08	*SRPX2*	89,97
CTSZ	108,09	*CLU*	85,88
ANXA11	101,87	*ANGPT2*	79,66
SERPINB9	98,59	*HNRNPM*	76,83
ANGPT2	97,83	*TGFB1I1*	70,73
TGFB1I1	93,92	*MGP*	64,67
TGFB1	91,48	*PLOD3*	61,94
ANXA7	90,72	*LGALS3*	58,90
COL5A2	88,70	*P3H1*	58,80
ANGPTL2	77,85	*SERPINB9*	50,01
PLOD2	68,00	*CDH13*	49,73
CDH13	57,46	*NOTCH1*	47,19
LMAN1	54,95	*CTSZ*	43,70
POSTN	53,75	*SERPINB1*	41,67
HNRNPM	40,46	*ANXA11*	41,58
LGALS3	39,62	*CTSL*	37,33
SERPINB8	28,56	*ANGPTL2*	36,74
CRELD1	27,92	*ANXA4*	36,02
CTSL	24,83	*A2M*	31,80
CTSC	24,42	*SERPINB8*	31,79
ADAMTS4	22,91	*PLSCR1*	26,55
PLSCR1	19,71	*ADAMTS4*	12,18
SERPINB1	19,59	*CTSC*	9,35
ANXA4	14,02	*CRELD1*	6,48

дотелиального внеклеточного матрикса (табл. 9). Среди генов с повышенной экспрессией в дисфункциональных ЭК выделялись ген POSTN (кодирующий белок периостин, являющийся лигандом для эндотелиального интегрина αv/β3) и те, что кодировали кальций-связывающие белки (*ANXA1, ANXA4, ANXA5, S100A6, S100A10*), среди генов со сниженной экспрессией — *BGN* (кодирующий гликозаминогликан бигликан), *CLU* (кодирующий внеклеточный молекулярный шаперон кластерин), *EFEMP1* и гены различных протеаз (*ADAMTS4, CTSZ, CTSC, CTSD*), а также их ингибиторов (*CSTB, SERPINB9, SERPINE1, SERPINH1*, табл. 9). Интересно, что повышение экспрессии гена *POSTN* в дисфункциональных ЭК (табл. 9) сочеталось с повышением экспрессии гена *ITGAV* и со снижением экспрессии гена *ITGB3* (табл. 2).

При сравнении ЭК-КА и ЭК-ВГА было выявлено, что ЭК-КА характеризовались повышенной экспрессией белка периостина (POSTN), ген которого был гиперэкспрессирован в дисфункциональных ЭК, в то время как большая часть гиперэкспрессированных в ЭК-ВГА белков (кластерин, бигликан, ангиопоэтиноподобный белок ANGPTL2, протромботические белки мультимерин-1 и фактор фон Виллебранда, матриксный Gla-белок, протеазы катепсин С и ADAMTS4) была гиперэкспрессирована в контрольных ЭК (табл. 9, табл. 10). Аналогичное утверждение было частично справедливо и для ЭК-КА, в которых (как и в контрольных ЭК) были гиперэкспрессированы белки COL8A1, HTRA1, IGFBP7, NOTCH1, CRELD1, TGFB1I1, TINAGL1 и SEPX (табл. 9, табл. 10). В то же время важность большинства этих белков (за исклю-

Таблица 9. Ранжирование генов прочих компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 9. Expression of the genes encoding the subendothelial extracellular matrix components (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
ANXA4	14,02	36,02	2,57
ICAM1	136,15	294,84	2,17
SERPINB1	19,59	41,67	2,13
POSTN	53,75	103,05	1,92
HNRNPM	40,46	76,83	1,90
PLOD2	68,00	128,87	1,90
ESM1	495,80	935,31	1,89
HSP90AA1	264,05	497,49	1,88
S100A6	1 702,76	3 116,83	1,83
S100A10	597,36	1 006,78	1,69
ANXA1	161,29	271,11	1,68
LMAN1	54,95	91,40	1,66
ANXA5	363,69	591,80	1,63
TGFB1	91,48	147,15	1,61
CTSL	24,83	37,33	1,50
LGALS3	39,62	58,90	1,49
PLSCR1	19,71	26,55	1,35
COL5A2	88,70	118,34	1,33
ANXA6	137,75	165,19	1,20
ANXA7	90,72	107,25	1,18
SERPINB8	28,56	31,79	1,11
GDF15	378,29	412,39	1,09
LOX	190,90	196,83	1,03
CLEC14A	397,60	400,85	1,01
TIMP2	215,84	214,80	1,00
HDGF	315,39	304,29	0,96
CTSB	590,54	516,22	0,87
PDGFB	413,62	359,44	0,87
CDH13	57,46	49,73	0,87
LTBP2	411,12	343,17	0,83
PSAP	1 863,40	1 520,08	0,82
ANGPT2	97,83	79,66	0,81
HSP90B1	294,98	237,47	0,81
LGALS1	4 045,59	3 117,14	0,77
TGFB1I1	93,92	70,73	0,75
CALR	1 967,45	1 417,68	0,72
MMP2	827,57	586,12	0,71
COL8A1	149,09	100,80	0,68
HTRA1	244,46	163,67	0,67
SRPX	686,46	451,31	0,66
CSTB	173,23	103,19	0,60
MMRN1	594,30	328,41	0,55
ADAMTS4	22,91	12,18	0,53
PLOD1	502,09	259,83	0,52
PKM	571,96	294,59	0,52
SERPINB9	98,59	50,01	0,51
ANGPTL2	77,85	36,74	0,47
THBS1	6 146,34	2 862,75	0,47
SPOCK1	570,55	265,15	0,46
IGFBP7	2 536,69	1 052,57	0,41
P3H1	143,86	58,80	0,41
ANXA11	101,87	41,58	0,41
CTSZ	108,09	43,70	0,40
VWF	3 825,92	1 516,57	0,40
NOTCH1	123,08	47,19	0,38
CTSC	24,42	9,35	0,38
CTSD	291,14	111,13	0,38
SERPINE1	27 530,03	10 393,65	0,38
SRPX2	240,13	89,97	0,37
MGP	177,05	64,67	0,37
TINAGL1	286,58	101,82	0,36
PLOD3	181,41	61,94	0,34
SERPINH1	436,52	138,84	0,32
A2M	125,97	31,80	0,25
CRELD1	27,92	6,48	0,23
TGM2	1 452,67	264,31	0,18
EFEMP1	5 306,86	961,81	0,18
CLU	738,12	85,88	0,12
BGN	1 654,80	188,73	0,11

чением NOTCH1) для физиологии эндотелия была несколько ниже, чем у вышеупомянутых молекул, гиперэкспрессированных в ЭК-ВГА.

Учитывая снижение экспрессии гена *NOS3* в контрольных ЭК и повышение их экспрессии в ЭК-КА, далее был выполнен расширенный анализ генов сигнального пути метаболизма монооксида азота (NO). Тем не менее, существенного снижения экспрессии других генов данного сигнального пути обнаружено не было; напротив, для генов *NMT2, LYPLA1, HSP90AA1, WASL* и *CAV1* было выявлено повышение кратности изменения экспрессии ≥ 1,50 (табл. 11).

Поскольку одной из основных функций ЭК является формирование новых кровеносных сосудов из уже имеющихся (ангиогенез), далее был проведен анализ дифференциальной экспрессии генов сигнальных путей данного процесса в контрольных и дисфункциональных ЭК. По аналогии с экспрессией генов субэндотелиального внеклеточного матрикса, в дисфункциональных ЭК наблюдалось преобладание гипоэкспрессии ангиогенных генов (27 генов с кратностью изменения экспрессии ≤ 0,67, из них 13 генов с кратностью изменения экспрессии ≤ 0,50) над гиперэкспрессией (16 генов с кратностью изменения экспрессии ≥ 1,50, из них 4 гена с кратностью изменения экспрессии ≥ 2,00, табл. 12). Следует отметить, что сам по себе профиль генов, кодирующих ангиогенные молекулы, значительно пересекался с профилем генов компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса.

Таблица 10. Ранжирование прочих компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса по разности рангов их экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА при анализе данных высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Более высокий ранг отражает более высокую экспрессию. Отрицательная разность рангов экспрессии отражает повышенную экспрессию белка в ЭК-КА, положительная – в ЭК-ВГА

Table 10. Expression of subendothelial extracellular matrix components in primary HCAEC and primary HITAEC. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Higher rank indicates higher expression. Negative and positive values indicate an increased expression in HCAEC and HITAEC, respectively

Белок / Protein	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-КА / Average rank in HCAEC	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-ВГА / Average rank in HITAEC	Разность рангов экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА / Expression rank difference between HCAEC and HITAEC
POSTN	903	2 305	–1 402
COL8A1	1 203	2 150	–947
MMP2	1 890	2 766	–876
COL5A2	2 030	2 819	–790
HTRA1	889	1 501	–611
IGFBP7	809	1 381	–572
SPOCK1	2 066	2 588	–521
LOX	2 430	2 805	–375
NOTCH1	2 307	2 634	–328
CRELD1	2 370	2 698	–328
TGFB1I1	579	903	–324
LTBP2	674	996	–323
TINAGL1	2 078	2 368	–291
SRPX	1 822	2 108	–285
CTSL	1 347	1 575	–228
TGFB1	2 665	2 802	–137
ANXA6	257	388	–132
P3H1	944	1 057	–113
PSAP	235	342	–107
PLOD2	139	225	–86
ANXA11	578	664	–86
LMAN1	937	996	–58
CTSD	251	308	–57
GDF15	661	713	–52
THBS1	188	225	–38
SERPINH1	97	133	–35
HNRNPM	140	169	–29
EFEMP1	1 040	1 068	–28
CLEC14A	1 747	1 772	–26
CTSZ	995	1 017	–23
HSP90AA1	78	92	–14
S100A6	96	107	–11
SRPX2	2 915	2 922	–8
PKM	37	40	–3
CALR	63	65	–3
ANXA5	37	39	–2
S100A10	48	49	–1
LGALS1	6	5	1
SERPINB8	1 902	1 898	3
ANXA1	38	33	5
HSP90B1	68	62	6
TGM2	86	76	10
SERPINE1	252	218	34
CTSB	147	111	36
LGALS3	563	505	58
PLOD1	831	771	60
ANXA7	832	742	90
SERPINB9	559	460	99
CSTB	948	829	119
HDGF	753	629	124
TIMP2	2 125	1 994	131
A2M	2 189	2 025	164
ESM1	2 869	2 692	176
VWF	439	234	205
ANXA4	836	617	220
ADAMTS4	2 175	1 954	221
ICAM1	1 152	920	232
PLSCR1	2 821	2 576	245
SERPINB1	704	371	333
BGN	2 333	1 937	396
PLOD3	1 621	1 112	509
CTSC	1 714	1 202	512
PDGFB	2 542	2 018	524
CDH13	1 561	941	620
MGP	2 509	1 883	626
MMRN1	1 021	390	631
ANGPTL2	2 976	2 254	722
ANGPT2	2 896	2 143	753
CLU	2 025	1 087	938

Таблица 11. Ранжирование генов сигнального пути метаболизма монооксида азота (NO) по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 11. Expression of the genes encoding the nitric oxide metabolism proteins (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
NMT2	19,60	40,29	2,06
LYPLA1	47,48	94,15	1,98
HSP90AA1	264,05	497,49	1,88
WASL	18,19	34,00	1,87
CAV1	845,47	1 368,38	1,62
CALM1	280,61	375,79	1,34
CYB5B	22,96	28,36	1,23
AKT1	50,13	51,45	1,03
NOSIP	34,51	25,31	0,73
DDAH1	119,05	82,02	0,69
SPR	74,55	49,25	0,66
DNM2	45,78	27,57	0,60
NMT1	78,42	43,72	0,56
NOS3	114,90	28,62	0,25

Таблица 12. Ранжирование генов сигнальных путей ангиогенеза по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 12. Expression of the genes encoding the angiogenic proteins (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
ITGAV	147,16	344,05	2,34
VPS4B	24,94	55,38	2,22
HTATIP2	28,62	63,04	2,20
NAA15	9,99	20,49	2,05
MYDGF	87,84	174,11	1,98
PDCD10	21,92	41,51	1,89
ESM1	495,80	935,31	1,89
CLIC4	493,13	929,90	1,89
AIMP1	8,31	14,89	1,79
CALD1	159,73	269,58	1,69
ITGB1	299,02	500,75	1,67
CAV1	845,47	1 368,38	1,62
NCL	104,99	165,13	1,57
YWHAZ	187,65	290,31	1,55
NRCAM	96,92	147,58	1,52
CEMIP2	28,63	43,51	1,52
ERAP1	50,85	75,92	1,49
PDCD6	11,85	16,91	1,43
TEK	61,99	86,09	1,39
ADGRG1	23,17	32,03	1,38
RNF213	29,49	39,19	1,33
UBP1	31,47	41,56	1,32
CALCRL	83,60	109,61	1,31
KDR	405,26	482,19	1,19
PXDN	444,38	513,75	1,16
HMOX1	400,87	457,99	1,14
WASF2	286,59	315,99	1,10
COL18A1	277,26	279,45	1,01
CD93	700,67	699,60	1,00
MCAM	1 407,90	1 401,50	1,00
MAPK14	25,60	24,58	0,96
RASIP1	81,22	76,95	0,95
ANXA2	651,32	607,24	0,93
FMNL3	77,48	71,61	0,92
PDGFB	413,62	359,44	0,87
PRKD2	51,03	43,49	0,85
ANGPT2	97,83	79,66	0,81
PRKCA	17,90	14,21	0,79
PTPRB	111,96	87,51	0,78
ATP5F1B	712,04	548,40	0,77
HSPG2	1 748,95	1 269,24	0,73
NRP1	108,38	76,92	0,71
MMP2	827,57	586,12	0,71
PTK2	61,71	42,60	0,69
COL8A1	149,09	100,80	0,68
TIE1	475,24	319,75	0,67
BSG	494,82	328,62	0,66
SHC1	441,97	280,82	0,64
PLXND1	517,24	325,03	0,63
NRP2	75,24	46,89	0,62
EPHB4	148,12	90,51	0,61
RHOB	2 101,65	1 277,13	0,61
ADAM15	264,52	160,45	0,61
RHOJ	389,49	235,06	0,60
MMP14	1 310,55	767,52	0,59
POFUT1	61,04	35,58	0,58
EPHA2	352,80	198,73	0,56
MMRN2	319,16	173,41	0,54
COL4A2	688,10	348,76	0,51
TGFBI	38,85	19,14	0,49
MYH9	1 483,90	701,67	0,47
FLNA	1 697,47	798,10	0,47
ACTG1	7 950,97	3 704,07	0,47
ANPEP	354,13	158,81	0,45
IGFBP7	2 536,69	1 052,57	0,41
NOTCH1	123,08	47,19	0,38
SERPINE1	27 530,03	10 393,65	0,38
SRPX2	240,13	89,97	0,37
ITGA5	2 089,70	645,41	0,31
EPHB2	57,85	17,47	0,30
FN1	5 013,95	1 258,94	0,25
NOS3	114,90	28,62	0,25

10 из 17 генов сигнальных путей ангиогенеза, гиперэкспрессированных в ЭК-КА, были гипоэкспрессированы при дисфункции эндотелия, в то время как для ЭК-ВГА такой закономерности не наблюдалось (табл. 13). Наиболее важными из данных молекул были матриксная металлопротеиназа MMP2, мембранная металлопротеиназа BSG, рецептор к ангиопоэтину TIE1, рецепторы к эфрину EPHB2 и EPHB4, фибронектин (FN1), рецептор эндотелиальной дифференцировки NOTCH1 и эндотелиальная NO-синтаза (NOS3, табл. 13). В сочетании с важностью ангиогенеза для развития воспаления и склонностью КА к развитию атеросклероза это позволило предположить патологический фенотип ЭК-КА в сравнении с ЭК-ВГА.

В отличие от провоспалительной активации эндотелия, неизменно сопровождающей его дисфункцию, молекулярных признаков протромботической активации (преобладания гиперэкспрессии генов сигнальных путей агрегации тромбоцитов, активации тромбоцитов и свертывания крови над их гипоэкспрессией) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными отмечено не было (табл. 14). Кратность изменения экспрессии ≥ 1,50 наблюдалась лишь для 9 генов из данной биоинформатической категории (из них кратность изменения экспрессии ≥ 2,00 имели 7 генов), в то время

Таблица 13. Ранжирование компонентов сигнальных путей ангиогенеза по разности рангов их экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА при анализе данных высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Более высокий ранг отражает более высокую экспрессию. Отрицательная разность рангов экспрессии отражает повышенную экспрессию белка в ЭК-КА, положительная – в ЭК-ВГА

Table 13. Expression of angiogenic proteins in primary HCAEC and primary HITAEC. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Higher rank indicates higher expression. Negative and positive values indicate an increased expression in HCAEC and HITAEC, respectively

Белок / Protein	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-КА / Average rank in HCAEC	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-ВГА / Average rank in HITAEC	Разность рангов экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА / Expression rank difference between HCAEC and HITAEC
NRCAM	897	2 128	–1 231
COL8A1	1 203	2 150	–947
MMP2	1 890	2 766	–876
EPHB2	1 832	2 528	–696
SHC1	1 967	2 599	–632
IGFBP7	809	1 381	–572
FN1	410	814	–405
TGFBI	2 368	2 746	–377
NOS3	2 027	2 401	–373
NOTCH1	2 307	2 634	–328
ITGAV	307	594	–287
HTATIP2	2 315	2 577	–262
PDCD6	552	777	–225
EPHB4	1 606	1 823	–216
TIE1	2 195	2 401	–206
BSG	525	730	–205
MAPK14	1 606	1 810	–203
CEMIP2	2 691	2 888	–197
CD93	1 915	2 099	–183
ADGRG1	2 780	2 923	–144
MYDGF	479	620	–141
RHOJ	2 077	2 177	–100
EPHA2	783	864	–81
KDR	1 822	1 897	–75
HMOX1	450	521	–71
WASF2	1 878	1 922	–44
HSPG2	435	475	–41
PDCD10	2 321	2 355	–35
CALD1	234	268	–34
PRKCA	2 037	2 067	–30
RNF213	2 396	2 423	–27
CLIC4	179	198	–19
ATP5F1B	37	47	–9
YWHAZ	63	71	–9
SRPX2	2 915	2 922	–8
NCL	261	267	–6
MCAM	180	185	–5
ITGB1	248	251	–3
ANXA2	5	5	–1
ACTG1	1	2	0
ANPEP	217	208	8
FLNA	106	94	12
AIMP1	900	884	16
RASIP1	1 197	1 174	23
MYH9	117	93	24
CAV1	78	54	24
SERPINE1	252	218	34
POFUT1	1 492	1 448	45
PLXND1	1 453	1 404	49
ITGA5	305	246	60
CALCRL	2 090	2 025	65
MMP14	841	771	69
ADAM15	1 980	1 873	106
PTK2	1 881	1 746	135
PRKD2	2 647	2 509	137
NRP1	1 382	1 233	149
COL4A2	1 381	1 225	156
ESM1	2 869	2 692	176
COL18A1	1 250	1 063	187
VPS4B	1 211	1 009	203
TEK	2 442	2 217	225
MMRN2	1 202	970	232
RHOB	1 248	1 012	236
PXDN	1 236	991	245
NAA15	1 065	803	262
FMNL3	2 071	1 623	449
PDGFB	2 542	2 018	524
NRP2	2 257	1 580	677
UBP1	2 808	2 095	712
ANGPT2	2 896	2 143	753
ERAP1	1 826	1 052	774
PTPRB	2 023	1 198	825

как кратность изменения экспрессии ≤ 0,67 имели 16 генов (из них кратность изменения экспрессии ≤ 0,50 – 10 генов, табл. 14).

При сравнении ЭК-КА и ЭК-ВГА было выявлено, что белки сигнальных путей агрегации и активации тромбоцитов, а также свертывания крови в большей степени гиперэкспрессированы в ЭК-ВГА (12 белков с разностью рангов > 100) в сравнении с ЭК-КА (3 белка с аналогичной разностью рангов, табл. 15). При этом в ЭК-ВГА были гиперэкспрессированы белки данных сигнальных путей из числа как более представленных в контрольных ЭК (мультимерин-1, рецептор к белку С, фактор фон Виллебранда, ингибитор пути тканевого фактора TFPI), так и более представленных в дисфункциональных ЭК (альфа-2 субъединица интегринов, синтаксин-связывающий белок, а также белок метаболизма гуанина GNA13, табл. 15).

Поскольку изменения экспрессии генов цитокинов, молекул клеточной адгезии и прочих генов

Таблица 14. Ранжирование генов сигнальных путей активации и агрегации тромбоцитов и свертывания крови по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 14. Expression of the genes encoding the platelet activation, platelet aggregation, and blood coagulation proteins (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
STXBP3	9,84	27,27	2,77
PLAU	83,12	201,61	2,43
RAP2B	21,62	46,76	2,16
ITGA2	68,36	144,85	2,12
PAPSS2	43,71	90,66	2,07
GNA13	48,87	87,59	1,79
ANXA5	363,69	591,80	1,63
PPIA	319,36	494,21	1,55
CD59	263,68	403,10	1,53
METAP1	18,37	27,32	1,49
PLSCR1	19,71	26,55	1,35
PDIA3	119,11	143,84	1,21
FERMT3	104,42	107,45	1,03
CLIC1	645,49	561,85	0,87
ANGPT2	97,83	79,66	0,81
VCL	198,80	157,50	0,79
GNAS	188,53	145,12	0,77
TFPI	97,42	70,72	0,73
ILK	224,78	154,76	0,69
GLA	10,06	6,25	0,62
ITGB3	123,39	72,18	0,58
PABPC4	110,92	64,81	0,58
MMRN1	594,30	328,41	0,55
CSRP1	185,54	101,07	0,54
TLN1	462,74	239,09	0,52
PROCR	577,98	285,68	0,49
STXBP1	32,59	15,63	0,48
MYH9	1 483,90	701,67	0,47
FLNA	1 697,47	798,10	0,47
ACTG1	7 950,97	3 704,07	0,47
VWF	3 825,92	1 516,57	0,40
PLAUR	100,96	31,41	0,31
ACTB	9 994,80	2 892,67	0,29
TFPI2	143,57	35,56	0,25
HSPB1	5 969,56	1 055,79	0,18

Таблица 15. Ранжирование генов сигнальных путей агрегации тромбоцитов по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 15. Expression of platelet activation, platelet aggregation, and blood coagulation proteins in primary HCAEC and primary HITAEC. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Higher rank indicates higher expression. Negative and positive values indicate an increased expression in HCAEC and HITAEC, respectively

Белок / Protein	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-КА / Average rank in HCAEC	Средний ранг среди белков в протеоме ЭК-ВГА / Average rank in HITAEC	Разность рангов экспрессии между ЭК-КА и ЭК-ВГА / Expression rank difference between HCAEC and HITAEC
ITGB3	425	1 474	–1 049
PABPC4	499	1 157	–658
PAPSS2	1 261	1 748	–487
PLAUR	2 471	2 565	–94
PLAU	2 586	2 672	–86
VCL	275	329	–54
CSRP1	194	241	–47
METAP1	1 720	1 760	–40
RAP2B	2 012	2 047	–35
TLN1	104	133	–29
GLA	2 750	2 765	–15
CD59	57	69	–12
CLIC1	111	113	–2
PPIA	10	11	–1
PDIA3	63	64	0
ACTG1	1	2	0
FLNA	106	94	12
ACTB	57	41	16
HSPB1	32	11	22
MYH9	117	93	24
FERMT3	1 081	1 001	80
ILK	820	740	80
STXBP3	2 153	2 038	116
ITGA2	781	661	120
GNAS	1 849	1 723	126
PROCR	522	385	138
VWF	439	234	205
PLSCR1	2 821	2 576	245
GNA13	1 603	1 150	454
TFPI	1 717	1 206	511
MMRN1	1 021	390	631
STXBP1	2 526	1 849	677
ANGPT2	2 896	2 143	753
TFPI2	2 644	924	1 720

врожденного иммунного ответа при провоспалительной активации ЭК-КА и ЭК-ВГА были рассмотрены нами ранее, в данной работе были проанализированы гены сигнальных путей окислительного и эндоплазматического стресса. В отличие от генов, кодирующих маркеры эндотелиального фенотипа, компоненты эндотелиальной базальной мембраны, компоненты субэндотелиального внеклеточного матрикса, белки сигнальных путей ангиогенеза, а также белки сигнальных путей активации и агрегации тромбоцитов и свертывания крови, гены сигнальных путей окислительного стресса были ожидаемо более гиперэкспрессированы в дисфункциональных ЭК (14 генов с кратностью изменения экспрессии ≥ 1,50 и 7 генов с кратностью изменения экспрессии ≤ 0,67) в сравнении с контрольными ЭК (табл. 16).

Аналогичное наблюдение было сделано в отношении генов сигнальных путей эндоплазматического стресса, гиперэкспрессия которых чаще наблюдалась в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными (16 генов с кратностью изменения экспрессии ≥ 1,50 и 9 генов с кратностью изменения экспрессии ≤ 0,67, табл. 17). Выраженность

Таблица 16. Ранжирование генов сигнальных путей окислительного стресса по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 16. Expression of the genes encoding the oxidative stress proteins (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
PARK7	57,23	138,96	2,43
STX4	17,76	41,28	2,32
CUL3	10,02	20,20	2,02
STK24	12,33	24,43	1,98
SLC25A24	18,38	34,55	1,88
PRDX5	295,53	549,00	1,86
PNPT1	11,00	19,96	1,81
PRDX3	40,72	71,45	1,75
EIF2S1	33,73	57,03	1,69
PPIA	319,36	494,21	1,55
NUDT2	27,29	42,13	1,54
RBX1	26,86	41,36	1,54
ARL6IP5	127,29	195,06	1,53
ATP2A2	43,14	64,89	1,50
VKORC1L1	31,49	46,95	1,49
HTRA2	27,60	40,99	1,49
GSR	32,04	45,63	1,42
GPX8	59,49	79,93	1,34
HSPA1A	55,08	73,99	1,34
PRKAA1	39,56	49,04	1,24
PYCR2	33,14	38,30	1,16
LONP1	41,81	45,43	1,09
NAGLU	36,77	38,60	1,05
ERMP1	6,48	6,28	0,97
STAU1	165,40	159,73	0,97
RWDD1	31,96	30,46	0,95
NQO1	404,63	339,55	0,84
G6PD	139,70	110,52	0,79
GPX1	2 042,33	1 482,36	0,73
SNCA	31,23	21,15	0,68
PRDX2	219,79	148,21	0,67
ABCC1	50,07	31,82	0,64
PARP1	25,68	16,22	0,63
HM13	87,21	44,53	0,51
STK25	155,46	78,37	0,50
PRKRA	18,93	8,31	0,44
PYCR1	130,75	45,02	0,34

Таблица 17. Ранжирование генов сигнальных путей эндоплазматического стресса по кратности изменения их экспрессии (отражаемой средним значением количества транскриптов на миллион прочтений) в дисфункциональных ЭК в сравнении с контрольными ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования

Table 17. Expression of the genes encoding the endoplasmic reticulum stress proteins (measured as mean transcripts per million at RNA sequencing) in control and dysfunctional ECs. Fold change ranking

Ген / Gene	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в контрольной группе / Mean TPM in the intact ECs	Среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений в группе дисфункции эндотелия / Mean TPM in dysfunctional ECs	Кратность изменения экспрессии / Fold change
BCAP31	56,77	145,89	2,57
TMX1	14,23	34,57	2,43
UFM1	24,38	57,82	2,37
TARDBP	29,61	68,18	2,30
CDK5RAP3	14,58	32,75	2,25
PPP2CB	47,89	96,82	2,02
NCK1	16,06	31,55	1,96
PDIA6	152,74	288,14	1,89
UBA5	6,16	11,56	1,88
DDRGK1	30,13	56,05	1,86
ERO1A	35,28	61,69	1,75
MARCKS	243,53	422,77	1,74
EIF2S1	33,73	57,03	1,69
TNFRSF10B	191,97	319,77	1,67
UBQLN1	49,66	74,77	1,51
ATP2A2	43,14	64,89	1,50
TMTC3	15,21	21,96	1,44
UFL1	19,04	27,39	1,44
ERP44	10,87	14,92	1,37
PDIA3	119,11	143,84	1,21
EIF2B5	14,04	16,64	1,19
UFC1	92,84	104,67	1,13
DNAJC10	31,95	34,44	1,08
OS9	282,09	270,39	0,96
GORASP2	77,63	70,31	0,91
FLOT1	85,27	73,16	0,86
HSP90B1	294,98	237,47	0,81
SRPX	686,46	451,31	0,66
TMEM33	26,00	16,23	0,62
SEC16A	68,12	39,01	0,57
HSPA5	639,07	347,14	0,54
P4HB	671,76	331,35	0,49
THBS1	6 146,34	2 862,75	0,47
PDIA4	533,33	220,61	0,41
HYOU1	264,28	106,27	0,40
WFS1	137,99	36,35	0,26

окислительного и эндоплазматического стресса в дисфункциональных ЭК позволила предположить их значимость в контексте выявленной ранее провоспалительной активации ЭК.

Биоинформатический анализ молекулярных категорий, статистически значимо более представленных среди 300 (10%) генов, гиперэкспрессированных в дисфункциональных ЭК, выявил среди них группы молекул ответа на повреждения ДНК, реакции клетки на различные виды стресса, аутофагии (физиологической утилизации собственных компонентов клетки для получения мономеров и энергии) и провоспалительной активации (табл. 18).

Обсуждение

Анализ диагностических инструментов для определения дисфункции эндотелия в клинической практике требует предварительных поисковых исследований при помощи высокопроизводительных подходов для корректной идентификации патологических изменений в биохимических процессах и соответствующих молекулярных маркеров. Полнотранскриптомное секвенирование позволяет объективно сравнить глобальный профиль генной экспрессии в интактных и дисфункциональных ЭК и установить патологические изменения, характерные для дисфункции эндотелия. При этом важно отметить, что многочисленность способов посттранскрипционной регуляции (альтернативный сплайсинг, редактирование нуклеотидов внутри мРНК, 5’-кэппинг и 3’-полиаденилирование и соответствующие обратные механизмы декэппинга и деаденилирования, механизмы регуляции транспорта мРНК из ядра в цитоплазму белками-шаттлами, деградация мРНК в результате связывания микроРНК с 3’-нетранслируемыми последовательностями) обусловливает существенные различия между иерархией экспрессии молекул на генном и на белковом уровне и ограничивает силу соответствующей корреляционной связи. В свою очередь, ультравысокоэффективная жидкостная хроматография, совмещенная с тандемной масс-спектрометрией, позволяет оценить профиль наиболее экспрессируемых белков (как правило, от 3000 до 4000 молекул) и оценить соответствующие изменения молекулярного профиля. Именно этот метод и был применен в данной работе для сравнения различий между ЭК-КА и ЭК-ВГА, а также для сравнения качественного и количественного состава экспрессируемых ими молекул с таковым у интактных (контрольных) и дисфункциональных ЭК.

Дисфункциональное состояние ЭК характеризовалось снижением экспрессии типичных маркеров эндотелиального фенотипа, белков базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, а также ангиогенных белков на фоне повышения экспрессии белков окислительного и эндоплазматического стресса. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные о снижении выделения ЭК компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса ЭК-КА и ЭК-ВГА при дисфункции эндотелия [18] и согласуются с выявленным ранее снижением жизнеспособности ЭК и развивающемся окислительном и эндоплазматическом стрессе при воздействии кальципротеиновых частиц [19–22]. Выявленный в настоящем исследовании дисфункциональный фенотип ЭК совпадает с таковым при патологическом старении, сопровождающемся нарушением барьерной функции ЭК, в том числе снижением экспрессии характерных для ЭК белков плотных и адгезивных контактов [23–25], сниженной ангиогенной активностью ЭК [26–29] и выраженным окислительным [26–29] и эндоплазматическим [30, 31] стрессом. Ассоциированный со старением секреторный фенотип также характеризуется повышенным выделением провоспалительных цитокинов и хемокинов [32–34], что совпадает с профилем дисфункциональных ЭК [35, 36]. Работы, посвященные сравнению генной и белковой экспрессии ЭК-КА и ЭК-ВГА, в литературе практически отсутствуют, хотя ранее было показано, что паракринные взаимодействия между ЭК-КА и ЭК-ВГА более благотворны, чем между ЭК-КА и эндотелиальными клетками большой подкожной вены человека, и сопровождаются повышенной экспрессией транскрипционного фактора эндотелиальной дифференцировки *HES1*, снижением транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода Snail и Slug (кодируемых генами *SNAI1* и *SNAI2*), повышенной экспрессией эндотелиальной NO-синтазы, подавлением провоспалительной активации и увеличением ангиогенного потенциала [37, 38]. Частично это нашло подтверждение и в данной работе. ЭК-КА и ЭК-ВГА характеризовались дифференциальной экспрессией белков различных сигнальных путей ангиогенеза: в ЭК-КА были гиперэкспрессированы эфриновые рецепторы, а в ЭК-ВГА – ангиопоэтины, их рецепторы и корецепторы к VEGF. Кроме того, профиль компонентов базальной мембраны и внеклеточного матрикса ЭК-ВГА и интактных ЭК отличался схожестью. Следует отметить, что даже транскриптомное и протеомное исследование не смогли выявить отдельных белков-маркеров, специфичных конкретно для ЭК-КА или ЭК-ВГА. Вероятнее всего, даже ЭК атерочувствительных и атерорезистентных артерий не имеют уникальных белков, которые могли бы позволить отличить их друг от друга в культуре. Тем не менее, это не умаляет различий в экспрессии различных сигнальных путей между ЭК-КА и ЭК-ВГА.

Полученные результаты разграничивают молекулярные профили интактных и дисфункциональных ЭК, а также позволяют провести некото-

Таблица 18. Молекулярные категории биоинформатических баз данных (Gene Ontology и Reactome) среди 300 (10%) генов с наиболее высоким рангом гиперэкспрессии в дисфункциональных ЭК относительно контрольных ЭК при анализе данных полнотранскриптомного секвенирования. Ранжирование по мануально выделенным классам молекул и по кратности изменения экспрессии (fold change)
Table 18. Molecular terms (defined through the Gene Ontology and Reactome databases) among 300 (10%) genes with the highest overexpression in dysfunctional ECs in comparison with the control ECs. Molecular class ranking followed by a fold change ranking

База данных / Database	Молекулярная категория / Molecular term	Номер молекулярной категории в базе данных / ID number	Количество генов в молекулярной категории из 300 наиболее экспрессированных генов / Number of molecular term genes in 300 most expressed genes	Процент генов молекулярной категории из 300 наиболее экспрессированных генов/ Proportion of molecular term genes from 300 most expressed genes	Кратность изменения экспрессии / Fold change	Значение FDR / FDR	Класс молекул / Molecular class
Reactome	p53-независимый ответ на повреждения ДНК / p53-independent DNA damage response	R-HSA-69610	12	3,95	14,61	$4,29 \times 10^{-9}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	p53-независимая контрольная точка оценки повреждений ДНК на стадии G1/S / p53-independent G1/S DNA damage checkpoint	R-HSA-69613	12	3,95	14,61	$4,29 \times 10^{-9}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	Регуляция апоптоза / Regulation of apoptosis	R-HSA-169911	12	3,95	13,90	$7,48 \times 10^{-9}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	p53-зависимая контрольная точка оценки повреждений ДНК на стадии G1 / p53-dependent G1 DNA damage response	R-HSA-69563	12	3,95	10,75	$9,58 \times 10^{-8}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	p53-зависимая контрольная точка оценки повреждения ДНК на стадии G1/S / p53-dependent G1/S DNA damage checkpoint	R-HSA-69580	12	3,95	10,75	$9,58 \times 10^{-8}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	Контрольные точки оценки повреждений ДНК на стадии G1/S / G1/S DNA damage checkpoints	R-HSA-69615	12	3,95	10,36	$1,33 \times 10^{-7}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	Апоптоз / Apoptosis	R-HSA-109581	16	5,26	4,58	$1,27 \times 10^{-5}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	Программируемая гибель клетки / Programmed cell death	R-HSA-5357801	17	5,59	4,06	$2,57 \times 10^{-5}$	Ответ на повреждения ДНК / DNA damage response
Reactome	Клеточный ответ на гипоксию / Cellular response to hypoxia	R-HSA-1234174	13	4,28	9,96	$5,22 \times 10^{-8}$	Реакция клетки на стресс / Stress response
Reactome	Клеточный ответ на голодание / Cellular response to starvation	R-HSA-9711097	28	9,21	8,47	$1,19 \times 10^{-15}$	Реакция клетки на стресс / Stress response
Gene Ontology Biological Process	Клеточный ответ на нарушения фолдинга / Response to unfolded protein	GO:0006986	8	2,63	8,10	$5,89 \times 10^{-3}$	Реакция клетки на стресс / Stress response
Gene Ontology Molecular Function	Связывание белков с нарушенным фолдингом / Unfolded protein binding	GO:0051082	14	4,61	7,04	$8,39 \times 10^{-6}$	Реакция клетки на стресс / Stress response
Reactome	Клеточный ответ на химический стресс / Cellular response to chemical stress	R-HSA-9711123	20	6,58	4,77	$2,92 \times 10^{-7}$	Реакция клетки на стресс / Stress response
Reactome	Клеточный ответ на стресс / Cellular responses to stress	R-HSA-2262752	59	19,41	3,47	$1,66 \times 10^{-15}$	Реакция клетки на стресс / Stress response
Reactome	Клеточный ответ на стимулы / Cellular responses to stimuli	R-HSA-8953897	59	19,41	3,05	$4,47 \times 10^{-13}$	Реакция клетки на стресс / Stress response
Gene Ontology Cellular Component	Главный комплекс протеасом / Proteasome core complex	GO:0005839	7	2,30	24,10	$6,29 \times 10^{-6}$	Аутофагия / Autophagy
Gene Ontology Cellular Component	Комплекс протеасом / Proteasome complex	GO:0000502	12	3,95	14,00	$2,19 \times 10^{-8}$	Аутофагия / Autophagy
Reactome	Сборка протеасом / Proteasome assembly	R-HSA-9907900	12	3,95	10,96	$8,16 \times 10^{-8}$	Аутофагия / Autophagy
Reactome	Аутофагия / Autophagy	R-HSA-9612973	10	3,29	2,97	$2,50 \times 10^{-2}$	Аутофагия / Autophagy
Reactome	Деубиквитинирование / Deubiquitination	R-HSA-5688426	15	4,93	2,30	$2,24 \times 10^{-2}$	Аутофагия / Autophagy
Reactome	Активация транскрипционного фактора NF-κB в B-лимфоцитах / Activation of NF-kappaB in B cells	R-HSA-1169091	12	3,95	10,55	$1,14 \times 10^{-7}$	Воспаление / Inflammation
Reactome	Сигнальный путь интерлейкина-12 / Interleukin-12 signaling	R-HSA-9020591	8	2,63	7,60	$3,87 \times 10^{-4}$	Воспаление / Inflammation
Reactome	Сигнальный путь интерлейкина-1 / Interleukin-1 signaling	R-HSA-9020702	13	4,28	6,05	$8,65 \times 10^{-6}$	Воспаление / Inflammation
Reactome	Сигнальные пути интерлейкинов / Signaling by Interleukins	R-HSA-449147	22	7,24	2,22	$4,00 \times 10^{-3}$	Воспаление / Inflammation
Reactome	Сигнальные пути цитокинов / Cytokine Signaling in Immune system	R-HSA-1280215	29	9,54	1,72	$2,05 \times 10^{-2}$	Воспаление / Inflammation
Reactome	Врожденная иммунная система / Innate immune system	R-HSA-168249	40	13,16	1,65	$7,15 \times 10^{-3}$	Воспаление / Inflammation

рые параллели между дисфункциональными (при моделировании дисфункции эндотелия *in vitro*) и атерочувствительными (*in vivo*) и интактными (при моделировании на клеточных культурах) и атерорезистентными (в организме человека) ЭК. Последующие эксперименты могут быть направлены на расширенную оценку совокупности молекул, выделяемых ЭК-КА и ЭК-ВГА в культуральную среду (эндотелиального секретома) посредством дот-блоттинга. При помощи таких панелей возможно провести скрининговое измерение маркеров эндотелиального фенотипа, белков эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, а также ангиогенных белков в микроокружении ЭК для более подробного сопоставления интактных ЭК, дисфункциональных ЭК, ЭК-КА и ЭК-ВГА [39, 40]. Дальнейшие исследования могут быть направлены на определение белков, являющихся приоритетными кандидатами на включение в эти панели.

К ограничениям данного исследования можно отнести разных доноров, от которых были получены ЭК-КА и ЭК-ВГА, что подразумевает некоторые индивидуальные (донор-зависимые) различия между культурами клеток. В данном случае, однако, это ограничение исследования было неизбежным (в отличие от ЭК-ВГА, которые могут быть получены прижизненно, ЭК-КА могут быть получены только от кадаверного материала, что априори исключало возможность их выделения). В числе прочих ограничений можно назвать определенное количество пассажей (от трех до пяти), которое ЭК-КА и ЭК-ВГА провели в культуре, что также несколько нивелирует исходные различия между данными клетками *in vivo*. Данное ограничение, однако, также можно назвать неотъемлемым, поскольку получение конфлюэнтного монослоя для выделения достаточного для полнотранскриптомного секвенирования количества РНК и достаточного для хромато-масс-спектрометрического анализа количества белка требует определенного количества клеточных делений и не менее двух пассажей (с учетом двух-трех пассажей, необходимых для начала эксперимента и для получения конфлюэнтной культуры). К преимуществам исследования можно отнести его мультиомиксный подход (сочетание транскриптомного и протеомного методов), который позволяет провести одновременное измерение экспрессии значительного количества молекул на генном и белковом уровне. Вероятнее всего, анализ секретома ЭК-КА и ЭК-ВГА позволит сделать вывод о молекулярных основах их гетерогенности в патофизиологическом контексте.

Заключение

Дисфункция ЭК может приводить к снижению экспрессии генов ряда маркеров эндотелиального фенотипа, компонентов базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса и молекул сигнальных путей ангиогенеза, а также к повышению экспрессии генов сигнальных путей окислительного и эндоплазматического стресса. В сравнении с ЭК-ВГА ЭК-КА характеризуются повышенной экспрессией белков сигнальных путей ангиогенеза, в том числе эфриновых рецепторов (EPHB2 и EPHB4), а также обеих субъединиц эндотелиального интегрина αvβ3 (ITGAV и ITGB3). ЭК-ВГА отличаются повышенной экспрессией транскрипционных факторов эндотелиальной дифференцировки (ERG и FLI1), ангиопоэтинов (ANGPT2 и ANGPTL2), их рецепторов (PTPRB и TEK) и ко-рецепторов к VEGF (NRP1 и NRP2), а также более высокой экспрессией компонентов базальной мембраны и внеклеточного матрикса, гиперэкспрессированных в интактных ЭК (ламинина, коллагена IV типа, фактора фон Виллебранда, ангиопоэтиноподобного белка, бигликана, мультимерина-1 и катепсина С). Таким образом, ЭК-КА и ЭК-ВГА имеют выраженные различия в экспрессии маркеров эндотелиального фенотипа, белков базальной мембраны, внеклеточного матрикса и сигнальных путей ангиогенеза.

Конфликт интересов

В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Степанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.О. Юрьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Репкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Р. Кабилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Тупикин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

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/.

Благодарности

Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография, совмещенная с тандемной масс-спектрометрией (УФЭЖХ-МС/МС), была проведена на оборудовании Ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Научного парка СПбГУ.

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 фдерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Степанов Александр Денисович, 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** 0009-0009-7947-5917

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

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

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

Репкин Егор Алексеевич, специалист ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» научного парка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8599-3173

Кабилов Марсель Расимович, руководитель центра коллективного пользования «Геномика» федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2777-0833

Тупикин Алексей Евгеньевич, научный сотрудник центра коллективного пользования «Геномика» федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8194-0322

Author Information Form

Markova Victoria E., 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

Stepanov Alexander D., 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** 0009-0009-7947-5917

Frolov Alexey V., MD, PhD, 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

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

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

Repkin Egor A., Specialist, Resource Centre Development of Molecular and Cellular Technologies, Research Park, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8599-3173

Kabilov Marsel R., Head of the Genomics Core Facility, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2777-0833

Tupikin Alexey E., Research Fellow, Genomics Core Facility, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8194-0322

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, PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

САД – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание 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

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

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

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

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

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

КАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, 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 collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAD – 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

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

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

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

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

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

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

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. 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. 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.

3. 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.

4. Philippe A, Chocron R, Gendron N, Bory O, Beauvais A, Peron N, Khider L, Guerin CL, Goudot G, Levasseur F, Peronino C, Duchemin J, Brichet J, Sourdeau E, Desvard F, Bertil S, Pene F, Cheurfa C, Szwebel TA, Planquette B, Rivet N, Jourdi G, Hauw-Berlemont C, Hermann B, Gaussem P, Mirault T, Terrier B, Sanchez O, Diehl JL, Fontenay M, Smadja DM. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. Angiogenesis. 2021;24(3):505-517. doi: 10.1007/s10456-020-09762-6.

5. El Otmani H, Frunt R, Smits S, Barendrecht AD, de Maat S, Fijnheer R, Lenting PJ, Tersteeg C. Plasmin-cleaved von Willebrand factor as a biomarker for microvascular thrombosis. Blood. 2024;143(20):2089-2098. doi: 10.1182/blood.2023021265.

6. Chung DW, Platten K, Ozawa K, Adili R, Pamir N, Nussdorfer F, St John A, Ling M, Le J, Harris J, Rhoads N, Wang Y, Fu X, Chen J, Fazio S, Lindner JR, López JA. Low-density lipoprotein promotes microvascular thrombosis by enhancing von

Willebrand factor self-association. Blood. 2023;142(13):1156-1166. doi: 10.1182/blood.2023019749.

7. Plautz WE, Haldeman SH, Dyer MR, Sperry JL, Guyette FX, Loughran PA, Alvikas J, Hassoune A, Hoteit L, Alsaadi N, Zuckerbraun BS, Rollins-Raval MA, Raval JS, Mota RI, Neal MD; A TACTIC Publication. Reduced cleavage of von willebrand factor by ADAMTS13 is associated with microangiopathic acute kidney injury following trauma. Blood Coagul Fibrinolysis. 2022;33(1):14-24. doi: 10.1097/MBC.0000000000001089.

8. Edvardsen MS, Hansen ES, Ueland T, Aukrust P, Brækkan SK, Morelli VM, Hansen JB. Impact of the von Willebrand factor-ADAMTS-13 axis on the risk of future venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2023;21(5):1227-1237. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.024.

9. Michels A, Dwyer CN, Mewburn J, Nesbitt K, Kawecki C, Lenting P, Swystun LL, Lillicrap D. von Willebrand Factor Is a Critical Mediator of Deep Vein Thrombosis in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(12):2860-2874. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314690.

10. Kozlov S, Okhota S, Avtaeva Y, Melnikov I, Matroze E, Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.

11. Cho ME, Brunt VE, Shiu YT, Bunsawat K. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a clinical perspective. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2025;329(1):H135-H153. doi: 10.1152/ajpheart.00908.2024.

12. 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.

13. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.

14. Gomez-Salinero JM, Redmond D, Rafii S. Microenvironmental determinants of endothelial cell heterogeneity. Nat Rev Mol Cell Biol. 2025;26(6):476-495. doi: 10.1038/s41580-024-00825-w.

15. 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.

16. Gaudino M, Bakaeen FG, Sandner S, Aldea GS, Arai H, Chikwe J, Firestone S, Fremes SE, Gomes WJ, Bong-Kim K, Kisson K, Kurlansky P, Lawton J, Navia D, Puskas JD, Ruel M, Sabik JF, Schwann TA, Taggart DP, Tatoulis J, Wyler von Ballmoos M. Expert systematic review on the choice of conduits for coronary artery bypass grafting: endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and The Society of Thoracic Surgeons (STS). J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;166(4):1099-1114. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.06.017.

17. 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.

18. Stepanov A, Shishkova D, Markova V, Markova Y, Frolov A, Lazebnaya A, Oshchepkova K, Perepletchikova D, Smirnova D, Basovich L, Repkin E, Kutikhin A. Proteomic Profiling of Endothelial Cell Secretomes After Exposure to Calciprotein Particles Reveals Downregulation of Basement Membrane Assembly and Increased Release of Soluble CD59. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11382. doi: 10.3390/ijms252111382.

19. Feenstra L, Kutikhin AG, Shishkova DK, Buikema H, Zeper LW, Bourgonje AR, Krenning G, Hillebrands JL. Calciprotein Particles Induce Endothelial Dysfunction by Impairing Endothelial Nitric Oxide Metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(3):443-455.

20. Feenstra L, Zeper LW, van de Langenberg B, Kahlman EJEM, de La Roij G, Reijrink M, Bernay B, Chatre L, Kuipers J, Giepmans BNG, Mastik MF, Kooistra W, Lodewijk ME, Zuidscherwoude M, Pol RA; TransplantLines Investigators; Smith ER, Krenning G, de Baaij JHF, Hillebrands JL, Hoenderop JGJ. Calciprotein particle-activated endothelial cells aggravate smooth muscle cell calcification via paracrine signalling. Cell Mol Life Sci. 2025;82(1):177. doi: 10.1007/s00018-025-05702-z.

21. Shishkova DK, Velikanova EA, Bogdanov LA, Sinitsky MY, Kostyunin AE, Tsepokina AV, Gruzdeva OV, Mironov AV, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Krivkina EO, Matveeva VG, Hryachkova ON, Markova VE, Dyleva YA, Belik EV, Frolov AV, Shabaev AR, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Kolmykov RP, Sevostyanov OG, Russakov DM, Dolganyuk VF, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Kozhukhov AS, Brusina EB, Ismagilov ZR, Barbarash OL, Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

22. Shishkova D, Lobov A, Repkin E, Markova V, Markova Y, Sinitskaya A, Sinitsky M, Kondratiev E, Torgunakova E, Kutikhin A. Calciprotein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.

23. Najari Beidokhti M, Villalba N, Ma Y, Reynolds A, Villamil JH, Yuan SY. Lung endothelial cell senescence impairs barrier function and promotes neutrophil adhesion and migration. Geroscience. 2025;47(3):2655-2671. doi: 10.1007/s11357-025-01517-9.

24. Ting KK, Coleman P, Kim HJ, Zhao Y, Mulangala J, Cheng NC, Li W, Gunatilake D, Johnstone DM, Loo L, Neely GG, Yang P, Götz J, Vadas MA, Gamble JR. Vascular senescence and leak are features of the early breakdown of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease models. Geroscience. 2023;45(6):3307-3331. doi: 10.1007/s11357-023-00927-x.

25. Novo JP, Gee L, Caetano CA, Tomé I, Vilaça A, von Zglinicki T, Moreira IS, Jurk D, Rosa S, Ferreira L. Blood-brain barrier dysfunction in aging is mediated by brain endothelial senescence. Aging Cell. 2024;23(9):e14270. doi: 10.1111/acel.14270.

26. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, Wren JD, Giles CB, Griffin CT, Murfee WL, Pacher P, Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

27. Xiao P, Zhang Y, Zeng Y, Yang D, Mo J, Zheng Z, Wang J, Zhang Y, Zhou Z, Zhong X, Yan W. Impaired angiogenesis in ageing: the central role of the extracellular matrix. J Transl Med. 2023;21(1):457. doi: 10.1186/s12967-023-04315-z.

28. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

29. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. Exp Mol Med. 2023;55(1):1-12. doi: 10.1038/s12276-022-00906-w.

30. Fatima S, Ambreen S, Mathew A, Elwakiel A, Gupta A, Singh K, Krishnan S, Rana R, Khawaja H, Gupta D, Manoharan J, Besler C, Laufs U, Kohli S, Isermann B, Shahzad K. ER-Stress and Senescence Coordinately Promote Endothelial Barrier Dysfunction in Diabetes-Induced Atherosclerosis. Nutrients. 2022;14(14):2786. doi: 10.3390/nu14142786.

31. Biwer LA, Askew-Page HR, Hong K, Milstein J, Johnstone SR, Macal E, Good ME, Bagher P, Sonkusare SK, Isakson BE. Endothelial calreticulin deletion impairs endothelial function in aged mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(5):H1041-H1048. doi: 10.1152/ajpheart.00586.2019.

32. Wang B, Han J, Elisseeff JH, Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):958-978. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

33. Mehdizadeh M, Aguilar M, Thorin E, Ferbeyre G, Nattel S. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance. Nat Rev Cardiol. 2022;19(4):250-264. doi: 10.1038/s41569-021-00624-2.

34. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(2):75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w.

35. Shishkova D, Markova V, Markova Y, Sinitsky M, Sinitskaya A, Matveeva V, Torgunakova E, Lazebnaya A, Stepanov A, Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial

Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

36. Shishkova D, Lobov A, Zainullina B, Matveeva V, Markova V, Sinitskaya A, Velikanova E, Sinitsky M, Kanonykina A, Dyleva Y, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

37. 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.

38. Фролов А.В., Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Поддубняк А.О., Каноныкина А.Ю., Загородников Н.И., Григорьев Е.В., Кутихин А.Г. Оценка паракринных эффектов кондиционированной среды в ходе ее перекрестного добавления при моделировании взаимодействий в морфофункциональной системе “кондуит–артерия”. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 8. С. 940-956. doi: 10.31857/S0869813922080039.

39. 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.

40. 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.

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. 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.

3. 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.

4. Philippe A, Chocron R, Gendron N, Bory O, Beauvais A, Peron N, Khider L, Guerin CL, Goudot G, Levasseur F, Peronino C, Duchemin J, Brichet J, Sourdeau E, Desvard F, Bertil S, Pene F, Cheurfa C, Szwebel TA, Planquette B, Rivet N, Jourdi G, Hauw-Berlemont C, Hermann B, Gaussem P, Mirault T, Terrier B, Sanchez O, Diehl JL, Fontenay M, Smadja DM. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. Angiogenesis. 2021;24(3):505-517. doi: 10.1007/s10456-020-09762-6.

5. El Otmani H, Frunt R, Smits S, Barendrecht AD, de Maat S, Fijnheer R, Lenting PJ, Tersteeg C. Plasmin-cleaved von Willebrand factor as a biomarker for microvascular thrombosis. Blood. 2024;143(20):2089-2098. doi: 10.1182/blood.2023021265.

6. Chung DW, Platten K, Ozawa K, Adili R, Pamir N, Nussdorfer F, St John A, Ling M, Le J, Harris J, Rhoads N, Wang Y, Fu X, Chen J, Fazio S, Lindner JR, López JA. Low-density lipoprotein promotes microvascular thrombosis by enhancing von Willebrand factor self-association. Blood. 2023;142(13):1156-1166. doi: 10.1182/blood.2023019749.

7. Plautz WE, Haldeman SH, Dyer MR, Sperry JL, Guyette FX, Loughran PA, Alvikas J, Hassoune A, Hoteit L, Alsaadi N, Zuckerbraun BS, Rollins-Raval MA, Raval JS, Mota RI, Neal MD; A TACTIC Publication. Reduced cleavage of von willebrand factor by ADAMTS13 is associated with microangiopathic acute kidney injury following trauma. Blood Coagul Fibrinolysis. 2022;33(1):14-24. doi: 10.1097/MBC.0000000000001089.

8. Edvardsen MS, Hansen ES, Ueland T, Aukrust P, Brækkan SK, Morelli VM, Hansen JB. Impact of the von Willebrand factor-ADAMTS-13 axis on the risk of future venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2023;21(5):1227-1237. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.024.

9. Michels A, Dwyer CN, Mewburn J, Nesbitt K, Kawecki C, Lenting P, Swystun LL, Lillicrap D. von Willebrand Factor Is a Critical Mediator of Deep Vein Thrombosis in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(12):2860-2874. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314690.

10. Kozlov S, Okhota S, Avtaeva Y, Melnikov I, Matroze E, Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.

11. Cho ME, Brunt VE, Shiu YT, Bunsawat K. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a clinical perspective. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2025;329(1):H135-H153. doi: 10.1152/ajpheart.00908.2024.

12. 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.

13. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.

14. Gomez-Salinero JM, Redmond D, Rafii S. Microenvironmental determinants of endothelial cell heterogeneity. Nat Rev Mol Cell Biol. 2025;26(6):476-495. doi: 10.1038/s41580-024-00825-w.

15. 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.

16. Gaudino M, Bakaeen FG, Sandner S, Aldea GS, Arai H, Chikwe J, Firestone S, Fremes SE, Gomes WJ, Bong-Kim K, Kisson K, Kurlansky P, Lawton J, Navia D, Puskas JD, Ruel M, Sabik JF, Schwann TA, Taggart DP, Tatoulis J, Wyler von Ballmoos M. Expert systematic review on the choice of conduits for coronary artery bypass grafting: endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and The Society of Thoracic Surgeons (STS). J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;166(4):1099-1114. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.06.017.

17. 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.

18. Stepanov A, Shishkova D, Markova V, Markova Y, Frolov A, Lazebnaya A, Oshchepkova K, Perepletchikova D, Smirnova D, Basovich L, Repkin E, Kutikhin A. Proteomic Profiling of Endothelial Cell Secretomes After Exposure to Calciprotein Particles Reveals Downregulation of Basement Membrane Assembly and Increased Release of Soluble CD59. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11382. doi: 10.3390/ijms252111382.

19. Feenstra L, Kutikhin AG, Shishkova DK, Buikema H, Zeper LW, Bourgonje AR, Krenning G, Hillebrands JL. Calciprotein Particles Induce Endothelial Dysfunction by Impairing Endothelial Nitric Oxide Metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(3):443-455.

20. Feenstra L, Zeper LW, van de Langenberg B, Kahlman EJEM, de La Roij G, Reijrink M, Bernay B, Chatre L, Kuipers J, Giepmans BNG, Mastik MF, Kooistra W, Lodewijk ME, Zuidscherwoude M, Pol RA; TransplantLines Investigators; Smith ER, Krenning G, de Baaij JHF, Hillebrands JL, Hoenderop JGJ. Calciprotein particle-activated endothelial cells aggravate smooth muscle cell calcification via paracrine signalling. Cell Mol Life Sci. 2025;82(1):177. doi: 10.1007/s00018-025-05702-z.

21. Shishkova DK, Velikanova EA, Bogdanov LA, Sinitsky

MY, Kostyunin AE, Tsepokina AV, Gruzdeva OV, Mironov AV, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Krivkina EO, Matveeva VG, Hryachkova ON, Markova VE, Dyleva YA, Belik EV, Frolov AV, Shabaev AR, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Kolmykov RP, Sevostyanov OG, Russakov DM, Dolganyuk VF, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Kozhukhov AS, Brusina EB, Ismagilov ZR, Barbarash OL, Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

22. Shishkova D, Lobov A, Repkin E, Markova V, Markova Y, Sinitskaya A, Sinitsky M, Kondratiev E, Torgunakova E, Kutikhin A. Calciprotein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.

23. Najari Beidokhti M, Villalba N, Ma Y, Reynolds A, Villamil JH, Yuan SY. Lung endothelial cell senescence impairs barrier function and promotes neutrophil adhesion and migration. Geroscience. 2025;47(3):2655-2671. doi: 10.1007/s11357-025-01517-9.

24. Ting KK, Coleman P, Kim HJ, Zhao Y, Mulangala J, Cheng NC, Li W, Gunatilake D, Johnstone DM, Loo L, Neely GG, Yang P, Götz J, Vadas MA, Gamble JR. Vascular senescence and leak are features of the early breakdown of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease models. Geroscience. 2023;45(6):3307-3331. doi: 10.1007/s11357-023-00927-x.

25. Novo JP, Gee L, Caetano CA, Tomé I, Vilaça A, von Zglinicki T, Moreira IS, Jurk D, Rosa S, Ferreira L. Blood-brain barrier dysfunction in aging is mediated by brain endothelial senescence. Aging Cell. 2024;23(9):e14270. doi: 10.1111/acel.14270.

26. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, Wren JD, Giles CB, Griffin CT, Murfee WL, Pacher P, Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

27. Xiao P, Zhang Y, Zeng Y, Yang D, Mo J, Zheng Z, Wang J, Zhang Y, Zhou Z, Zhong X, Yan W. Impaired angiogenesis in ageing: the central role of the extracellular matrix. J Transl Med. 2023;21(1):457. doi: 10.1186/s12967-023-04315-z.

28. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

29. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. Exp Mol Med. 2023;55(1):1-12. doi: 10.1038/s12276-022-00906-w.

30. Fatima S, Ambreen S, Mathew A, Elwakiel A, Gupta A, Singh K, Krishnan S, Rana R, Khawaja H, Gupta D, Manoharan J, Besler C, Laufs U, Kohli S, Isermann B, Shahzad K. ER-Stress and Senescence Coordinately Promote Endothelial Barrier Dysfunction in Diabetes-Induced Atherosclerosis. Nutrients. 2022;14(14):2786. doi: 10.3390/nu14142786.

31. Biwer LA, Askew-Page HR, Hong K, Milstein J, Johnstone SR, Macal E, Good ME, Bagher P, Sonkusare SK, Isakson BE. Endothelial calreticulin deletion impairs endothelial function in aged mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(5):H1041-H1048. doi: 10.1152/ajpheart.00586.2019.

32. Wang B, Han J, Elisseeff JH, Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):958-978. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

33. Mehdizadeh M, Aguilar M, Thorin E, Ferbeyre G, Nattel S. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance. Nat Rev Cardiol. 2022;19(4):250-264. doi: 10.1038/s41569-021-00624-2.

34. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(2):75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w.

35. Shishkova D, Markova V, Markova Y, Sinitsky M, Sinitskaya A, Matveeva V, Torgunakova E, Lazebnaya A, Stepanov A, Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

36. Shishkova D, Lobov A, Zainullina B, Matveeva V, Markova V, Sinitskaya A, Velikanova E, Sinitsky M, Kanonykina A, Dyleva Y, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

37. 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.

38. Frolov A.V., Shishkova D.K., Markova V.E., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Poddubnyak A.O., Kanonykina A.Yu., Zagorodnikov N.I., Grigoriev E.V., Kutikhin A.G. Paracrine effects of conditioned medium during its cross-addition to arterial and venous endothelial cells. Russian Journal of Physiology. 2022. Vol. 108. № 8. P. 940-956. doi: 10.31857/S0869813922080039.

39. 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. Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2024. Vol. 13. № 3. P. 118-129. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-118-129.

40. 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. Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2024. Vol. 13. № S3. P. 173-190. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190.

Для цитирования: *Маркова В.Е., Шишкова Д.К., Степанов А.Д., Фролов А.В., Юрьева Ю.О., Лазебная А.И., Репкин Е.А., Кабилов М.Р., Тупикин А.Е., Кутихин А.Г. Сравнительный анализ экспрессии молекулярных маркеров дисфункции первичных эндотелиальных клеток коронарной и внутренней грудной артерии человека. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 80-104. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-80-104*

To cite: *Markova V.E., Shishkova D.K., Stepanov A.D., Frolov A.V., Yurieva Yu.O., Lazebnaya A.I., Repkin E.A., Kabilov M.R., Tupikin A.E., Kutikhin A.G. Molecular markers of endothelial dysfunction in primary human coronary artery and internal thoracic artery endothelial cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 80-104. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-80-104*

УДК 614.2:616-056.52 (575)
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-105-117

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ: АТЕРОГЕННАЯ СРЕДА И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

А.В. Мартыненко[1], А.Н. Ильницкий[2], Е.А. Воронина[3], В.В. Кашталап[4]

[1] Общество с ограниченной ответственностью «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic, ул. Тантана, 1, Ташкент, Республика Узбекистан, 100142; [2] Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Волоколамское шоссе, 116, Москва, Российская Федерация, 125371; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000; [4] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• В единой урбанизированной среде Центральной Азии три разные этнокультурные группы (узбеки, русские, корейцы) продемонстрировали сходный кардиометаболический фенотип: избыточная масса тела, инсулинорезистентность и триглицерид-зависимая атерогенность.

• У мужчин при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа отмечен более выраженный профиль остаточного риска: повышение уровня триглицеридов, холестерина не-ЛПВП, индекса атерогенности плазмы и снижение eGFR.

• Результаты обосновывают необходимость средоориентированных профилактических вмешательств (питание, физическая активность, городская среда) и усиления липидснижающей терапии уже в среднем возрасте для увеличения продолжительности здоровой жизни в регионе.

Актуальность	В странах Центральной Азии рост ожидаемой продолжительности жизни сочетается с устойчиво высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что ключевой вклад в утрату здоровья вносит атерогенная среда (калорийно-плотное питание, низкая повседневная активность, тепловые нагрузки, загрязнение воздуха, стресс), усиливающая инсулинорезистентность и триглицерид-зависимую атерогенность в среднем и старшем возрасте.
Цель	Изучить липидно-метаболический профиль жителей Центральной Азии в возрасте ≥ 50 лет, оценить показатели триглицерид-опосредованной атерогенности и инсулинорезистентности, их связь с полом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, атеросклерозом брахиоцефальных артерий и приемом статинов; продемонстрировать преобладание влияния общей урбанизированной среды над этническими различиями.
Материалы и методы	Одноцентровое кросс-секционное исследование (Ташкент, декабрь 2024 г. – август 2025 г.; дата отсечения 04.09.2025). Включено 167 участников (узбеки – 108, русские – 46, корейцы – 13; женщины – 66%) в возрасте ≥ 50 лет, рожденных и проживающих в странах Центральной Азии. Выполнены антропометрия, биохимические и гематологические исследования, допплерография брахиоцефальных артерий. Рассчитаны холестерин, не входящий в состав липопротеидов высокой плотности (не-ЛПВП), AIP, отношение триглицеридов (ТГ) к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП), remnant-C, HOMA-IR, QUICKI, TyG, eGFR (CKD-EPI 2021).
Результаты	Во всех этногруппах у женщин отмечен более благоприятный липидный профиль (выше ЛПВП, ниже Castelli I/II, AIP, соотношение ТГ/ЛПВП), тогда как у мужчин формировался фенотип комбинированной дислипидемии (повышенные ТГ, холестерин не-ЛПВП, AIP). У узбекских мужчин показатели HOMA-IR (5,0 ± 3,7) и QUICKI (0,33 ± 0,03) отражали выраженную инсулинорезистентность; схожие направления различий зарегистрированы в русской и корейской стратах. Наличие сахарного диабета 2-го типа было ассоциировано с более высокими уровнями глюкозы, инсулина, HOMA-IR,

Для корреспонденции: *Александр Владимирович Мартыненко, docalex120@gmail.com; адрес: ул. Тантана, 1, Ташкент, Республика Узбекистан, 100142*
Corresponding author: *Aleksandr V. Martynenko, docalex120@gmail.com; address: 1, Tantana St., Tashkent, Uzbekistan, 100142*

	AIP, холестерина не-ЛПВП, ТГ и снижением eGFR во всех полуэтнических слоях. При артериальной гипертензии определены более высокие значения индекса массы тела, ТГ, AIP и HOMA-IR. На фоне статинов снижались общий холестерин, ЛПНП, холестерин не-ЛПВП, однако AIP и TG/HDL-C оставались повышенными. Менее 40% пациентов достигали целевых значений ЛПНП по результатам терапии. Корреляционный анализ показал устойчивые положительные связи AIP, соотношения ТГ/ЛПВП и холестерина не-ЛПВП с HOMA-IR и TyG и отрицательные – с ЛПВП. Направление эффектов сохранялось при стратификации по полу и этничности.
Заключение	В условиях единой урбанизированной среды Центральной Азии доминировала триглицерид-зависимая атерогенность на фоне инсулинорезистентности с менее благоприятным фенотипом у мужчин и при наличии артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа независимо от этнической принадлежности. Практические приоритеты включают расширенную липидную оценку (холестерин не-ЛПВП, remnant-C, AIP, TyG), интенсификацию липиднижающей терапии (высокоинтенсивные статины ± эзетимиб/EPA), раннее выявление инсулинорезистентности и средоориентированные профилактические меры (питание, физическая активность, городская среда). Такая стратегия потенциально способна увеличить продолжительность здоровой жизни в регионе.
Ключевые слова	Центральная Азия • Старение • Здоровое старение • Метаболизм • Инсулинорезистентность • Атерогенная среда • Дислипидемия

Поступила в редакцию: *25.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.12.2025;* ***принята к печати:*** *20.12.2025*

HEALTHY LIFE EXPECTANCY IN CENTRAL ASIA: THE ATHEROGENIC ENVIRONMENT AND REGIONAL FEATURES OF CARDIOMETABOLIC PREVENTION

A.V. Martynenko[1], A.N. Ilnitskii[2], E.A. Voronina[3], V.V. Kashtalap[4]

[1] LLC «Multifunctional Medical Center» M-clinic, 1, Tantana St., Tashkent, Uzbekistan, 100142; [2] Autonomous non-profit Organization Research Medical Center «Gerontology», 116, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russian Federation, 125371; [3] Kemerovo State University, 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000; [4] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Within a shared urban environment in Central Asia, three distinct ethnocultural groups (Uzbeks, Russians and Koreans) display a broadly similar cardiometabolic phenotype characterized by excess body weight, insulin resistance and triglyceride-driven atherogenicity.

• In men with arterial hypertension and type 2 diabetes, a more pronounced residual-risk profile is observed, including higher triglycerides, non-HDL cholesterol, a higher atherogenic index of plasma and lower eGFR.

• The findings support the need for environment-focused preventive interventions (nutrition, physical activity, urban design) and for intensifying lipid-lowering therapy already in midlife, in order to increase healthy life expectancy in the region.

Background	In Central Asian countries, rising life expectancy coexists with persistently high cardiovascular mortality. It is assumed that an atherogenic environment (energy-dense diets, low everyday physical activity, heat exposure, air pollution and chronic stress) amplifies insulin resistance and triglyceride-driven atherogenicity in middle-aged and older adults.
Aim	To characterize the lipid and metabolic profile of Central Asian residents aged ≥ 50 years; to assess indices of triglyceride-mediated atherogenicity and insulin resistance and their association with sex, arterial hypertension (AH), type 2 diabetes (T2D), carotid atherosclerosis and statin use; and to demonstrate that the impact of a shared urban environment outweighs ethnic differences.

Methods	We conducted a single-centre cross-sectional study in Tashkent (December 2024 – August 2025; cut-off date 4 September 2025). We enrolled 167 participants (Uzbeks n = 108, Russians n = 46, Koreans n = 13; 66% women) aged ≥ 50 years, born and living in Central Asian countries. Anthropometry, biochemical and hematological tests, and carotid duplex ultrasonography were performed. The following indices were calculated: non-HDL-C, AIP, TG/HDL-C, remnant cholesterol, HOMA-IR, QUICKI, TyG and eGFR (CKD-EPI 2021). Statistical analyses included the t-test/Mann–Whitney test, Fisher's exact test and Spearman's ρ; multiple testing was controlled using Benjamini–Hochberg FDR correction; α = 0.05.
Results	Across all ethnic groups, women showed a more favorable lipid profile (higher HDL-C, lower Castelli I/II, AIP and TG/HDL-C), whereas men more often exhibited a combined dyslipidemia phenotype (elevated TG, non-HDL-C and AIP). Among Uzbek men, HOMA-IR 5.0 ± 3.7 and QUICKI 0.33 ± 0.03 reflected marked insulin resistance; similar patterns were observed in the Russian and Korean strata. The presence of T2D was associated with higher glucose, insulin, HOMA-IR, AIP, non-HDL-C and triglycerides, and with lower eGFR in all sex-ethnic subgroups. In patients with AH, BMI, TG, AIP and HOMA-IR were higher. Under statin therapy, total cholesterol/LDL-C/non-HDL-C were reduced, but AIP and TG/HDL-C remained elevated; fewer than 40% of treated patients achieved LDL-C targets. Correlation analysis demonstrated robust positive associations of AIP, TG/HDL-C and non-HDL-C with HOMA-IR and TyG, and inverse correlations with HDL-C. The direction of effects was preserved after stratification by sex and ethnicity.
Conclusion	Within a common urban environment in Central Asia, triglyceride-driven atherogenicity on a background of insulin resistance predominates, with a less favorable phenotype in men and in those with T2D and AH, irrespective of ethnic origin. Practical priorities include expanded lipid assessment (non-HDL-C, remnant-C, AIP, TyG), intensification of lipid-lowering therapy (high-intensity statins ± ezetimibe/EPA), early detection of insulin resistance and environment-focused preventive measures (nutrition, physical activity, urban environment). Such a strategy at both clinical and community level has the potential to increase healthy life expectancy in the region.

Keywords	Central Asia • Ageing • Healthy ageing • Metabolism • Insulin resistance • Atherogenic environment • Dyslipidemia

Received: *25.11.2025;* ***received in revised form:*** *10.12.2025;* ***accepted:*** *20.12.2025*

Список сокращений

АГ	–	артериальная гипертензия	ЛПНП	–	холестерин липопротеидов низкой плотности
БЦА	–	брахиоцефальные артерии	ЛПОНП	–	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ИМТ	–	индекс массы тела	не-ЛПВП	–	холестерин, не входящий в состав ЛПВП
ИР	–	инсулинорезистентность	СД2	–	сахарный диабет 2-го типа
ЛПВП	–	холестерин липопротеидов высокой плотности	СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
			ТГ	–	триглицериды

Введение

Население стран Центральной Азии характеризуется молодой возрастной структурой и постепенным старением, что по-разному нагружает систему здравоохранения на различных этапах жизненного цикла. В Узбекистане за 2010–2024 гг. отмечены устойчивая динамика роста численности населения (с 28,0 до 37,8 млн) и умеренное увеличение доли лиц старше 65 лет (с 3,9 до 5,6%) при одновременном повышении ожидаемой продолжительности жизни до ~75 лет и снижении младенческой смертности [1]. На этом фоне ведущей причиной смерти остаются болезни системы кровообращения (около 57–58% смертей в 2024 г.), что указывает на то, что росту ожидаемой и здоровой ожидаемой продолжительности жизни (HALE) способствует, прежде всего, снижение средневозрастного кардиометаболического риска, а не контроль ранних возрастных угроз, для которого прогресс уже заметен [2]. Иными словами, сегодня важен не только вопрос продолжительности жизни жителей региона, но и среды, в которой они стареют.

Современное старение в Центральной Азии происходит на пересечении биологии и среды: человек вступает в пожилой возраст не в вакууме, а в контексте определенных климатических условий, особенностей питания, семейного уклада, городской инфраструктуры и организации медицинской помощи. Международные проекты INTERHEART и PURE подтверждают универсальность модифицируемых факторов риска – дислипидемии, артериальной ги-

пертензии (АГ), ожирения, гипергликемии, табакокурения – при выраженных региональных различиях их структуры и вклада [3, 4]. Для Центральной Азии, проходящей этап активной урбанизации, особое значение приобретает атерогенная среда: калорийно-плотный рацион с избытком богатых триглицеридами (ТГ) липопротеидов, дефицит повседневной физической активности, тепловые нагрузки, загрязнение воздуха и хронический стресс – сочетание, усиливающее инсулинорезистентность (ИР) и триглицерид-зависимую атерогенность у лиц среднего и старшего возраста (≥ 50 лет) [5–9]. Эти наблюдения согласуются с данными о влиянии традиционных семейных укладов и пищевых практик на формирование поведенческих и метаболических рисков у старших возрастных групп в Центральной Азии [10] и подчеркивают, что среда может нивелировать или, напротив, усиливать индивидуальные и генетические различия.

В настоящей работе три этнокультурные группы (узбеки, русские, корейцы) включены не для тестирования генетических различий, а как модель единой урбанизированной среды Центральной Азии, в которой люди разного происхождения сталкиваются с одинаковыми поведенческими и экологическими факторами риска. Можно сказать, это естественный эксперимент среды: если при разном этнокультурном фоне формируются сходные кардиометаболические фенотипы, это свидетельствует о доминирующем влиянии общей атерогенной среды. Первичный анализ выполнен в формате сводного (pooling) для совокупности лиц в возрасте ≥ 50 лет с учетом пола и клинических признаков; межэтнические сопоставления рассматриваются как эксплораторные (предварительные) и не предназначены для каузальных выводов.

Таким образом, научно-практическая мотивация исследования двойная. Во-первых, уточнить липидно-метаболический профиль лиц среднего и старшего возраста в Центральной Азии с акцентом на показатели, отражающие триглицерид-опосредованный путь атерогенеза, – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (не-ЛПВП), индекс атерогенности плазмы (AIP), триглицерид-глюкозный индекс (TyG), показатель ИР по глюкозе и инсулину (HOMA-IR), а также на функцию почек (по CKD-EPI 2021) и печени [11–15]. Во-вторых, сопоставить полученные данные с демографическими и эпидемиологическими реалиями региона (высокая доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности при умеренной доле лиц старше 65 лет) и тем самым обосновать регионально адаптированные меры профилактики, ориентированные на среду и средний возраст: от модификации пищевой и городской среды на уровне местных сообществ до изменения клинической тактики ведения пациентов, направленной на снижение будущей частоты инфарктов и инсультов, что в дальнейшем может привести к приросту ожидаемой и здоровой ожидаемой продолжительности жизни [16–19].

Цель исследования – изучить липидно-метаболический профиль жителей Центральной Азии в возрасте ≥ 50 лет, оценить показатели триглицерид-опосредованной атерогенности и ИР, их связь с полом, АГ, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА) и приемом статинов, а также продемонстрировать преобладание влияния общей урбанизированной среды над этническими различиями.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое кросс-секционное сравнительное исследование липидного и метаболического профилей для оценки влияния единой урбанизированной среды у взрослых, идентифицирующих себя как узбеки, русские или корейцы, постоянно проживающих в странах Центральной Азии и проходивших амбулаторное обследование в Ташкенте (Узбекистан). География происхождения участников охватывала весь регион Центральной Азии, тогда как лабораторные исследования выполнены в одном учреждении. Сбор данных осуществлен однократно при визите больных в период с декабря 2024 г. по август 2025 г. Настоящая публикация представляет собой промежуточный (interim) анализ заранее определенного этапа набора; дата отсечения – 04.09.2025. Запланированный размер выборки – более 1 000 человек.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА (пересмотра 2013 г.) и локальными нормативами. Все участники подписали информированное согласие. Протокол одобрен локальным этическим комитетом ООО «Многофункциональный медицинский центр» (M-clinic, Ташкент, Узбекистан), протокол № 2024-02 от 25.11.2024. Анализ проведен на деперсонализированных данных.

Место проведения и участники

Набор проведен среди амбулаторных пациентов M-clinic.

Критерии включения:

1. возраст ≥ 50 лет;
2. рождение и текущее проживание в странах Центральной Азии (Узбекистан, Казахстан, Туркменистан, Кыргызстан, Таджикистан);
3. самоидентификация как узбек, русский или кореец.

Критерии исключения: отказ от участия; острые инфекционные/неинфекционные состояния; декомпенсация хронических заболеваний.

Тип выборки: последовательная (consecutive sampling) из потока амбулаторных пациентов.

Фактический состав: 167 человек: узбеки (n = 108; мужчины – 41, женщины – 67), русские (n =

46; мужчины – 14, женщины – 32), корейцы (n = 13; мужчины – 4, женщины – 9).

Сбор данных и антропометрия

Зарегистрированы демографические параметры, анамнез, текущая фармакотерапия (в частности прием статинов), наличие АГ, СД2 и атеросклероза БЦА. Рост и масса тела измерены на откалиброванных приборах SECA 703 (SECA, Германия); индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2) рассчитан по стандартной формуле.

Лабораторные исследования

Забор крови: венозная кровь натощак после ≥ 8–12 ч голодания. Оборудование и методы: биохимия – Roche COBAS c 311 (Roche Diagnostics, Швейцария); гематология – Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония) (табл. 1).

Контроль качества

Внутренний контроль выполнен с использованием Roche PreciControl ClinChem Multi 1 и Roche PreciControl ClinChem Multi 2 (Roche Diagnostics, Швейцария) (два уровня, ежедневно); внешняя верификация – ежемесячное участие в межлабораторных раундах RANDOX RIQAS (Великобритания), BioRad EQAS (США). Коэффициент вариации для ключевых аналитических показателей составил < 4%.

Ультразвуковая оценка брахиоцефальных артерий

Дуплексное сканирование БЦА проведено на аппарате Philips EPIQ CVx (Philips, США) с линейным датчиком L12-3 (частота 12 МГц). Бляшка определена как утолщение ≥ 1,5 мм, или ≥ 50% по отношению к прилежащей интима-медиа; стеноз классифицирован как значимый при ≥ 50% просвета [21].

Расчетные индексы

Холестерин не-ЛПВП = общий холестерин (ОХ) − холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л)

Индексы Кастелли I = ОХ/ЛПВП; **Кастелли II** = ЛПНП/ЛПВП

AIP = $\log_{10}$(ТГ/ЛПВП) (ммоль/л)

ТГ/ЛПВП

Remnant-C = ОХ − ЛПНП − ЛПВП

HOMA-IR = (глюкоза [ммоль/л] × инсулин [мЕд/л]) / 22,5

QUICKI = 1 / {$\log_{10}$(инсулин [мЕд/л]) + $\log_{10}$(глюкоза [мг/дл])}; глюкоза [мг/дл] = ммоль/л × 18,0

TyG = ln {[ТГ (мг/дл) × глюкоза (мг/дл)] / 2}; ТГ [мг/дл] = ммоль/л × 88,57

eGFR (расчетная скорость клубочковой фильтрации, **CKD-EPI 2021**) – по сывороточному креатинину без расовой поправки; креатинин [мг/дл] = мкмоль/л ÷ 88,4.

Таблица 1. Основные анализы и единицы измерения
Table 1. Main laboratory parameters and measurement units

Показатель / Parameter	Методика / Method	Референсные значения / Reference ranges*
ОХ, ммоль/л / TC, mmol/L	Ферментативный колориметрический тест, CHOD-PAP / Enzymatic colorimetric CHOD-PAP	≤ 5,2
ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	Гомогенный ферментативный анализ / Homogeneous enzymatic assay	≤ 3,0
ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L		≥ 1,0 (♂); ≥ 1,2 (♀)
ЛПОНП, ммоль/л / VLDL-C, mmol/L	Расчет (ТГ/2.2) / Calculated (TG/2.2)	0,1–1,0
ТГ / TG, ммоль/л, mmol/L	Ферментативный тест GPO-PAP / Enzymatic GPO-PAP	< 1,7
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	Гексокиназный метод / Hexokinase method	3,9–5,8
Инсулин, мЕд/л / Insulin, mUnit/L	Электрохемилюминесцентный иммунотест / Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)	2,6–24,9
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L	Уриказный метод / Uricase-based assay	♂ 202–416; ♀ 143–339
АЛТ, Ед/л / ALT, Unit/L	IFCC без P-фосфата / IFCC without P-phosphate	♂ 0–41; ♀ 0–33
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	Энзиматический (Jaffé comp.) / Enzymatic (Jaffé compensated)	♂ 62–106; ♀ 44–80
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	Цианметгемоглобиновый метод / Cyanmethemoglobin method	♂ 117–173; ♀ 115–155
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч / ESR (Westergren), mm/h	–	♂ 2–20; ♀ 2–30

Примечание: **референсные интервалы приведены по внутренним нормативам лаборатории M-clinic, валидированным на основании региональных контрольных диапазонов и рекомендаций CLSI C28-A3. АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ОХ – общий холестерин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ТГ – триглицериды.*

Note: **The reference intervals are based on the internal standards of the M-clinic laboratory, validated using regional control ranges and CLSI C28-A3 recommendations. ALT – alanine aminotransferase; ESR – erythrocyte sedimentation rate; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; VLDL-C – very-low-density lipoprotein cholesterol.*

Операционные определения

АГ – документированный диагноз и/или прием антигипертензивной терапии.

СД2 – документированный диагноз и/или прием сахароснижающих препаратов.

Атеросклероз БЦА – наличие бляшек и/или стеноза ≥ 50%.

Прием статинов – активная терапия на момент визита.

Дислипидемия – по порогам ESC/EAS (2019/2025) для первичной профилактики: общий холестерин ≥ 5,0, ЛПНП ≥ 3,0, ЛПВП < 1,0 (м) / < 1,2 (ж), ТГ ≥ 1,7 ммоль/л.

Цели и конечные точки

Цель исследования – изучить липидно-метаболический профиль и показатели ИР у лиц в возрасте ≥ 50 лет, проживающих в странах Центральной Азии, в контексте единой урбанизированной атерогенной среды с оценкой их связи с полом, АГ, СД2, атеросклерозом БЦА и приемом статинов.

Основная гипотеза – в условиях общей урбанизированной среды Центральной Азии различия между этнокультурными группами (узбеки, русские, корейцы) минимальны, а ведущую роль в формировании кардиометаболического риска играют поведенческие и средовые факторы, составляющие так называемую атерогенную среду.

Основные оцениваемые показатели: распределение ключевых биомаркеров атерогенности – холестерин не-ЛПВП, AIP, соотношение ТГ/ЛПВП, remnant-C, а также показателей ИР (HOMA-IR, QUICKI, TyG), функции почек (eGFR по формуле CKD-EPI 2021), функции печени, гемоглобина и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Задачи исследования:

1. Сравнить липидные и метаболические показатели в зависимости от пола и этнических подгрупп.

2. Определить распространенность дислипидемии, АГ, СД2 и приема статинов.

3. Проанализировать взаимосвязь клинических (возраст, ИМТ, АГ, СД2) и лабораторных (липиды, глюкоза, инсулин, HOMA-IR, eGFR, аланинаминотрансфераза и др.) показателей.

4. Оценить вклад средовых факторов по сравнению с этнокультурными различиями в формировании кардиометаболического риска.

5. На основе выявленных закономерностей обозначить контур практических стратегий снижения атерогенной среды в регионе, ориентированных на лиц среднего и старшего возраста.

Статистический анализ

Непрерывные переменные оценены на нормальность с применением критерия Шапиро – Уилка) и описаны как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (mean ± SD). Сравнения выполнены помощью t-теста Стьюдента или критерия Манна – Уитни; категориальные переменные проанализированы точным тестом Фишера. Корреляции (r-Спирмена) проведены отдельно по полу и этносам. Для множественных сравнений использован контроль FDR по Бенджамини – Хохбергу. Уровень значимости α = 0,05 (двусторонний). Анализ выполнен в R v.4.3.2 (R Foundation, Австрия) с пакетами tidyverse и stats.

Управление данными и контроль качества

Все измерения выполнены в одном учреждении на идентичном оборудовании. Данные деперсонализированы и кодированы уникальными ID; проверка диапазонов и валидности значений проведены до анализа.

Дата отсечения: 04.09.2025. По завершении набора (> 1 000 участников) запланировано обновление анализов с многомерным моделированием.

Результаты

В исследование включены 167 человек в возрасте 50 и более лет. Из них 108 участников (64,7%) идентифицировали себя как узбеки, 46 (27,5%) – как русские, 13 (7,8%) – как корейцы. Женщины составили около двух третей всей выборки (66%). Средний возраст обследованных – 65,3 ± 12,0 года; достоверных различий по возрасту между мужчинами и женщинами в пределах этнических подгрупп не выявлено (табл. 2).

Многоэтническая когорта представляет собой сопоставимую по возрасту группу жителей Центральной Азии старшего возраста, проживающих в общей урбанизированной среде. Средние значения ИМТ продемонстрировали сходную тенденцию во всех этнических группах, но с разной степенью выраженности. В узбекской подгруппе средний ИМТ превышал 30,35 ± 5,68 кг/м^2, что соответствует критериям ожирения; в русской подгруппе составил 28,96 ± 4,86 кг/м^2, в корейской – 25,4 ± 4,6 кг/м^2, что указывает на избыточную массу тела [22]. Такая антропометрическая характеристика отражает высокую распространенность алиментарно-метаболических нарушений среди пожилых жителей Центральной Азии и подтверждает, что формирование кардиометаболического риска начинается задолго до старческого возраста и наблюдается сходным образом в трех этнокультурных группах.

Все статистические процедуры проведены по принципу complete-case analysis; фактические знаменатели для каждой переменной указаны в соответствующих таблицах.

Липидный профиль и атерогенные индексы

Во всех этнических группах отмечены устойчивые половые различия в показателях липидного обмена. У женщин наблюдался более благоприятный липидный профиль: более высокие уровни ЛПВП и

более низкие значения атерогенных индексов – Кастелли I и II, AIP и отношения ТГ к ЛПВП (табл. 3).

Средний уровень ЛПНП у женщин составил 3,45 ± 1,11 ммоль/л в узбекской группе, 3,66 ± 1,64 ммоль/л в русской и 2,62 ± 1,56 ммоль/л в корейской. Различия между полом были статистически значимы в русской подгруппе и воспроизводились как тенденция в других этносах.

У мужчин чаще наблюдался фенотип комбинированной дислипидемии с повышением уровнем ЛПНП, ТГ и холестерина не-ЛПВП). Средний уровень ЛПНП у мужчин в данных группах составил 3,49 ± 1,00, 3,49 ± 0,89 и 2,99 ± 1,28 ммоль/л соответственно. В русской группе медианный AIP равнялся 0,06 ± 0,27 у мужчин и 0,02 ± 0,16 у женщин (p = 0,03). Среди узбекских участников среднее значение AIP достигало 0,26 ± 0,27, что отражает триглицерид-зависимую атерогенность. В корейской подгруппе, несмотря на малое число наблюдений, сохранялись схожие тенденции: женщины имели более высокие уровни ЛПВП (1,73 ± 0,56 против 1,20 ± 0,38 ммоль/л у мужчин, p = 0,05), тогда как

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики исследованных больных
Table 2. Demographic and clinical characteristics by ethnicity and sex

Показатель / Parameter	Узбеки		Русские		Корейцы	
	Мужчины / Men, n = 41	Женщины / Women, n = 67	Мужчины / Men, n = 14	Женщины / Women, n = 32	Мужчины / Men, n = 4	Женщины / Women, n = 9
Возраст, лет / Age, years, mean ± SD	61,9 ± 9,3	63,5 ± 7,9	64,00 ± 11,53	66,00 ± 12,34	71,8 ± 6,0	63,8 ± 9,5
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, mean ± SD	30,1 ± 5,1	30,6 ± 6,2	27,79 ± 4,63	29,47 ± 4,94	26,8 ± 5,3	24,7 ± 4,2
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	23 (56,1)	49 (73,1)	6 (42,9)	29 (90,6)	4 (100)	8 (88,9)
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes, n (%)	7 (17,1)	13 (19,4)	1 (7,1)	6 (18,8)	2 (50,0)	3 (33,3)
Атеросклероз БЦА / Carotid atherosclerosis, n (%)	39 (95,1)	64 (95,5)	12 (85,7)	29 (90,6)	4 (100)	8 (88,9%)
Прием статинов / Statin therapy, n (%)	6 (14,6)	13 (19,4)	2 (14,3)	6 (18,8)	1 (25,0)	5 (55,6)

Примечание: *данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (mean ± SD) или абсолютное число и доля группы (n (%)). БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела.*
Note: *Data are presented as the arithmetic mean ± standard deviation (mean ± SD) or as absolute numbers and percentages, n (%). BMI – body mass index.*

Таблица 3. Липидный профиль и показатели атерогенности
Table 3. Lipid profile and atherogenic indices by ethnicity and sex

Показатель / Parameter	Узбеки		Русские		Корейцы	
	Мужчины / Men	Женщины / Women	Мужчины / Men	Женщины / Women	Мужчины / Men	Женщины / Women
ОХ, ммоль/л / TC, mmol/L	5,31 ± 1,00	5,71 ± 1,37	5,34 ± 0,88	5,59 ± 1,68	4,98 ± 1,46	4,62 ± 1,35
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	3,49 ± 1,00	3,45 ± 1,11	3,49 ± 0,89	3,66 ± 1,64	2,99 ± 1,28	2,62 ± 1,56
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,09 ± 0,28	1,44 ± 0,40	1,18 ± 0,35	1,39 ± 0,35	1,20 ± 0,38	1,73 ± 0,56
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	2,09 ± 1,10	1,70 ± 0,95	1,85 ± 1,10	1,47 ± 0,50	1,53 ± 0,28	1,46 ± 0,70
ЛПОНП, ммоль/л / VLDL, mmol/L	0,94 ± 0,55	0,76 ± 0,40	0,91 ± 0,47	0,67 ± 0,25	0,63 ± 0,12	0,64 ± 0,29
не-ЛПВП, ммоль/л / non-HDL-C, mmol/L	4,22 ± 1,00	4,27 ± 1,32	4,16 ± 0,81	4,19 ± 1,62	3,78 ± 1,39	2,89 ± 1,18
Индекс Кастелли I (ОХ/ЛПВП) / Castelli index I (TC/HDL)	5,09 ± 1,90	4,20 ± 1,52	4,60 ± 1,35	3,65 ± 0,85	4,42 ± 1,78	2,79 ± 1,09
Индекс Кастелли II (ЛПНП/ЛПВП) / Castelli index II (LDL/HDL)	3,43 ± 1,50	2,54 ± 1,17	2,68 ± 1,06	2,39 ± 0,78	2,66 ± 1,39	1,64 ± 0,84
AIP ($\log_{10}$[ТГ/ЛПВП]) / ($\log_{10}$[TG/ HDL])	0,26 ± 0,27	0,07 ± 0,28	0,06 ± 0,27	0,02 ± 0,16	0,10 ± 0,13	−0,01 ± 0,18
ТГ/HDL-C (отношение) / TG/HDL-C (ratio)	2,19 ± 1,50	1,34 ± 0,73	1,69 ± 1,13	1,18 ± 0,44	1,41 ± 0,53	0,93 ± 0,48
ЛПНП/ОХ (отношение) / LDL/TC (ratio)	0,65 ± 0,10	0,60 ± 0,14	0,64 ± 0,15	0,62 ± 0,16	0,58 ± 0,11	0,55 ± 0,18
Остаточный холестерин, ммоль/л / Remnant cholesterol, mmol/L	0,73 ± 0,38	0,82 ± 0,45	0,67 ± 0,38	0,54 ± 0,41	0,79 ± 0,11	0,27 ± 0,31

Примечание: *все данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (mean ± SD). ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; AIP – индекс атерогенности плазмы; non-HDL-C – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.*
Note: *All data are presented as arithmetic mean ± standard deviation (mean ± SD). AIP – atherogenic index of plasma; HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; non-HDL-C – cholesterol not included in high-density lipoproteins; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; VLDL – very-low-density lipoprotein.*

мужчины – более высокий остаточный (ремнантный) холестерин (0,79 ± 0,11 против 0,27 ± 0,31 ммоль/л, p = 0,01).

Таким образом, во всех этнических выборках женщины демонстрировали более протективный липидный профиль, тогда как у мужчин преобладали сочетанные нарушения липидного обмена, формирующие повышенный атерогенный потенциал. Сходство половых различий в трех этнокультурных группах указывает на общий характер липидных фенотипов, обусловленный средовыми и поведенческими факторами.

Гликемия и показатели инсулинорезистентности

Показатели углеводного обмена и индексы ИР соответствовали установленным липидным фенотипам. У узбекских мужчин зарегистрированы одни из наиболее высоких значений HOMA-IR (5,0 ± 3,7) при относительно низких показателях QUICKI (0,33 ± 0,03), что отражает выраженную ИР (табл. 4).

В русской группе различия между полами были менее выражены, однако сохранялась тенденция более высокого уровня ТГ (1,85 ± 1,10 против 1,47 ± 0,50 ммоль/л) и TyG (8,75 ± 0,48 против 8,49 ± 0,41) у мужчин, индекс HOMA-IR, напротив, был выше у женщин (4,70 ± 3,44) по сравнению с мужчинами (2,74 ± 1,49). В корейской группе у мужчин концентрация глюкозы натощак составила 8,0 ± 2,25 ммоль/л, что достоверно выше, чем у женщин (5,87 ± 0,53 ммоль/л, p = 0,02). Значения QUICKI были ниже (0,32 ± 0,03 против 0,36 ± 0,04, p = 0,07), что отражало ту же тенденцию большей выраженности ИР среди мужчин.

Таким образом, независимо от этнической принадлежности у мужчин отмечены более выраженные признаки ИР, тогда как у женщин метаболические показатели были ближе к референсным значениям. Полученные данные согласуются с гипотезой о доминирующей роли общей атерогенной среды.

Связь с сахарным диабетом 2-го типа

В когорте лиц в возрасте ≥ 50 лет частота СД2 составила 19% (32/167). По подгруппам: узбеки – 18,5% (20/108; мужчины – 17,1%, женщины – 19,4%), русские – 15,2% (7/46; мужчины – 7,1%, женщины – 18,8%), корейцы – 38,5% (5/13; мужчины – 50,0%, женщины – 33,3%). Оценки в корейской страте следует интерпретировать с осторожностью из-за малого количества участников.

Пациенты с СД2 были старше и имели более высокий ИМТ во всех полуэтнических стратах (p < 0,05). Метаболический профиль при СД2 характеризовался выраженной ИР: более высокий уровень глюкозы натощак, инсулина и HOMA-IR (во всех сравнениях p < 0,001), снижение QUICKI; на липидной оси отмечены повышенные ТГ, холестерин не-ЛПВП, AIP и более высокий уровень ЛПНП при тенденции более низкого ЛПВП (для липидных метрик p = 0,02–0,04 в большинстве стратифицированных сравнений). Функция почек у пациентов с СД2 была ниже: eGFR по CKD-EPI 2021 снижена во всех полуэтнических слоях (p ≈ 0,03–0,04).

Таким образом, СД2 типа вносит существенный

Таблица 4. Показатели углеводного обмена, инсулинорезистентности и функции почек и печени
Table 4. Glucose metabolism, insulin resistance, and renal and liver function by ethnicity and sex

Показатель / Parameter	Узбеки		Русские		Корейцы	
	Мужчины / Men	Женщины / Women	Мужчины / Men	Женщины / Women	Мужчины / Men	Женщины / Women
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	6,68 ± 2,10	6,77 ± 2,47	5,82 ± 0,58	6,39 ± 1,50	8,02 ± 2,25	5,87 ± 0,53
Инсулин, мЕд/л / Insulin, mU/L	15,8 ± 9,9	17,2 ± 15,7	10,60 ± 5,38	15,84 ± 8,75	20,7 ± 16,6	12,8 ± 8,3
HOMA-IR	5,0 ± 3,7	5,3 ± 5,6	2,74 ± 1,49	4,70 ± 3,44	7,7 ± 6,6	3,4 ± 2,4
QUICKI	0,332 ± 0,031	0,33 ± 0,03	0,33 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,32 ± 0,03	0,36 ± 0,04
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, μmol/L	391 ± 102	320 ± 80	409,79 ± 125,81	341,69 ± 96,48	333 ± 84	302 ± 95
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	28,8 ± 15,2	26,8 ± 16,4	23,78 ± 10,06	18,35 ± 7,53	35,0 ± 17,4	25,9 ± 12,5
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	85 ± 14	67,4 ± 14,6	97,64 ± 38,58	73,94 ± 20,46	83,8 ± 21,5	67,4 ± 9,2
eGFR (CKD-EPI 2021), мл/мин/1,73 м^2 / mL/min/1.73 m^2	86,2 ± 15,1	88 ± 19	66,75 ± 19,56	81,12 ± 18,68	75,3 ± 17,1	82,7 ± 11,5
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	151 ± 15	133 ± 13	149,57 ± 11,00	132,78 ± 18,99	153 ± 15	136 ± 8
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	18,5 ± 13,3	23 ± 18	12,36 ± 9,13	20,78 ± 13,08	16,5 ± 7,8	20,2 ± 9,1

Примечание: *данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (mean ± SD). АЛТ – аланинаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; eGFR – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности на основе глюкозы и инсулина; QUICKI – количественный индекс чувствительности к инсулину.*

Note: *Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation (mean ± SD). ALT – alanine aminotransferase; eGFR – estimated glomerular filtration rate; ESR – erythrocyte sedimentation rate; HOMA-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance; QUICKI – quantitative insulin sensitivity check index.*

вклад в атерогенную среду за счет триглицерид-опосредованной атерогенности (рост ТГ, AIP, холестерин не-ЛПВП) на фоне выраженной ИР и раннего снижения eGFR. В единой урбанизированной среде это проявляется сходным образом в трех этнокультурных группах и усиливает общий кардиометаболический риск у лиц среднего и пожилого возраста.

Функция почек и печеночные показатели

Оценка почечной функции проведена по формуле CKD-EPI 2021 (race-neutral). Во всех этнических подгруппах у мужчин eGFR была ниже, а креатинин выше. Наиболее выраженная разница отмечена среди русских участников (eGFR: 66,75 ± 19,56 мл/мин/1,73 м^2 у мужчин против 81,12 ± 18,68 мл/мин/1,73 м^2 у женщин; креатинин: 97,6 ± 38,6 против 73,9 ± 20,5 мкмоль/л; оба различия значимы). В узбекской группе средняя eGFR у мужчин составила 86,2 ± 15,1 мл/мин/1,73 м^2, у женщин – около 88 ± 19 мл/мин/1,73 м^2; у корейцев – 75,3 ± 17,1 и 82,7 ± 11,5 мл/мин/1,73 м^2 соответственно (тенденция без статистической значимости из-за малого количества участников). Наличие СД2 ассоциировано со снижением eGFR во всех полуэтнических стратах ($p \approx 0,03–0,04$).

Печеночные ферменты в целом находились в пределах референсных интервалов. При этом у узбекских мужчин активность аланинаминотрансферазы была выше, чем в других подгруппах (28,8 ± 15,2 Ед/л), что на фоне выраженной гипертриглицеридемии и ИР может соответствовать метаболически ассоциированному стеатозу печени и дополнительному атерогенному риску [23].

Уровень мочевой кислоты был стабильно выше у мужчин (наиболее отчетливо у русских), что согласуется с более низкой eGFR и может отражать компонент кардиометаболического кластера с участием почечного фактора.

Полученные данные указывают на то, что в многоэтнической популяции, живущей в общей атерогенной среде, раннее вовлечение почек и печени формирует дополнительное звено кардиометаболического риска.

Артериальная гипертензия и атеросклероз брахиоцефальных артерий

Артериальная гипертензия выявлена у большинства обследованных независимо от этнической принадлежности, что отражает высокую нагрузку кардиоваскулярных факторов риска в регионе. В узбекской выборке АГ отмечена у 56,1% мужчин и 73,1% женщин; в русской – у 42,9% мужчин и 90,6% женщин ($p = 0,002$), что может указывать на более редкие обращения мужчин и недостаточную выявляемость среди них. В корейской подгруппе АГ зарегистрирована у 100% мужчин и 88,9% женщин, однако из-за малочисленности страты различия статистически незначимы ($p \approx 0,5$).

По данным ультразвукового дуплексного сканирования признаки атеросклероза БЦА (наличие бляшек или стенозов ≥ 50%) выявлены у 95,1% мужчин и 95,5% женщин в узбекской группе, у 85,7% мужчин и 90,6% женщин в русской группе, у 100% мужчин и 88,9% женщин в корейской группе. Эти показатели свидетельствуют о почти повсеместной распространенности субклинического сосудистого поражения среди лиц старших возрастных групп Центральной Азии независимо от этнической принадлежности.

Такой уровень пораженности сосудов согласуется с высокой частотой метаболических нарушений и подчеркивает необходимость активного контроля АГ и коррекции липидного и триглицерид-зависимого риска уже на стадии доклинического атеросклероза – именно в том средневозрастном сегменте, который определяет будущую продолжительность здоровой жизни.

Липидснижающая терапия и достижение целевых значений ЛПНП

Назначение статинов в когорте оставалось умеренно низким: в группе русских – 14,3% мужчин и 18,8% женщин, в группе узбеков – 14,6 и 19,4%, в группе корейцев – 25,0 и 55,6% соответственно. На фоне терапии отмечено ожидаемое снижение общего холестерина, ЛПНП и холестерина не-ЛПВП, тогда как ТГ, AIP и соотношение ТГ/ЛПВП существенной динамики не демонстрировали, что подчеркивает сохранение остаточного триглицерид-зависимого риска, слабо контролируемого монотерапией статинами (табл. 5).

Доля пациентов, достигших целевых уровней ЛПНП по ESC/EAS, оставалась невысокой. Среди лиц, принимавших статины, менее 40% имели ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (для высокого риска) и 1,4 ммоль/л (для очень высокого риска) [11]. С учетом возрастной структуры и множественных факторов риска у большинства обследованных по моделям SCORE2/SCORE2-OP обоснованы именно эти более строгие целевые уровни ЛПНП, что делает проблему недостижения целей клинически значимой в масштабах региона.

Хроническое воспаление

В обследованной когорте отмечены признаки персистирующего, преимущественно метаболически ассоциированного низкоинтенсивного воспаления, совпадающего по структуре с фенотипом ожирения/ИР и высоким атеротромбогенным риском. В русской подвыборке медиана СОЭ была выше у женщин (19 [8–33] мм/ч) по сравнению с мужчинами (8 [6–16,5] мм/ч), различия статистически значимы ($p = 0,029$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в других группах: корейцы – СОЭ была выше у женщин (20,2 ± 9,1 против 16,5 ± 7,8 мм/ч, $p = 0,41$ – без значимости из-за малой выборки), узбеки – СОЭ

выше у мужчин (16 [7–25] против 21 [12–30] мм/ч у женщин). С учетом параллельного повышения индексов атерогенности (AIP, соотношение ТГ/ЛПВП) и распространенности гипертриглицеридемии такой профиль согласуется с картиной хронического метафламмационного ответа, характерного для ожирения, ИР и MAFLD (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени) [23].

Во всех этнических стратах гемоглобин был предсказуемо выше у мужчин: в группе русских – 149,6 ± 11,0 г/л против 132,8 ± 19,0 г/л у женщин (p = 0,006), в группе корейцев 153 ± 15 против 136 ± 8 г/л (p = 0,01), в группе узбеков – мужчины 151 [142–160] против 133 [126–142] г/л соответственно. У большинства женщин значения находились на нижней границе нормы/субнормы, что на фоне повышенной СОЭ может отражать сочетание хронического воспаления, относительного железодефицита и/или возраст-ассоциированных дефицитов [24]. При этом у мужчин более высокий уровень гемоглобина сочетался с повышенным уровнем мочевой кислотой и меньшей скоростью клубочковой фильтрации (eGFR 66,8 ± 19,6 мл/мин/1,73 м^2 у русских мужчин против 81,1 ± 18,7 у русских женщин, p = 0,002), что может указывать на вклад нефросклероза/гиперфильтрации и избыточного питания в общий воспалительный фон [25].

Таблица 5. Распространенность дислипидемии и частота приема статинов
Table 5. Prevalence of dyslipidaemia and statin use by ethnicity and sex

Группа / Group	Пол / Sex	Дислипидемия / Dyslipidaemia, n (%)	Прием статинов / Statin therapy, n (%)
Узбеки / Uzbeks	Мужчины / Men, n = 41	34 (82,9)	6 (14,6)
	Женщины / Women, n = 67	50 (74,6)	13 (19,4)
Русские / Russians	Мужчины / Men, n = 14	9 (64,3)	2 (14,3)
	Женщины / Women, n = 32	22 (68,8)	6 (18,8)
Корейцы / Koreans	Мужчины / Men, n = 4	3 (75,0)	1 (25,0)
	Женщины / Women, n = 9	7 (77,8)	5 (55,6)

Примечание: **референсные интервалы приведены по внутренним нормативам лаборатории M-clinic, валидированным на основании региональных контрольных диапазонов и рекомендаций CLSI C28-A3. АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ОХ – общий холестерин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ТГ – триглицериды.*
Note: **The reference intervals are based on the internal standards of the M-clinic laboratory, validated using regional control ranges and CLSI C28-A3 recommendations. ALT – alanine aminotransferase; ESR – erythrocyte sedimentation rate; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; VLDL-C – very-low-density lipoprotein cholesterol.*

В совокупности эти данные свидетельствуют о многофакторном, но единообразном для трех этнокультурных групп воспалительном и метаболическом фоне, формирующем основу атерогенной среды у пожилых жителей Центральной Азии.

Ассоциации и корреляции

Корреляционный анализ подтвердил наличие устойчивых связей между компонентами метаболического синдрома. У мужчин наблюдались значимые положительные корреляции между уровнями ТГ, AIP, соотношением ТГ/ЛПВП, холестерином не-ЛПВП и индексом HOMA-IR, тогда как ЛПВП отрицательно коррелировал с этими параметрами. У женщин направление связей было аналогичным, однако выраженность корреляций была ниже.

Наличие АГ ассоциировано с более высоким ИМТ (p = 0,04–0,01), повышенными ТГ (p = 0,04–0,03), AIP (p = 0,03) и HOMA-IR (p = 0,02–0,01), особенно у узбекских участников. При СД2 отмечены значимо более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП, ТГ и холестерина не-ЛПВП (p < 0,05), а также более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (p ≈ 0,03–0,04), что отражает сочетание атерогенных и нефропатических эффектов инсулинорезистентности.

Связь между показателями ожирения и метаболическими индексами была наиболее выражена при ИМТ > 30 кг/м^2: у таких пациентов наблюдались более высокие значения HOMA-IR, TyG и AIP, а также бóльшая частота АГ и СД2. Это подтверждает формирование интегрированного метаболического кластера – «ожирение – гипертензия – инсулинорезистентность – дислипидемия», который определяет основной контур сердечно-сосудистого риска у пожилых пациентов трех этнокультурных групп, живущих в общей урбанизированной среде.

Чувствительные анализы

Все основные результаты сохраняли направление эффектов при стратификации по полу и этнической принадлежности и оставались значимыми после коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини – Хохберга. В связи с ограниченным размером выборки, особенно в корейской подгруппе, интерпретация данных для этой страты рассматривается как предварительная.

Обсуждение

В настоящем исследовании рассмотрен кардиометаболический профиль жителей Центральной Азии старшего возраста как результат длительного взаимодействия человека со средой – климатом, питанием, уровнем физической активности, психосоциальным стрессом и доступностью профилактической медицины. Несмотря на снижение ранней смертности, основная потеря лет жизни в регионе

сегодня приходится на средний и пожилой возраст, преимущественно из-за сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, увеличение продолжительности здоровой жизни зависит не только от лечения пожилых лиц, но и контроля атерогенной нагрузки в среднем возрасте [2, 10].

Среда как общий фон старения

Включение трех этнических групп (узбеки, русские, корейцы), живущих в одной урбанизированной среде, позволило оценить вклад поведенческих и экологических факторов. Несмотря на различия происхождения, участники сталкиваются с одинаковыми средовыми условиями: жарким климатом, калорийно-плотной диетой с избытком рафинированных углеводов, низкой бытовой активностью, загрязнением воздуха и хроническим стрессом. Схожий метаболический профиль во всех трех группах показал доминирующее влияние атерогенной среды в сравнении с возможными генетическими различиями. Определен типичный для региона фенотип: избыток массы тела, ИР, гипертриглицеридемия, не-ЛПВП-зависимая атерогенность и субклиническое воспаление.

Ключевые наблюдения

Независимо от этнической принадлежности больных выявлены следующие устойчивые закономерности. Для мужчин всех трех групп были характерны выраженная комбинированная дислипидемия, ИР, более высокие холестерин не-ЛПВП и AIP.

У женщин отмечены более благоприятный профиль, но при ожирении и СД2 также формировалась триглицерид-зависимая атерогенность. СД2 сопровождался выраженным ростом HOMA-IR, AIP, ТГ, снижением eGFR и усилением нефропатического компонента.

Повышение аланинаминотрансферазы и СОЭ у части пациентов, особенно у мужчин с ожирением, указывало на метафламмацию и тип старения MAFLD.

Социокультурный контекст

Традиционно сильные семейные и общинные связи Центральной Азии в последние годы частично утрачивают защитное влияние. Городская среда смещает уклад жизни в сторону сидячего поведения, эмоционального стресса и более плотной диеты. Полученные нами биохимические данные дополняют этот антропологический контекст: метаболический профиль трех этносов становится одинаковым там, где одинаковая повседневная среда.

Сравнение с международными исследованиями

Наши данные согласуются с результатами исследований INTERHEART и PURE, подтвердившими универсальность модифицируемых факторов риска при региональных особенностях их выраженности. Фенотип «высокий уровень ТГ – низкий ЛПВП – повышенный холестерин не-ЛПВП», характерный для мужчин в проанализированной нами когорте, соответствовал профилю, ассоциированному с повышенной сердечно-сосудистой смертностью в странах Восточной Европы и Азии. Показатели AIP и соотношение ТГ/ЛПВП, связанные с СД2 и ИР в нашей выборке, подтверждены в метаанализах как предикторы сердечно-сосудистых событий [3, 4].

Холестерин не-ЛПВП и остаточный риск

Повышенные уровни холестерина не-ЛПВП и ремнантного холестерина даже на фоне статинов подчеркивают выраженный остаточный риск. В соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2019/2025, холестерин не-ЛПВП должен рассматриваться как ключевая вторичная цель терапии, особенно в популяциях с распространенной гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью [12].

Ограничения стандартной терапии

Статины снижали ЛПНП, но слабо влияли на триглицерид-зависимый риск. Международные данные (REDUCE-IT, PROMINENT) показывают, что для фенотипа «высокий уровень ТГ / низкий уровень ЛПВП» необходимы комбинированные или постстатиновые подходы [26]. В условиях Центральной Азии, где среда способствует формированию этого фенотипа, стандартная терапия должна усиливаться для компенсации атерогенной нагрузки.

Почки, печень и системность процесса

Снижение eGFR по CKD-EPI 2021 и повышение аланинаминотрансферазы у части пациентов подчеркивают мультиорганный характер метаболического континуума. Следовательно, пациент из региона часто одновременно нуждается в кардио-, нефро- и гепатопротекции.

Практические импликации

Исследование указывает на два уровня интервенций. Первый – первичная профилактика (уровень среды): улучшение пищевой среды и уменьшение рафинированных углеводов; поддержка повседневной активности (городская инфраструктура, программы для пожилых); снижение стресса, укрепление общинных практик и социализации. Второй – вторичная профилактика (клинический уровень): расширенная липидная панель (холестерин не-ЛПВП, AIP, TyG, remnant-C), интенсификация гиполипидемической терапии, ранняя диагностика ИР (HOMA-IR, TyG), интегрированный кардио-нефро-гепатологический маршрут наблюдения.

Сильные стороны и ограничения

Сильные стороны – единый центр, стандартизированные методики и многоэтническая модель

общей среды. Ограничения – одноцентровый характер, небольшие подгруппы и отсутствие данных о клинических исходах. Будущие исследования должны включать объективную оценку питания, активности и экологических факторов атерогенной среды.

Заключение

Центральная Азия представляет собой модель средоопосредованного кардиометаболического старения, в которой схожий метаболический фенотип у трех этносов отражает доминирующее влияние общей урбанизированной среды. Инсулинорезистентность, триглицерид-зависимая атерогенность, субклиническое воспаление и раннее вовлечение почек и печени формируют основу будущих сердечно-сосудистых событий.

Увеличение продолжительности жизни и здоровья в регионе требует двойного подхода: изменения среды и поведения (первичная профилактика) и ранней агрессивной коррекции дислипидемии и инсулинорезистентности (вторичная профилактика). Внедрение таких стратегий позволит снизить частоту инфарктов и инсультов в пожилом возрасте и улучшить здоровое долголетие населения Центральной Азии.

Конфликт интересов

А.В. Мартыненко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Ильницкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Воронина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Представление результатов исследования осуществлено в рамках темы НИИ КПССЗ ФНИ № 0419–2022–0002.

Информация об авторах

Мартыненко Александр Владимирович, кандидат медицинских наук врач-терапевт, гериатр общества с ограниченной ответственностью «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic, Ташкент, Республика Узбекистан; **ORCID** 0000-0002-5068-9753

Ильницкий Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1090- 4850

Воронина Елена Анатольевна, доктор медицинских наук заведующая кафедрой социальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

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; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Author Information Form

Martynenko Aleksandr V., PhD, MD, Internist, Geriatrician, LLC «Multifunctional Medical Center» M-clinic, Tashkent, Uzbekistan; **ORCID** 0000-0002-5068-9753

Ilnitski Andrey N., PhD, Professor, Associate Director, Autonomous non-profit Organization Research Medical Center «Gerontology», Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1090-4850

Voronina Elena A., PhD, Head of the Social Medicine Department, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

Kashtalap Vasily V., PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Вклад авторов в статью

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

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

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

КВВ – 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

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

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

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

KVV – 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 / REFERENCES

1. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024 May 18;403(10440):2100-2132. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2. Epub 2024 Apr 3. Erratum in: Lancet. 2024 May 18;403(10440):1988. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00824-9

2. Martynenko A. Assessing the Need for Geriatric Care in Uzbekistan Before the Demographic Wave. Epidemiology and Health Data Insights. 2025;1(5):ehdi017. https://doi.org/10.63946/ehdi/17314

3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9

4. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2. Epub 2019 Sep 3. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):784. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32282-2

5. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM. et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. Eur J Prev Cardiol. 2025 Aug 25;32(11):1001-1015. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281

6. Islam ANMS, Sultana H, Nazmul Hassan Refat M. et al. The global burden of overweight-obesity and its association with economic status, benefiting from STEPs survey of WHO member states: A meta-analysis. Prev Med Rep. 2024 Sep 5;46:102882. https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102882

7. Sidhu SK, Aleman JO, Heffron SP. Obesity Duration and Cardiometabolic Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Oct;43(10):1764-1774. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319023

8. GBD 2021 Europe Life Expectancy Collaborators. Changing life expectancy in European countries 1990-2021: a subanalysis of causes and risk factors from the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Public Health. 2025 Mar;10(3):e172-e188. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(25)00009-X

9. Yan, B, Arun, A, Curtis, L. et al. JACC Data Report: Cardiovascular Disease Mortality Trends in the United States (1999-2023). JACC. 2025 Jul, 85 (25) 2495–2498. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.05.018

10. Aleksandr Martynenko et al. Geriatric care in traditional communities of Central Asia. Pan African Medical Journal. 2025;52:94. https://doi.org/10.11604/pamj.2025.52.94.49827

11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

12. François Mach, Konstantinos C Koskinas, Jeanine E Roeters van Lennep. et al. ESC/EAS Scientific Document Group, 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal, 2025;, ehaf190, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190

13. Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. Clin Chem. 2004;50(7):1113-1115. https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.033175

14. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis Progression and Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(11):2133-2135. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308305

15. Wang K, Zhang X, He S, et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: a review. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(12):3031-3043. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.09.025

16. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 2021;385:1737-1749. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953

17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412-419. https://doi.org/10.1007/BF00280883

18. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI): a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(7):2402-2410. https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661

19. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as a surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6(4):299-304. https://doi.org/10.1089/met.2008.0034

20. World Health Organization. Prevalence of Risk Factors for Noncommunicable Diseases in the Republic of Uzbekistan, 2019. Web Annex 1: Fact Sheet. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. WHO/EURO:2022-6796-46562-67570. Режим доступа:https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6796-46562-67570 (дата обращения 15.09.2025)

21. American Society of Echocardiography. Carotid Arterial Plaque by Ultrasound: Guidelines and Definitions. ASE; 2025. Режим доступа:https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2025/04/Carotid-Arterial-Plaque-by-Ultrasound.pdf (дата обращения 15.09.2025)

22. World Health Organization. Obesity and overweight – fact sheet. 9 June 2024. Режим доступа:https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (дата обращения 15.09.2025)

23. Sanyal AJ, Husain M, Diab C. et al. Cardiovascular disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis compared with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and other liver diseases: A systematic review. Am Heart J Plus. 2024 Mar 24;41:100386. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100386

24. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Режим доступа:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/

25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021

26. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA. et al. REDUCE-IT Investigators. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. Circulation. 2020 Feb 4;141(5):367-375. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440

Для цитирования: *Мартыненко А.В., Ильницкий А.Н., Воронина Е.А., Кашталап В.В. Продолжительность здоровой жизни в Центральной Азии: атерогенная среда и региональные особенности кардиометаболической профилактики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 105-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-105-117*

To cite: *Martynenko A.V., Ilnitskii A.N., Voronina E.A., Kashtalap V.V. Healthy life expectancy in Central Asia: the atherogenic environment and regional features of cardiometabolic prevention. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 105-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-105-117*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-118-129

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Д.П. Параскевова, А.В. Минаев, Т.О. Астраханцева, М.А. Керен

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

• Патофизиология сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса отличается от сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.

• Такие современные шкалы, как HFA-PEFF и H2FPEF, позволяют оценить вероятность наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

• Чувствительность и специфичность обеих шкал недостаточны, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований.

Резюме

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) представляет собой распространенное заболевание с неблагоприятным прогнозом, обусловленным сложностью медикаментозной модификации течения и высокой смертностью. В статье описаны современные представления о патофизиологии СНсФВ с акцентом на причинах ремоделирования миокарда, а также представлены актуальные алгоритмы диагностики данного заболевания. Показано, что триггерами развития СНсФВ являются активация нейроэндокринной системы, низкоинтенсивное воспаление и миокардиальный фиброз. Гетерогенность этиологии и сложность патофизиологии СНсФВ способствуют пересмотру существующих диагностических подходов. На сегодняшний день для выявления больных СНсФВ предлагаются новые шкалы риска – HFA-PEFF и H_2FPEF, эффективность которых пока до конца изучена. Совместное применение методов визуализации и лабораторной диагностики обеспечивает комплексный анализ морфологического и функционального ремоделирования сердца, что способствует более эффективному выявлению СНсФВ. Однако низкий уровень согласованности этих шкал подчеркивает необходимость дальнейшего изучения лиц с СНсФВ с учетом их фенотипирования, что может способствовать разработке более упрощенных диагностических алгоритмов.

Ключевые слова Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса • Диастолическая дисфункция • Натрийуретический пептид

Поступила в редакцию: *31.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *18.11.2025;* ***принята к печати:*** *06.12.2025*

MODERN ASPECTS OF PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSTICS OF HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

D.P. Paraskevova, A.V. Minaev, T.O. Astrakhantseva, M.A. Keren

Federal State Budgetary Institution "A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 135, Rublyovskoye Hwy., Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

• The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction differs from heart failure with low ejection fraction.

• There are modern scales (HFA-PEFF and H2FPEF) that show the probability of heart failure with preserved ejection fraction.

• The sensitivity and specificity of both scales are insufficient. Further research is needed.

Для корреспонденции: *Диана Павловна Параскевова, diana.paraskevova@mail.ru; адрес: ул. Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552*

Corresponding author: *Diana P. Paraskevova, diana.paraskevova@mail.ru; address: 135, Rublyovskoye Hwy., Moscow, Russian Federation, 121552*

Abstract

HFpEF is a widespread disease with a poor prognosis due to high mortality rates and complex drug treatments. The article describes a modern view of HFpEF's pathophysiology, focusing on the causes of myocardial remodeling, and presents new algorithms for diagnosing HFpEF. The triggers for HFpEF are activation of the neuroendocrine system, low-level inflammation, and myocardial fibrosis. The causes and mechanisms of HFpEF are complex, therefore researchers should revise current diagnostic methods. New risk scales, HFA-PEFF and H_2FPEF that aim to identify HFpEF patients are still being studied. Using both imaging and laboratory tests gives specialists a complete view of changes in the heart, helping to detect HFpEF with greater accuracy. The inconsistency between these scales reveals a necessity for further study of HFpEF patients, given their phenotyping, because it can help develop simpler diagnostic algorithms.

Keywords Heart failure with preserved ejection fraction • Diastolic dysfunction • Natriuretic peptide

Received: *31.10.2025;* ***received in revised form:*** *18.11.2025;* ***accepted:*** *06.12.2025*

Список сокращений

иММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка	ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ЛП	– левое предсердие	ФП	– фибрилляция предсердий
НУП	– натрийуретический пептид	ЭхоКГ	– эхокардиография
ОТС	– относительная толщина стенок	BNP	– мозговой натрийуретический пептид
СНнФВ	– сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса	NT-proBNP	– предшественник мозгового натрийуретического пептида
СНсФВ	– сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса		

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Введение

Распространенность хронической сердечной недостаточности в общей популяции развитых стран составляет 1–5%, среди лиц старше 70 лет – более 10% [1–4]. По данным регистра Global Health Data Exchange, в 2023 г. было диагностировано 64,3 млн случаев данного заболевания. В США хронической сердечной недостаточностью страдают примерно 6,5 млн взрослых людей, причем около половины из них – пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). В Европе СНсФВ выявлена у 4,9% лиц старше 60 лет, что соответствует нескольким миллионам больных [4, 5]. В России распространенность хронической сердечной недостаточности в 2020 г. составила 7%, при этом в половине случаев (53%) пациенты имели сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Ожидается, что количество пациентов с СНсФВ будет неуклонно расти, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения и нарастающим бременем факторов риска развития данной патологии [6–8].

Сопутствующие заболевания и их комбинации играют важную роль в развитии СНсФВ и ее прогнозе. При этом отмечено, что факторы риска, способствующие развитию СНсФВ и СН с низкой ФВ (СНнФВ) различаются. Для больных СНсФВ, как правило, характерны пожилой возраст и женский пол, наличие ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, почечной дисфункции, железодефицитной анемии, хронической обструктивной болезни легких, а также пороков сердца и нарушений ритма [2, 4]. У больных СНнФВ фоновым заболеванием чаще является ишемическая болезнь сердца [9]. Ремоделирование миокарда, формирующееся на фоне артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца, усугубляется при таких факторах риска, как инсулинорезистентность или сахарный диабет, которые провоцируют и поддерживают низкоинтенсивное хроническое неинфекционное воспаление, что, в свою очередь, ухудшает прогноз заболевания [6, 9]. Пятилетняя смертность при СНсФВ составляет 13%, а основными причинами смертности являются развитие острой СН, внезапная сердечная смерть, а также некардиальные причины [1, 10–12].

Методология

Работа представляет собой литературный обзор. Поиск литературы выполнен по ключевым словам, а также перекрестным ссылкам в базах данных PubMed и Google Scholar. Найдена и проанализирована 41 работа, большинство из которых – оригинальные исследования.

Патофизиология СНсФВ

За последние десятилетия выявлено, что функция кардиомиоцитов, структура миокарда и их взаимосвязь меняются при наличии СНсФВ. В связи с этим W.J. Paulus и соавт. предложена новая концепция развития СНсФВ, которая определяет повышенный уровень маркеров воспаления, индуцированный сопутствующими заболеваниями, как ключевую причину структурных и функциональных изменений миокарда [13]. Нарушение диастолической функции наблюдается у всех пациентов с СНсФВ. Артериальная гипертензия, как уже указывалось выше, является частым сопутствующим заболеванием и приводит к замедлению расслабления ЛЖ и впоследствии к его гипертрофии. В свою очередь замедление расслабления ЛЖ возникает на фоне увеличения постнагрузки, при которой восприимчивость тропонина I к протеинкиназе А снижается и первый переходит в дефосфорилированное состояние. Вследствие этого взаимодействие белков актина и миозина длится дольше и расслабление желудочка замедляется. Также важную роль в данном процессе играет белок титин, который является белком саркомеров кардиомиоцитов и отвечает за эластические свойства миокарда. Нарушение податливости белка титина приводит в первую очередь к нарушению расслабления. Данная концепция предполагает следующую последовательность событий при СНсФВ:

1) наличие сопутствующих заболеваний (избыточный вес/ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия) вызывает системное провоспалительное состояние;

2) в ответ на это эндотелиальные клетки коронарных микрососудов вырабатывают реактивные формы кислорода, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM) и Е-селектин;

3) реактивные формы кислорода стимулируют образование пероксинитрита (ONOO) и снижают биодоступность оксида азота (NO), что приводит к снижению активности растворимой гуанилатциклазы;

4) экспрессия молекул адгезии (VCAM) и Е-селектина в эндотелиальных клетках способствует миграции в субэндотелий моноцитов. Эти моноциты выделяют трансформирующий фактор роста бета. Он стимулирует преобразование фибробластов в миофибробласты, которые откладывают коллаген в интерстициальном пространстве;

5) снижение активности растворимой гуанилатциклазы уменьшает концентрацию циклического гуанозинмонофосфата и активность протеинкиназы G;

6) низкая активность протеинкиназы G увеличивает напряжение покоя кардиомиоцитов из-за гипофосфорилирования титина и устраняет тормоз для прогипертрофических стимулов, вызывая тем самым гипертрофию кардиомиоцитов;

7) ригидные кардиомиоциты и интерстициальный фиброз способствуют высокой диастолической жесткости ЛЖ и развитию СН [13, 14].

Данный механизм возникновения СНсФВ переносит акцент с избыточной постнагрузки на ЛЖ на воспаление коронарных микрососудов. Это подчеркивает разницу причин ремоделирования миокарда при СНсФВ и СНнФВ, для которой характерна потеря кардиомиоцитов. Новое понимание патофизиологии СНсФВ приводит к необходимости включения в диагностические алгоритмы сопутствующих заболеваний, плазменных маркеров воспаления и ориентировано на необходимость восстановления активности протеинкиназы G в миокарде [13].

Помимо более выраженной полиморбидности больные СНсФВ могут демонстрировать дополнительное ухудшение состояния за счет механизмов активации нейроэндокринной системы. В исследовании K. Bishu и соавт., включившем оценку влияния уровня натрийуретического пептида (НУП) на долгосрочный прогноз у больных с диагностированной СНсФВ, показано, что при нормальном НУП данные пациенты демонстрируют легкую диастолическую дисфункцию и сохраненный кардиопульмональный резерв во время нагрузки. При этом, несмотря на относительно сопоставимые клинические результаты в сравнении с высоким НУП, больные СНсФВ с нормальным НУП имеют повышенный риск смерти или повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН по сравнению с пациентами без СН, что подчеркивает важность этого фенотипа [15]. Подобные результаты получены и в других исследованиях [16, 17].

Повышение уровня концентрации маркеров воспаления в крови служит независимым фактором риска развития СНсФВ. В исследовании A. Kalogeropoulos и соавт. была оценена связь между воспалением и риском СН у 2 610 пожилых пациентов без признаков СН. За время наблюдения (в среднем 9 лет) СН развилась у 311 лиц, из которых СНсФВ была определена у 105 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Повышение уровней интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли были достоверно связаны с развитием СНсФВ. Авторы пришли к выводу, что рост данных показателей в крови влечет за собой ремоделирование и гипертрофию ЛЖ, что влияет на сократительную способность кардиомиоцитов [18].

Диагностика СНсФВ

Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики СН, определение СНсФВ остается сложно реализуемой на практике задачей [19]. Предположение о наличии СНсФВ, как правило, основывается на фиксации изменений, свидетель-

ствующих о диастолической дисфункции ЛЖ или повышенном давлении заполнения ЛЖ у больных с ФВ ЛЖ ≥ 50%.

Исследования последнего десятилетия показали, что помимо диастолической дисфункции развитию синдрома СНсФВ способствуют относительная систолическая дисфункция ЛЖ (несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ), ухудшение функции левого предсердия (ЛП), дисфункция и ремоделирование правого желудочка, легочная гипертензия, повышение жесткости сосудов, коронарная и периферическая микрососудистая дисфункция и хронотропная некомпетентность. Снижение ударного объема может быть опосредовано не столько нарушением расслабления желудочка, сколько неспособностью уменьшить конечный систолический объем [20–22]. Таким образом, происходит поэтапное функциональное и морфологическое ремоделирование сначала левых отделов сердца, а затем и правых [23].

В 2018 г. в Клинике Мейо была разработана шкала H_2FPEF, которая позволяет отличить СН от несердечных причин одышки и оценить вероятность наличия СНсФВ. Шкала позволяет оценить в баллах значимость клинических характеристик пациента в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ, выявленной по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Вероятность СНсФВ возрастает с увеличением баллов (максимум – 9) (табл. 1). При сумме баллов от 0 до 1 – наличие СНсФВ исключено, от 2 до 5 – требуется проведение инвазивной оценки гемодинамики и/или неинвазивных или инвазивных нагрузочных испытаний, от 6 до 9 – высокая степень достоверности СНсФВ. Вероятность СНсФВ возрастает в 1,98 раза при любом дополнительном 1 балле по шкале (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,74–2,30; $p < 0,0001$) [24].

В исследовании D. Sueta и соавт. оценена прогностическая ценность шкалы H_2FPEF у 404 больных СНсФВ, наблюдавшихся в течение 50 мес. Анализ данных показал, что шкала H_2FPEF предсказывает сердечно-сосудистые события (AUC 0,626; 95% ДИ 0,557–0,693; $p < 0,001$) и события, связанные с СН (AUC 0,680; 95% ДИ 0,600–0,759; $p < 0,001$). Так, пороговый балл для идентификации сердечно-сосудистых событий составил 5,5. Полученные результаты позволяют рассматривать шкалу H_2FPEF как потенциально полезный инструмент для прогнозирования сердечно-сосудистых и связанных с СН событий у пациентов с СНсФВ [25].

В 2019 г. Европейским обществом кардиологов был предложен новый пошаговый алгоритм диагностики СНсФВ – HFA-PEFF: *Heart Failure Association* – Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности, *P* – предтестовая вероятность (pretest assessment), *E* – оценка ЭхоКГ и НУП (echocardiographic), *F* – функциональные тестирования (functional testing), *F* – определение этиологии (final aetiology) (табл. 2) [4].

Первым этапом *(Step 1 (P): Pretest Assessment)* проводятся оценка симптомов и признаков СН, типичных клинико-демографических характеристик (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, пожилой возраст, фибрилляция предсердий (ФП)), а также диагностические лабораторные тесты, электрокардиография и стандартная ЭхоКГ. Целью является исключение иных патологий, таких как СНнФВ, патология клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца, аритмия, анемия, заболевания легких. По данным электрокардиографии у пациентов с СНсФВ могут выявляться признаки гипертрофии ЛЖ. Среди лабораторных показателей следует оценить общий анализ крови, натрий, калий, мочевину и креатинин (с оценкой скорости клубочковой фильтрации), функцию печени, уровни гликированного гемоглобина и тиреотропного гормона. Анемия, выявляемая при СНсФВ, усугубляет симптомы и непереносимость нагрузок. Проведение стресс-ЭхоКГ с медикаментозной нагрузкой, сцинтиграфии миокарда или инвазивной ангиографии позволяет выявить ишемическую болезнь сердца, которая ассоциирована с увеличением смертности

Таблица 1. H_2FPEF – шкала оценки вероятности наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса
Table 1. H_2FPEF – heart failure with preserved ejection fraction probability score

	Клиническая характеристика / Clinical characteristics	Параметр / Parameter	Баллы / Points
H_2	Ожирение / Obesity	ИМТ / BMI > 30 кг/м² / kg/m²	2
	Артериальная гипертензия / arterial hypertension	Два и более антигипертензивных препарата / Two or more antihypertensive drugs	1
F	Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	Пароксизмальная или персистирующая / Paroxysmal or persistent	3
P	Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension	Давление в ЛА по данным ЭхоКГ более 35 мм рт. ст. / PA pressure according to echoCG is more than 35 mm Hg	1
E	Пожилые пациенты / Elderly patients	Возраст более 60 лет / Age over 60 years	1
F	Давление наполнения ЛЖ / LV filling pressure	E/e' > 9	1
Сумма баллов / Total points			0–9

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; ЛА – легочная артерия; ЛЖ – левый желудочек; ЭхоКГ – эхокардиография.*
Note: *BMI – body mass index; echoCG – echocardiography; LV – left ventricle; PA – pulmonary artery.*

и ухудшением сократительной функции миокарда ЛЖ в данной группе пациентов [4, 26, 27].

Преимущества теста 6-минутной ходьбы заключаются в его простоте и доступности, однако влияние на результат экстракардиальных факторов снижает его значимость. Кардиореспираторный тест в сочетании с измерением сердечного выброса является золотым стандартом определения толерантности к физической нагрузке. Пиковое потребление кислорода (VO_2) зависит от взаимодействия таких факторов, как содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, альвеолярная вентиляция, активность доставки кислорода к клеткам за счет сердечного выброса, уровень гемоглобина крови, от процесса диффузии O_2 из капилляров в клетки и от активности комплексов дыхательной цепи митохондрий в скелетных мышцах. При показателе пикового VO_2 < 14 мл/кг/мин вероятность наличия у пациента СНсФВ крайне высока, тогда как при VO_2 > 20 мл/кг/мин данный диагноз маловероятен. В случае получения результата VO_2 в диапазоне 14–20 мл/кг/мин требуется выполнение дополнительных нагрузочных тестов [28].

Вторым этапом *(Step 2 (E): Echocardiography and Natriuretic Peptide Score)* производится оценка детальных эхокардиографических показателей диастолической дисфункции ЛЖ и уровня НУП, если они не были определены ранее. Диастолическая дисфункция занимает главное место в патофизиологии СНсФВ, однако стоит учитывать и роль других факторов, приводящих к снижению релаксации и податливости миокарда ЛЖ по мере взросления пациента или появления сопутствующих кардиометаболических заболеваний [20].

Для более точной диагностики СНсФВ выявляют большие и малые критерии, которые были определены в зависимости от их чувствительности и специфичности (табл. 3). Диагностический алгоритм сфокусирован на оценке выраженности изменения функциональных и морфологических критериев, а также оценке биомаркеров. При наличии больших критериев начисляется 2 балла, при наличии малых критериев – 1 балл. Большие и малые критерии не суммируются в одной области. Повышение уровня НУП подтверждает диагноз СНсФВ, но нормальный уровень не исключает его [4]. При сумме баллов ≥ 5 диагностируется СНсФВ, 2–4 балла – диагностическая неопределенность, показан диастолический стресс-тест или инвазивная оценка гемодинамики, ≤ 1 – СНсФВ маловероятна. Высокий балл по HFA-PEFF диагностирует СНсФВ с высокой специфичностью (93%), низкий балл – СНсФВ с чувствительностью 99% [29].

Существует несколько эхокардиографических критериев определения диастолической дисфункции. Ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца (e′) является основным показателем расслабления ЛЖ. Он отражает удлинение миокарда ЛЖ в продольном направлении и зависит от преднагрузки. Стоит учитывать, что продольная скорость e′ ЛЖ уменьшается с возрастом. К диагностическим критериям СНсФВ у пациентов до 75 лет относят e′ межжелудочковой перегородки < 7 см/с, e′ боковой стенки ЛЖ < 10 см/м; у пациентов старше 75 лет данные показатели составляют < 5 и < 7 см/с соответственно.

Отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана (E) к значению e′ отражает среднее давление заклинивания легочных артерий. Средний индекс E/e′ ≥ 15 в покое имеет хорошую диагностическую ценность для выявления высокого среднего давления заклинивания легочных артерий, что подтверждает вероятность СНсФВ, тогда как отношение E/e′ в промежуточном диапазоне (9–14) менее значимо. В результате многофакторной логистической регрессии только две эхокардиографические переменные оставались значимыми предикторами СНсФВ: E/e' > 9 и систолическое давление легочной артерии > 35 мм рт. ст. [14]. Также к эхо-признакам диасто-

Таблица 2. Алгоритм HFA-PEFF
Table 2. Algorithm HFA-PEFF

P	Шаг 1: Предтестовая вероятность / Step 1: Pretest assessment	Оценка симптомов и признаков СН, сопутствующей патологии. ЭКГ, ЭхоКГ, НУП, ТШХ/ВЭМ или КРТ / Assessment of symptoms and signs of HF, concomitant pathology. ECG, echoCG, NP, 6-minute walk test/VEM or CRT
E	Шаг 2: ЭхоКГ (оценка ЭхоКГ и НУП) / Step 2: Echocardiographic (EchoCG and NP assessment)	ЭхоКГ с оценкой ДД, оценка НУП / EchoCG with DD assessment, NP assessment
F1	Шаг 3: Функциональные тестирования / Step 3: Functional testing	Диастолический стресс-тест, инвазивные измерения / Diastolic stress test, invasive measurements
F2	Шаг 4: Определение этиологии / Step 4: Final etiology	МРТ, сцинтиграфия/КТ/ПЭТ, генетический анализ / MRI, scintigraphy/CT/PET, genetic analysis

Примечание: *ВЭМ – велоэргометрия; ДД – диастолическая дисфункция; КРТ – кардиореспираторный тест; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; НУП – натрийуретический пептид; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; СН – сердечная недостаточность; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.*
Note: *6MWT – 6-minute walk test; CRT – cardiorespiratory test; CT – computed tomography; DD – diastolic dysfunction; ECG – electrocardiography; echoCG – echocardiography; HF – heart failure; MRI – magnetic resonance imaging; NP – natriuretic peptide; PET – positron emission tomography; VEM – bicycle ergometry.*

лической дисфункции относятся повышение пиковой скорости трикуспидальной регургитации > 2,8 м/с и систолическая дисфункция правого желудочка. Систолическую функцию правого желудочка можно оценить по систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) и фракционному изменению площади правого желудочка. Дисфункция правого желудочка при СНсФВ опосредована в основном наличием легочной гипертензии, но также может существовать на фоне ФП, ишемической болезни сердца, ожирения, врожденных и приобретенных пороков сердца [4, 20, 24].

Следующим диагностическим показателем СНсФВ является снижение продольной систолической деформации (global longitudinal strain, GLS) миокарда ЛЖ. Известно, что в сокращении миокарда участвуют три компонента: циркулярная, радиальная и продольная деформация. Ухудшение сокращения продольных миокардиальных волокон (обусловленное их субэндокардиальным расположением, из-за чего они более восприимчивы к ишемии, фиброзу и гипертрофии) у пациентов с СНсФВ сопровождается развитием систолической дисфункции. Однако благодаря сохранной функции циркулярных и радиальных волокон ФВ ЛЖ остается в пределах нормальных значений. При этом в условиях повышенной физической активности компенсаторные механизмы неповрежденных волокон миокарда не в состоянии поддерживать ударный объем и сердечный выброс на уровне здоровых людей. Продольная систолическая деформация < 16% увеличивает риски госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти, а также коррелирует с повышением уровня NT-proBNP [30–32].

У взрослых пациентов с СНсФВ (в том числе на фоне ишемической болезни сердца или пороков сердца) частой сопутствующей патологией является ФП, при которой невозможно достоверно оценить диастолическую функцию ЛЖ с помощью стандартной ЭхоКГ, необходимо проведение спекл-трекинг ЭхоКГ. В исследовании A. Ben-Arzi и соавт. определено, что у пациентов с СНсФВ на фоне ФП ФВ ЛЖ, продольная систолическая деформация и функциональные параметры ЛП достоверно были ниже, а объемы ЛП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [33].

Индексированный объем ЛП является более точным маркером хронического ремоделирования ЛП, чем площадь или диаметр ЛП. Диагностическим критерием СНсФВ является показатель индексированного объема ЛП > 34 мл/м^2 у пациентов без ФП и без патологии клапанов сердца и индексированного объема ЛП > 40 мл/м^2 у пациентов с постоянной формой ФП. Также при E/e′ ≥ 13 ин-

Таблица 3. Диагностический алгоритм HFA-PEFF
Table 3. HFA-PEFF diagnostic algorithm

	Функциональные критерии / Functional criteria	**Морфологические критерии / Morphological criteria**	**Биомаркеры (синусовый ритм) / Biomarkers (sinus rhythm)**	**Биомаркеры (ФП) / Biomarkers (AF)**
Большие – 2 балла / Large – 2 points	Перегородочный e’ / Medial e’< 7 см/сек / cm/sec; латеральный e’ / lateral e’ < 10 см/сек / cm/sec; *или / or* среднее / medium E/e’ ≥ 15 *или / or* скорость ТР / TR velocity > 2,8 м/сек / m/sec (СДЛА / PASP > 35 мм рт. ст. / mmHg)	ИОЛП / LAVI > 34 мл/м^2 / mL/m^2 *или / or* ИММЛЖ / LVMI ≥ 149/122 г/м^2 / g/m^2 (м/ж / m/w) *и / and* ОТС / RWT > 0,42	NTproBNP > 220 пг/мл / pg/mL *или / or* BNP > 80 пг/мл / pg/mL	NTproBNP > 660 пг/мл / pg/mL *или / or* BNP > 240 пг/мл / pg/mL
Малые – 1 балл / Small – 1 point	Среднее / Medium E/e’ 9–14 *или / or* GLS < 16%	ИОЛП / LAVI 29–34 мл/м^2 / Lm^2 *или / or* ИММЛЖ / LVMI ≥ 115/95 г/м^2 / g/m^2 (м/ж / m/w) *или / or* ОТС / RWT > 0,42 *или / or* толщина стенки ЛЖ / LV wall thickness ≥ 12 мм	NTproBNP 125–220 пг/мл / pg/mL *или / or* BNP 35–80 пг/мл / pg/mL	NTproBNP 365–660 пг/мл / pg/mL *или / or* BNP 105–240 пг/мл / pg/mL
Интерпретация: 2–4 балла: диастолический стресс-тест или инвазивные измерения; ≥ 5 баллов: ХСНсФВ / Interpretation: 2–4 points: diastolic stress test or invasive measurements; ≥ 5 points: HFpEF				

Примечание: *ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; ЛЖ – левый желудочек; ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ТР – трикуспидальная регургитация; ФП – фибрилляция предсердий; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; BNP – мозговой натрийуретический пептид; GLS – глобальный продольный стрейн; NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.*
Note: *AF – atrial fibrillation; BNP – brain natriuretic peptide; GLS – global longitudinal strain; HFpEF – chronic heart failure with preserved ejection fraction; LAVI – left atrial volume index; LV – left ventricular; LVMI – left ventricular mass index; NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PASP – pulmonary artery systolic pressure; RWT – relative wall thickness; TR – tricuspid regurgitation.*

дексированный объем ЛП коррелирует с уровнем NT-proBNP [4, 33, 34].

Геометрия ЛЖ, оцененная по показателям относительной толщины стенок ЛЖ (ОТСлж) и индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ), классифицируется как нормальная (норма иММЛЖ 70–95 г/м^2, ОТСлж ≤ 0,42), концентрическое ремоделирование (норма иММЛЖ, ОТСлж > 0,42), концентрическая гипертрофия (иММЛЖ ≥ 149 г/м^2 у мужчин или ≥ 122 г/м^2 у женщин, ОТСлж > 0,42) и эксцентрическая гипертрофия (увеличение иММЛЖ, ОТСлж ≤ 0,42) [4].

У пациентов с СНсФВ может наблюдаться как концентрическая гипертрофия ЛЖ, так и концентрическое ремоделирование, а отсутствие гипертрофии по данным ЭхоКГ не исключает наличие СНсФВ. Таким образом, обнаружение концентрической гипертрофии (увеличение иММЛЖ и ОТС) рекомендуется в качестве основного критерия, а более низкие значения иММЛЖ и ОТС могут быть дополнительным критерием [4].

Крайне важным аспектом диагностики СНсФВ является определение концентрации НУП крови (мозговой натрийуретический пептид (BNP) и/или NT-proBNP), которые выделяются в ответ на растяжение кардиомиоцитов предсердий. По данным европейских рекомендаций, до 20% пациентов с подтвержденной СНсФВ имеют уровень НУП в пределах нормальных значений. При этом продемонстрировано, что все пациенты с диагностированной СНсФВ независимо от уровня NT-proBNP имели более высокий риск смерти и повторных госпитализаций, чем в контрольной группе без СН. Также стоит учитывать наличие ФП, которая повышает уровень НУП, даже при отсутствии СН. Для постановки диагноза СНсФВ рекомендуется установление значений NT-proBNP > 220 пг/мл, BNP > 80 пг/мл у пациентов с синусовым ритмом и NT-proBNP > 660 пг/мл, BNP > 240 пг/мл у пациентов с ФП. Объединение результатов E/e′ и NT-proBNP может повысить их прогностическую ценность, в частности чувствительность для диагностики СНсФВ [4, 15].

Третьим этапом *(Step 3 (F1): Functional testing)*. Проводятся функциональные пробы. Диагноз СНсФВ может быть подтвержден, если при катетеризации полости сердца и сосудов в покое определяется конечное диастолическое давление ЛЖ ≥ 16 мм рт. ст., а давление заклинивания легочных артерий ≥ 15 мм рт. ст. У многих пациентов диастолическая дисфункция возникает только при физической нагрузке, давление наполнения ЛЖ может быть нормальным в состоянии покоя, но при нагрузке сердечный выброс не может поддерживаться на нужном уровне без увеличения таких показателей, как конечное диастолическое давление ЛЖ, давление заклинивания легочных артерий. Также существует инвазивный диастолический стресс-тест, но выполнять всем пациентам с клиникой СН и подозрением на СНсФВ инвазивную диагностику нецелесообразно. В сомнительных случаях и при невозможности выполнения инвазивной диагностики необходимо проведение неинвазивного диастолического стресс-теста. Общепринятых протоколов тестирования не существует, рекомендуется проведение теста на велотренажере лежа на спине, при этом рабочая нагрузка начинается с 25 Вт и увеличивается на 25 Вт каждые 3 мин. Также возможно выполнить оценку диастолических показателей с помощью тредмил-теста или велоэргометрии, однако преимущественно тест выполняется лежа на велотренажере, поскольку все показатели рекомендуется оценивать исходно, во время нагрузки и сразу после нее. Оцениваемыми параметрами являются E/e′, сердечный выброс, пиковая скорость трикуспидальной регургитации и давление в ЛА. У здоровых людей отношение E/e′ практически не повышается при физической нагрузке из-за пропорционального увеличения обоих показателей. Диагноз подтверждается, если при пиковой нагрузке E/e′ увеличивается до ≥ 15 (с или без увеличения пиковой скорости трикуспидальной регургитации до > 3,4 м/с), что также соответствует повышенному давлению заклинивания легочных артерий. Высокий уровень данного показателя, измеряемого с помощью инвазивной диагностики во время пиковой нагрузки (≥ 25 мм рт. ст.), также указывает на наличие диастолической дисфункции и СНсФВ. Десятилетняя смертность составила 6,6% при давлении заклинивания легочных артерий ≤ 12 мм рт. ст. в покое и < 25 мм рт. ст. при нагрузке; 28,2% при нормальном давлении заклинивания легочных артерий в покое и повышенным при нагрузке; 35,2% с давлением ≥ 25 мм рт. ст. в покое и при нагрузке [4, 35].

Заключительным, **четвертым шагом** *(Step 4 (F2): Final aetiology)* является определение вероятной этиологии с помощью различных методов обследования (например, стресс-тест с физической нагрузкой для выявления ишемии миокарда, нарушений ритма, аномальной реакций со стороны артериального давления). Определение этиологии заболевания может помочь в назначении терапии, но стоит учитывать существование немиокардиальных причин, которые могут имитировать клиническую картину СНсФВ [4, 10, 36–38].

Диагностические возможности обеих шкал HFA-PEFF и H2FPEF были протестированы на участниках исследований TOPCAT и RELAX. Так, показана высокая диагностическая точность обеих шкал в исключении СНсФВ при количестве баллов ≤ 1 и в подтверждении СНсФВ при количестве баллов ≥ 5–6 [39]. В другом исследовании определено, что оба алгоритма обладают высокой специ-

фичностью в постановке диагноза СНсФВ, но американская шкала H2FPEF обладает более высокой чувствительностью и лучшей диагностической точностью по сравнению с европейской шкалой HFA-PEFF [24]. Оценка по представленным алгоритмам может осуществляться только при условии получения данных всех параметров, заложенных в обе шкалы. Отсутствие какого-либо параметра приведет к искажению результата и, соответственно, неправильной диагностике СНсФВ [19]. При этом важно отметить, что ряд авторов указывают на значительную дискордантность шкал [40, 41], что, по их мнению, ограничивает их широкую клиническую применимость и демонстрирует диагностическую неопределенность в отношении СНсФВ.

Важно подчеркнуть, что обе шкалы предусматривают расширенный протокол ультразвукового исследования сердца с применением тканевой допплер-ЭхоКГ, что значительно ограничивает их широкую доступность в клинической практике [19].

Заключение

Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии СНсФВ, диагностика данного заболевания остается сложной задачей. Алгоритмы H2FPEF и HFA-PEFF признаны надежными диагностическими инструментами выявления больных СНсФВ, однако чувствительность и специфичность каждой из шкал остаются недостаточными, поэтому для повышения диагностической точности рекомендовано их комбинированное применение. Дальнейшие исследования с фенотипированием больных СНсФВ могут способствовать разработке более упрощенных диагностических алгоритмов.

Конфликт интересов

Д.П. Параскевова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Минаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.О. Астраханцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Керен заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Московского центра инновационных технологий в здравоохранении № 2002-25/23.

REVIEWS

Информация об авторах

Параскевова Диана Павловна, врач-кардиолог, младший научный сотрудник отделения хирургии детей старшего возраста с ВПС (кардиохирургическое отделение № 6) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-7723-9872

Минаев Антон Владимирович, доктор медицинских наук старший научный сотрудник отделения хирургии детей старшего возраста с ВПС (кардиохирургическое отделение № 6) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6456-1905

Астраханцева Татьяна Олеговна, доктор медицинских наук главный научный сотрудник отделения хирургии детей старшего возраста с ВПС (кардиохирургическое отделение № 6) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8393-0275

Керен Милена Абрековна, доктор медицинских наук старший научный сотрудник отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий (кардиохирургическое отделение № 3) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2428-1559

Author Information Form

Paraskevova Diana P., Cardiologist, Junior Researcher at the Department of Surgery for Older Children with CHD (Cardiac Surgery Department No. 6), Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-7723-9872

Minaev Anton V., PhD in Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Surgery for Older Children with CHD (Cardiac Surgery Department No. 6), Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6456-1905

Astrakhantseva Tatyana O., PhD in Medical Sciences, Chief Researcher, Department of Surgery for Older Children with CHD (Cardiac Surgery Department No. 6), Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8393-0275

Keren Milena A., PhD in Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Surgery for Combined Coronary and Major Artery Diseases (Cardiac Surgery Department No. 3), Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2428-1559

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McDonagh T., Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168.

2. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. Congestive Heart Failure. 2023 Nov 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28613623.

3. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H., Abdelhamid M., Adamopoulos S., Albert N., Anker S.D., Atherton J., et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021:S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.

4. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641

5. Špinar J., Špinarová L., Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. Vnitr Lek. 2018 Fall;64(9):834-838.

6. Ларина В.Н., Ойноткинова О.Ш., Ларин В.Г., Лунев В.И., Мацкеплишвили С.Т., Гусаренко С.А. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: комплексный фенотип-ориентированный подход к диагностике и коррекции. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;15(6):627 636. doi:10.17116/kardio202215061627.

7. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. Rev Cardiovasc Med. 2020;21(4):531-540. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.154.

8. Клинические рекомендации МЗ РФ Хроническая сердечная недостаточность 2020. Режим доступа: https://old.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf (дата обращения 10.102025)

9. Li P., Zhao H., Zhang J., Ning Y., Tu Y., Xu D., Zeng Q. Similarities and Differences Between HFmrEF and HFpEF. Front Cardiovasc Med. 2021;8:678614. doi: 10.3389/fcvm.2021.678614.

10. Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Креативная кардиология. 2017; 11 (2): 145–58. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158

11. Cho JH, Choe WS, Cho HJ, Lee HY, Jang J, Lee SE, Choi JO, Jeon ES, et al. Comparison of Characteristics and 3-Year Outcomes in Patients With Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. Circ J. 2019;83(2):347-356. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0543.

12. Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Гизатулина Т.П., Енина Т.Н., Петелина Т.И., Солдатова А.М., Самойлова Е.П., Погорелов Н.О., Гапон Л.И. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3S):5448. doi:10.15829/1560-4071-2023-5448.

13. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

14. Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. Кардиология. 2017;57(2S):367-382. doi:10.18087/cardio.2393.

15. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V., Sorimachi H., Obokata M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022;43(20):1941-1951. doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.

16. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T., Albert N.M., Gheorghiade M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., Sun J.L., Yancy C.W., Young J.B.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50(8):768-77. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.

17. Sweitzer N.K., Lopatin M., Yancy C.W., Mills R.M., Stevenson L.W. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (N or = 55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (b40%) fractions. Am J Cardiol 2008;101(8):1151-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.014.

18. Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., Psaty B.M., Rodondi N., Smith A.L., Harrison D.G., Liu Y., Hoffmann U., et al.; Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(19):2129-37. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.045.

19. Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA–PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики. Кардиология.2022;62(12):410 . doi:10.18087/cardio.2022.12.n2280.

20. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic

Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):245-257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034. .

21. Клышко Н.К., Щава С.П., Борисова М.Г., Шуматов В.Б., Сорокин В.А. Периоперационное ведение больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в кардиохирургии: патофизиология и предоперационная диагностика (часть 1). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 5 (62): 382-389. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-5-382-389.

22. Клышко Н.К., Фургал А.А., Сергеев Е.А., Шуматов В.Б., Сорокин В.А. Периоперационное ведение больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в кардиохирургии: интраоперационное ведение, защита миокарда и послеоперационный период (часть 2). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 6 (62): 506-512. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-6-506-512.

23. Shah A.M., Cikes M., Prasad N.L., Li G., Getchevski S., Claggett B., Rizkala A., Lukashevich I., et al. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(23):2858-73. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.063.

24. Reddy Y.N.V., Carter R.E., Obokata M., Redfield M.M., Borlaug B.A. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

25. Sueta D., Yamamoto .E, Nishihara T., Tokitsu T., Fujisue K., Oike .F, Takae M., Usuku H., et al. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. Am J Hypertens. 2019;32(11):1082-90. doi:10.1093/ajh/hpz108

26. Bekfani T., Pellicori P., Morris D., Ebner N., Valentova M., Sandek A., Doehner W., Cleland J.G., et al. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. Clin Res Cardiol. 2019;108(2):203-211. doi: 10.1007/s00392-018-1344-x.

27. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt A):2817-27. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.034.

28. Guazzi M., Wilhelm M., Halle M., Van Craenenbroeck E., Kemps H., de Boer R.A., Coats A.J.S., Lund L., et al. Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy - A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2022;24(8):1327-1345. doi: 10.1002/ejhf.2601

29. Pieske B., Tschope C., De Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., Guazzi M., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2019;40(40):3297-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.

30. Tschöpe C, Senni M. Usefulness and clinical relevance of left ventricular global longitudinal systolic strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2020;25(1):67-73. doi: 10.1007/s10741-019-09853-7.

31. Morris D.A., Ma X.X., Belyavskiy E., Aravind Kumar R., Kropf M., Kraft R., Frydas A., Osmanoglou E., et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Open Heart. 2017;4(2):e000630. doi: 10.1136/openhrt-2017-000630.

32. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Новые визуализирующие методики в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. РМЖ (Русский медицинский журнал) 2019;1(II):52–56.

33. Ben-Arzi A., Hazanov E., Ghanim D., Rozen G., Marai I., Grosman-Rimon L., Kachel E., Amir O., Carasso S. Left atrial minimal volume: association with diastolic dysfunction and heart failure in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with preserved ejection fraction. BMC Med Imaging. 2021;21(1):76. doi: 10.1186/s12880-021-00606-3.

34. Almeida P., Rodrigues J., Lourenço P., Maciel M.J., Bettencourt P. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19(6):304-309. doi: 10.2459/JCM.0000000000000651.

35. Ha J.W., Andersen O.S., Smiseth O.A. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):272-282. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.037.

36. Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З. Количественная оценка миокардиального фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях. Креативная кардиология. 2021; 15 (3): 342–53. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353.

37. Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776

38. Самойлова Е.В., Фатова М.А., Миндзаев Д.Р., Житарева И.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н., Коротаева А.А. Разделение пациентов с хронической сердечной недостаточностью по группам в зависимости от этиологии заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1):6-15. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-1-6-15.

39. Parcha V., Malla G., Kalra R., Patel N., Sanders-van Wijk S., Pandey A., Shah S.J., Arora G., Arora P. Diagnostic and prognostic implications of heart failure with preserved ejection fraction scoring systems. ESC Heart Fail. 2021;8(3):2089-2102. doi: 10.1002/ehf2.13288.

40. Sanders-van Wijk S., Barandiarán Aizpurua A., Brunner-La Rocca H.P., Henkens M.T.H.M., Weerts J., Knackstedt C., Uszko-Lencer N., Heymans S., van Empel V. The HFA-PEFF and H2 FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2021;23(5):838-840. doi: 10.1002/ejhf.2019.

41. Selvaraj S., Myhre P.L., Vaduganathan M., Claggett B.L., Matsushita K., Kitzman D.W., Borlaug B.A., Shah A.M., Solomon S.D. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. JACC Heart Fail. 2020;8(8):640-653. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.013.

REFERENCES

1. McDonagh T., Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168. [McDonagh T., Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168. (In Russian)]

2. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. Congestive Heart Failure. 2023 Nov 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28613623.

3. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H., Abdelhamid M.,

Adamopoulos S., Albert N., Anker S.D., Atherton J., et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021:S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.

4. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641

5. Špinar J., Špinarová L., Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. Vnitr Lek. 2018 Fall;64(9):834-838.

6. Larina VN, Oynotkinova OSh, Larin VG, Lunev VI, Matskeplishvili ST, Gusarenko SA. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a comprehensive phenotype-based approach to diagnosis and treatment. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2022;15(6):627 636. doi:10.17116/kardio202215061627 (In Russian)

7. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. Rev Cardiovasc Med. 2020;21(4):531-540. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.154.

8. Klinicheskie rekomendacii MZ RF Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' 2020. Rezhim dostupa: https://old.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf (data obrashcheniya 10.102025) (In Russian)

9. Li P., Zhao H., Zhang J., Ning Y., Tu Y., Xu D., Zeng Q. Similarities and Differences Between HFmrEF and HFpEF. Front Cardiovasc Med. 2021;8:678614. doi: 10.3389/fcvm.2021.678614.

10. Mrikaev D.V. Diastolicheskaya disfynktsia levogo zheludochka u bolnih s serdechnoi nedostatochnostiu 2017; 11 (2): 145–58. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158 (In Russian)

11. Cho JH, Choe WS, Cho HJ, Lee HY, Jang J, Lee SE, Choi JO, Jeon ES, et al. Comparison of Characteristics and 3-Year Outcomes in Patients With Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. Circ J. 2019;83(2):347-356. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0543.

12. Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Musikhina N.A., Gizatulina T.P., Enina T.N., Petelina T.I., Soldatova A.M., Samoilova E.P., Pogorelov N.O., Gapon L.I. Principles for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(3S):5448. doi:10.15829/1560-4071-2023-5448. (In Russian)

13. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

14. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ozhereljeva M.V., Ageev F.T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. Kardiologiia. 2017;57(2S):367-382. doi:10.18087/cardio.2393. (In Russian)

15. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V., Sorimachi H., Obokata M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022;43(20):1941-1951. doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.

16. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T., Albert N.M., Gheorghiade M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., Sun J.L., Yancy C.W., Young J.B.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50(8):768-77. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.

17. Sweitzer N.K., Lopatin M., Yancy C.W., Mills R.M., Stevenson L.W. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (N or = 55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (b40%) fractions. Am J Cardiol 2008;101(8):1151-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.014.

18. Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., Psaty B.M., Rodondi N., Smith A.L., Harrison D.G., Liu Y., Hoffmann U., et al.; Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(19):2129-37. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.045.

19. Ageev F.T., Yarovaya E.B., Ovchinnikov A.G. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. Kardiologiia. 2022;62(12):410. doi:10.18087/cardio.2022.12.n2280 (In Russian)

20. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):245-257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034. .

21. Klyshko N.K., Shhava S.P., Borisova M.G., Shumatov V.B., Sorokin V.A. Perioperacionnoe vedenie bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'ju s sohranennoj frakciej vybrosa v kardiohirurgii: patofiziologija i predoperacionnaja diagnostika (chast' 1). Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2020; 5 (62): 382-389. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-5-382-389. (In Russian)

22. Klyshko N.K., Furgal A.A., Sergeev E.A., Shumatov V.B., Sorokin V.A. Perioperacionnoe vedenie bol'nyh c serdechnoj nedostatochnost'ju s sohranennoj frakciej vybrosa v kardiohirurgii: intraoperacionnoe vedenie, zashhita miokarda i posleoperacionnyj period (chast' 2). Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2020; 6 (62): 506-512. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-6-506-512. (In Russian)

23. Shah A.M., Cikes M., Prasad N.L., Li G., Getchevski S., Claggett B., Rizkala A., Lukashevich I., et al. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(23):2858-73. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.063.

24. Reddy Y.N.V., Carter R.E., Obokata M., Redfield M.M., Borlaug B.A. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

25. Sueta D., Yamamoto .E, Nishihara T., Tokitsu T., Fujisue K., Oike .F, Takae M., Usuku H., et al. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. Am J Hypertens. 2019;32(11):1082-90. doi:10.1093/ajh/hpz108

26. Bekfani T., Pellicori P., Morris D., Ebner N., Valentova M., Sandek A., Doehner W., Cleland J.G., et al. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. Clin Res Cardiol. 2019;108(2):203-211. doi: 10.1007/s00392-018-1344-x.

27. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt A):2817-27. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.034.

28. Guazzi M., Wilhelm M., Halle M., Van Craenenbroeck E., Kemps H., de Boer R.A., Coats A.J.S., Lund L., et al. Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy - A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2022;24(8):1327-1345. doi: 10.1002/ejhf.2601

29. Pieske B., Tschope C., De Boer R.A., Fraser A.G., Anker

S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., Guazzi M., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2019;40(40):3297-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.

30. Tschöpe C, Senni M. Usefulness and clinical relevance of left ventricular global longitudinal systolic strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2020;25(1):67-73. doi: 10.1007/s10741-019-09853-7. .

31. Morris D.A., Ma X.X., Belyavskiy E., Aravind Kumar R., Kropf M., Kraft R., Frydas A., Osmanoglou E., et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Open Heart. 2017;4(2):e000630. doi: 10.1136/openhrt-2017-000630.

32. Serezhina E.K., Obrezan A.G. New imaging techniques in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. RMJ. Medical Review. 2019;1(II):52–56. (In Russian)

33. Ben-Arzi A., Hazanov E., Ghanim D., Rozen G., Marai I., Grosman-Rimon L., Kachel E., Amir O., Carasso S. Left atrial minimal volume: association with diastolic dysfunction and heart failure in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with preserved ejection fraction. BMC Med Imaging. 2021;21(1):76. doi: 10.1186/s12880-021-00606-3.

34. Almeida P., Rodrigues J., Lourenço P., Maciel M.J., Bettencourt P. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19(6):304-309. doi: 10.2459/JCM.0000000000000651.

35. Ha J.W., Andersen O.S., Smiseth O.A. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):272-282. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.037.

36. Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Golukhova E.Z. Quantification of myocardial fibrosis in patients with a nonischemic ventricular arrhythmias by late gadolinium-enhanced magnetic resonance. Creative Cardiology.2021; 15 (3): 342–53. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353. (in Russian)

37. Golukhova E.Z., Aleksandrova S.A., Berdibekov B.Sh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776. (In Russian)

38. Samoilova E.V., Fatova M.A., Mindzaev D.R., Zhitareva I.V., Zhirov I.V., Nasonova C.N., Tereschenko C.N., Korotaeva A.A. Diagnostic prediction models of stratifying chronic heart failure patients based on the underlying disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1):6-15. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-1-6-15.. (In Russian)

39. Parcha V., Malla G., Kalra R., Patel N., Sanders-van Wijk S., Pandey A., Shah S.J., Arora G., Arora P. Diagnostic and prognostic implications of heart failure with preserved ejection fraction scoring systems. ESC Heart Fail. 2021;8(3):2089-2102. doi: 10.1002/ehf2.13288.

40. Sanders-van Wijk S., Barandiarán Aizpurua A., Brunner-La Rocca H.P., Henkens M.T.H.M., Weerts J., Knackstedt C., Uszko-Lencer N., Heymans S., van Empel V. The HFA-PEFF and H2 FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2021;23(5):838-840. doi: 10.1002/ejhf.2019.

41. Selvaraj S., Myhre P.L., Vaduganathan M., Claggett B.L., Matsushita K., Kitzman D.W., Borlaug B.A., Shah A.M., Solomon S.D. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. JACC Heart Fail. 2020;8(8):640-653. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.013.

Для цитирования: *Параскевова Д.П., Минаев А.В., Астраханцева Т.О., Керен М.А. Современные аспекты патофизиологии и диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 118-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-118-129*

To cite: *Paraskevova D.P., Minaev A.V., Astrakhantseva T.O., Keren M.A. Modern aspects of pathophysiology and diagnostics of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 118-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-118-129*

УДК 616.12-008.313.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-130-141

«ОТКРЫТАЯ» ХИРУРГИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Р. Закиров[1], А.В. Протопопов[2], А.М. Чернявский[2, 3]

[1] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Альметьевская межрайонная многопрофильная больница», ул. Радищева, 67, Альметьевск, Российская Федерация, 423458; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Основные положения

• Литературный обзор освещает истоки изучения фибрилляции предсердий и основных механизмов ее развития.
• Обсужден вклад выдающихся ученых в развитие хирургии фибрилляции предсердий.
• Описаны не только основные процедуры, выполняемые при «открытой» хирургии фибрилляции предсердий, но и механизм действия различных источников энергии.

Резюме

Фибрилляция предсердий, являясь наиболее распространенной устойчивой аритмией, представляет значимую проблему для кардиохирургии. «Открытые» хирургические методы, возникшие с разработкой процедуры Cox-Maze в 1980-х гг., направлены на устранение очагов аритмии через создание контролируемых линий аблации. Современная «открытая» хирургия фибрилляции предсердий стало возможной благодаря внедрению энергетических методов аблации, таких как радиочастотная и криоаблация, позволяющих формировать трансмуральные поражения с меньшей инвазивностью. Данный обзор посвящен историческим аспектам развития фибрилляции предсердий и методам ее коррекции.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Криоаблация • Радиочастотная аблация • Лечение фибрилляции предсердий

Поступила в редакцию: *19.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *04.07.2025;* ***принята к печати:*** *15.08.2025*

OPEN SURGERY FOR ATRIAL FIBRILLATION: FROM HISTORICAL ORIGINS TO CONTEMPORARY APPROACHES (A REVIEW ARTICLE)

I.R. Zakirov[1], A.V. Protopopov[2], A.M. Chernyavskiy[2, 3]

[1] State Autonomous Healthcare Institution "Almetyevsk Interdistrict Multidisciplinary Hospital", 67, Radishcheva St., Almetyevsk, Russian Federation, 423458; [2] Federal State Budgetary Institution "Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; [3] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

Highlights

• The literature review is dedicated to elucidating the origins of atrial fibrillation research and the key mechanisms underlying its development.
• The review discusses the contributions of prominent figures in the field of medicine to the advancement of atrial fibrillation surgery.
• The manuscript not only outlines the primary procedures performed in open atrial fibrillation surgery but also elaborates on the mechanisms of action of various energy sources.

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

Atrial fibrillation, as the most prevalent sustained cardiac arrhythmia, remains a significant challenge in cardiac surgery. Open surgical approaches, originating with the development of the Cox-Maze procedure in the 1980s, aim to eliminate ectopic foci by creating controlled ablation lines. Modern open surgery for atrial fibrillation has evolved through the integration of energy-based ablation modalities, such as radiofrequency and cryoablation, which enable the formation of transmural lesions with reduced invasiveness. The purpose of this review article is to provide an overview of the historical development of surgical interventions for atrial fibrillation.

Keywords Atrial fibrillation • Cryoablation • Radiofrequency ablation • Atrial fibrillation treatment

Received: *19.06.2025;* ***received in revised form:*** *04.07.2025;* ***accepted:*** *15.08.2025*

Список сокращений

ФП – фибрилляция предсердий

Текущее состояние проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее распространенное клинически значимое нарушение ритма сердца, которое в последние десятилетия приобрело характер эпидемии [1]. Это состояние ассоциировано с высоким риском развития эмболического инсульта [2], прогрессированием хронической сердечной недостаточности (особенно у женщин), а также увеличением частоты госпитализаций вследствие ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Согласно данным исследования «ЭПОХА», распространенность ФП в европейской части Российской Федерации составляет 2,04%, причем показатель увеличивается с возрастом [4]. К факторам риска развития ФП относятся сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и чрезмерное употребление алкоголя [5]. В США, согласно регистру SMART, распространенность ФП значительно выше из-за большей плотности населения, при этом ежегодно более 70 тыс. человек переносят ишемический инсульт как осложнение ФП [6]. По данным исследования The Global Burden of Disease, в 2019 г. в мире насчитывалось около 59 млн человек, страдающих ФП [7]. Однако это число, вероятно, занижено, поскольку многие пациенты не подозревают о наличии ФП до появления симптомов прогрессирующей сердечной недостаточности или развития серьезных кардиоваскулярных событий, таких как тромбоэмболический инсульт или системная тромбоэмболия. Именно эта группа пациентов представляет наибольшую сложность для превентивной медицины, поскольку большие кардиоваскулярные события часто становятся первым проявлением заболевания. Несмотря на повышение настороженности клиницистов и развитие диагностических технологий, истинная распространенность ФП остается неизвестной [8].

Основные исторические вехи в изучении фибрилляции предсердий

Первые упоминания о ФП относятся к XVII в., когда Уильям Гарвей (William Harvey) описал неэффективные сокращения предсердий у пациента незадолго до его смерти. Гарвей предположил, что источником пульсации является правое предсердие. Ученый отметил, что под воздействием определенных факторов ритм сердца может становиться нерегулярным. Поскольку наблюдаемая нерегулярность возникала именно в правом предсердии, записи Гарвея можно считать первым научным описанием ФП. Это предположение подтверждено в XVIII в. Жаном-Батистом де Сенаком (Jean Baptiste de Senac) (рис. 1). Де Сенак, известный своими работами в области кардиологии, детально описал анатомию и функции сердца. Также ученый сделал важные наблюдения о патологиях сердца и кровообращения, которые положили начало более глубокому пониманию заболеваний сердечно-сосудистой системы. Опубликовал ряд научных работ, в которых систематизировал свои наблюдения и

Рисунок 1. Слева-направо: Уильям Гарвей, Жан-Батист де Сенак, Томас Льюис

Figure 1. From left to right: William Harvey, Jean-Baptiste de Sénac, Thomas Lewis

эксперименты. Его труд *Traité de la santé* охватывал различные аспекты медицины, включая болезни сердца, и стал значительным вкладом в медицинскую науку того времени. Во время аутопсии де Сенак связал нерегулярные сокращения сердца и дефицит пульса у живого пациента с патологией митрального клапана и увеличением левого предсердия. Он предположил, что источник нерегулярного ритма может быть обусловлен растяжением предсердия, вызванным патологией митрального клапана [9]. Эти идеи де Сенака опередили свое время на столетия и заложили фундамент для современных исследований фибрилляции предсердий.

Следующим важным этапом в понимании механизмов развития ФП стали открытия Томаса Льюиса (Thomas Lewis) (см. рис. 1). Ученый описал ФП как частое сопутствующее состояние при сужении митрального клапана, основываясь на изучении тогда широко распространенного заболевания – ревматической лихорадки. В своих наблюдениях Льюис отметил полностью нерегулярное и быстрое электрическое возбуждение предсердий, а также вариабельную проводимость этих импульсов к желудочкам, что приводило к изменчивой частоте пульса. Ученый также указал на то, что очаг электрической активности в предсердиях влияет не только на частоту пульса, но и на его силу. Когда сердце бьется быстро, пульс становится слабее; при замедлении сердечного ритма пульс усиливается. Длинные интервалы между сердечными сокращениями позволяют левому желудочку заполняться большим объемом крови, что способствует улучшению кровообращения в организме [10]. Позже, в 1909 г., Джордж Ральф Майн (George Ralph Mine) установил, что электрические импульсы сердца могут зацикливаться, создавая множественные волны хаотичных сокращений в предсердиях. Чем больше таких волн, тем выраженнее становится ФП. Это открытие стало важным шагом в понимании механизмов возникновения ФП [11].

Современные подходы к лечению фибрилляции предсердий: терапевтические и хирургические стратегии

Согласно поисковому запросу в PubMed, исследования в области фибрилляции предсердий остаются актуальными, а ежегодное количество публикуемых статей составляет более 8 тыс. (рис. 2). Ключевым аспектом в ведении пациентов с ФП является определение показаний к терапевтическому или хирургическому лечению, что зависит от длительности течения заболевания, общего состояния пациента и наличия сопутствующих патологий. Согласно последним клиническим рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов, пациентам с ФП рекомендуется применять мультидисциплинарный подход CARE, который включает [12]: контроль сопутствующих заболеваний и устранение факторов риска, профилактику инсульта и тромбоэмболии, уменьшение выраженности симптомов путем контроля ритма и частоты сердечных сокращений, а также переоценку рисков после выполнения всех вышеуказанных пунктов.

Работа с пациентами, страдающими ФП, требует мультимодального подхода для минимизации возможных рисков. Однако приверженность больных антикоагулянтной терапии создает дополнительные сложности в выборе тактики лечения. Кроме того, при наличии показаний к хирургическому лечению необходимо определить оптимальный метод – «открытое» вмешательство или катетерная аблация. Вопрос выбора методики аблации при различных формах ФП остается предметом активных дискуссий в международном медицинском сообществе. Данные современных исследований подтверждают, что основой успешной терапии ФП является изоляция легочных вен [13, 14]. Однако при персистирующих и длительно персистирующих формах ФП помимо этой процедуры возникает необходимость в формировании дополнительных зон аблации, например в области крыши левого предсердия и митрального истмуса [15]. Отсутствие единых стандартов проведения аблации, а также сложности в прогнозировании результатов процедуры у пациентов с сопутствующими патологиями, такими как ишемическая болезнь сердца, подчеркивают важность углубленного изучения данной проблемы. Эти факторы указывают на необходимость дальнейших клинических исследованиях для разработки персонализированных стратегий лечения.

Исторические достижения и их влияние на клиническую практику

Тактика хирургического лечения ФП начала формироваться в 1980-х гг., когда были впервые опубликованы результаты оригинальной процедуры Cox-Maze I. Суть операции заключалась в прерывании механизма macro-re-entry, лежащего в основе ФП [16]. Техника выполнения процедуры основывалась на принципе cut & sew («разрез и шов»), при котором создавались множественные разрезы в предсердиях с целью восстановления синусового ритма и предсердно-желудочковой синхронизации. Однако у этого метода были существенные недостатки: разрезы нарушали кровоснабжение синусового узла, изолируя его от остальной проводящей системы сердца. Кроме того, доступ к предсердиям повреждал пучок Бахмана, что приводило к диссинхронии между предсердиями [17]. Эти ограничения снижали эффективность процедуры Cox-Maze I и стимулировали разработку новых методов хирургического лечения ФП. Так, Джеймс Л. Кокс (James L. Cox) выделил пять ключевых принципов,

которые должны быть соблюдены для успешной ликвидации ФП:

1. Устранение ФП – успешное завершение процедуры должно привести к прекращению эпизодов фибрилляции предсердий.

2. Восстановление синусового ритма – необходимо обеспечить нормальную функцию синусового узла, чтобы обеспечить стабильный синусовый ритм.

3. Восстановление атриовентрикулярной синхронизации – важным аспектом является координация работы предсердий и желудочков для эффективного кровообращения.

4. Восстановление транспортной функции предсердий – предсердия должны быть способными эффективно заполнять желудочки кровью, что важно для поддержания нормального сердечного выброса.

5. Снижение риска тромбоэмболий – необходимо минимизировать вероятность образования тромбов в предсердиях, что связано с фибрилляцией, для предотвращения тромбоэмболических осложнений.

Эти принципы легли в основу дальнейшего развития хирургических методов лечения ФП, включая модификации процедуры Cox-Maze, которые стали более эффективными и безопасными. С момента публикации результатов первой успешно выполненной процедуры «Лабиринт» (Maze) технику начали активно применяться в медицинских центрах по всему миру. Стоит отметить, что многие хирурги не нашли ей должного применения ввиду сложности выполнения и потенциальных рисков кровотечения. Ранние методы хирургического лечения ФП, несмотря на новаторский характер, имели существенные недостатки. Высокая смертность, связанная с этими операциями, объяснялась как сложностью процедур, так и недостаточной точностью применяемых технологий. Эффективность первых подходов была ограниченной: в большинстве случаев не удавалось достичь стабильного восстановления синусового ритма, что подчеркивало необходимость дальнейших исследований и разработки новых методов [18]. После публикации деталей оригинальной процедуры Maze в 1991 г. вмешательство начали выполнять на регулярной основе в нескольких ведущих медицинских центрах мира. Тем не менее из-за сложности большинство хирургов и кардиологов не рассматривали ее как осуществимую интервенционную процедуру для лечения ФП. В период с 1987 по 1992 г. методика активно применялась Джеймсом Коксом и Патриком МакКарти (Patrick M. McCarthy), но требовала существенных модификаций, так как время выполнения процедуры было значительным. Это привело к разработке модификации Cox-Maze II, которая, однако, оказалась еще более технически сложной из-за необходимости пересечения нижней полой вены. Данная операция несла дополнительные риски для пациентов, что стимулировало создание следующей версии – Cox-Maze III [19]. Процедура Cox-Maze III устранила многие недостатки предыдущих методов, позволив сохранить синусовый ритм и поддержать синхронизацию предсердий. Однако ее выполнение занимало около часа, а техника cut & sew оставалась травматичной, что создавало риск послеоперационных кровотечений и нарушений ритма сердца. Сам Джеймс Кокс оценивал сложность операции как наивысшую [20, 21]. Для снижения травматичности процедуры были предложены альтернативные методы аблации [22, 23]. В 1997 г. оригинальная процедура Maze III была преобразована в миниинвазивную методику криоаблации. Это новшество позволило достичь сопоставимых с оригинальной процедурой результатов при меньших рисках и более быстром восстановлении пациентов [24].

Авторы третьей итерации минимально инвазивной процедуры Maze решили не обозначать ее как Maze IV, поскольку техника сохраняла те же паттерны аблации, что и «открытая» Maze III. Однако в 2002 г. Ральф Дамиано младший (Ralph J. Damiano Jr.) и коллеги представили новую модификацию процедуры. Основным преимуществом Maze IV стало снижение времени окклюзии аорты, что уменьшило интраоперационные риски. Процедура Cox-Maze IV продемонстрировала результаты, сопоставимые с Cox-Maze III, но с возможностью замены большей части травматичных разрезов cut & sew на использование биполярной радиочастотной энергии или криоаблации [25]. Это значительно снизило травматичность и продолжительность процедуры. Результаты Maze IV оказались крайне обнадеживающими, повторив успех Maze III. При этом результаты исследования, проведенного T. Weimar и коллегами, не показали статистически значимой разницы в частоте восстановления синусового ритма между группами Maze III и IV (рис. 2). Однако важно отметить, что в Maze IV были исключены значительные интра- и послеоперационные осложнения, что сделало процедуру более безопасной [26].

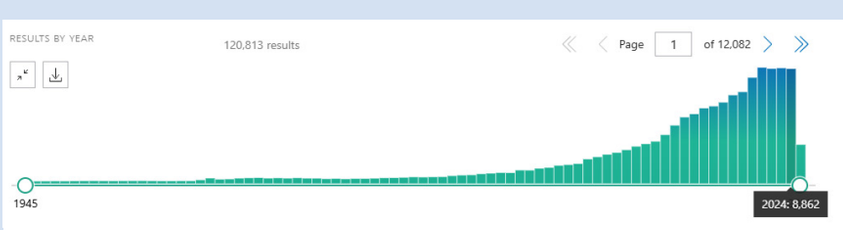


Рисунок 2. Результаты поискового запроса в базе данных PubMed на тему фибрилляции предсердий
Figure 2. A search query in the PubMed database on atrial fibrillation

Источники энергии и их основные характеристики

Униполярная и биполярная энергия

Радиочастотная энергия длительное время применяется в электрофизиологических исследованиях для проведения катетерной аблации, став одним из первых методов энергетического воздействия при хирургическом лечении ФП. Современные устройства позволяют использовать моно- или биполярные электроды. Радиочастотное воздействие основано на переменном токе, что исключает риск фибрилляции желудочков и перфорации тканей. Резистивный нагрев возникает в приконтактном слое миокарда (толщиной < 1 мм), тогда как глубжележащие структуры повреждаются за счет теплопроводности [27, 28]. В монополярных системах энергия распределяется между активным и пассивным (нейтральным) электродом, размещаемым на теле пациента. Объем повреждения зависит от площади контакта, температуры, мощности и продолжительности воздействия. Ограничивающим фактором является карбонизация (обугливание) тканей, препятствующая теплопередаче. Для минимизации этого эффекта разработаны ирригируемые катетеры, охлаждающие зону контакта и обеспечивающие более равномерные повреждения. При температуре > 100 °C преобладает карбонизация, приводящая к асимметрии аблации. По данным экспериментальных исследований продемонстрирована возможность создания трансмуральных повреждений монополярным РЧ-воздействием на остановленном сердце при длительности аблации 60–120 с. Однако клинические результаты позволили выявить следующие ограничения: лишь 20% эндокардиальных линий, выполненных во время операций на митральном клапане, оказались трансмуральными [29]. Эпикардиальная аблация на бьющемся сердце еще менее эффективна: в экспериментах на животных и клинических исследованиях трансмуральность достигалась лишь в 7% случаев, несмотря на температуру электродов, достигавшую 90 °C [30, 31]. Эти данные подчеркивают необходимость оптимизации параметров воздействия и разработки новых технологий. Следует отметить, что глубина повреждения тканей определяется не только температурой воздействия и внутритканевым распределением тепла, но анатомическими и гистологическими особенностями стенки сердца. Ключевыми факторами, влияющими на формирование линии аблации, выступают толщина эпикардиального слоя, а также структурная организация и гистологический состав миокарда. Эти параметры напрямую воздействуют на эффективность теплопередачи и степень коагуляционного некроза, что необходимо учитывать при планировании схемы аблации [32].

При использовании биполярных аблаторов переменный ток перемещается между рядом расположенными электродами, что позволяет прецизионно выполнять аблацию. Тепловое воздействие быстро снижается в прилегающих тканях, минимизируя коллатеральные повреждения и влияние конвективного охлаждения. Биполярная аблация создает четкие трансмуральные поражения без признаков рубцевания. В экспериментальных моделях с использованием зажимов AtriCure и Medtronic гистопатологический анализ показал, что 99–100% поражений, созданных за одно применение, были трансмуральными [33, 34].

Криоаблация

Криоаблация вызывает деструкцию тканей посредством образования внутри- и внеклеточных кристаллов льда, что приводит к разрушению клеточных мембран и органелл. В процессе криоаблации возникает дегидратация клеток с резким нарушением ионного баланса, далее происходит разрушение клеточных мембран образовавшимися кристаллами льда. Определяющим моментов разрушения тканей является заморозка не ниже 50 °C за одну минуту. В течение первых 48 ч после криоаблации развиваются геморрагия, отек и воспаление. Необратимое повреждение тканей, как правило, формируется в этот ранний период. Процесс заживления тканей характеризуется выраженным фиброзом, начинающимся примерно через неделю после формирования линий. Криоаблация – единственный метод аблации, не вызывающий денатурацию коллагена и сохраняющий нормальную архитектуру тканей. Это делает ее предпочтительной при аблации вблизи клапанных структур или фиброзного каркаса сердца, в частности при аблации кавотрикуспидального перешейка. Гистологически поражения проявляются гомогенным рубцом без соответствующих признаков и отсутствием тромбообразования. Такие рубцы демонстрируют низкий аритмогенный потенциал [35, 36]. Размер и глубина аблационных линий зависят от температуры зонда, исходной температуры ткани, размера зонда, длительности и количества линий, а также типа хладагента [36]. Использование закиси азота аблации длительностью 2–3 мин обеспечивает надежное формирование трансмуральных поражений в правом и левом предсердиях. Однако на работающем сердце эпикардиальные линии, созданные закисью азота, не достигают трансмуральности из-за эффекта теплового сифона со стороны эндокардиального кровотока [37]. Еще одним вариантом хладагента является аргон. Эффективность аблационных линий была подтверждена в ходе хронических экспериментов [38].

Минимально инвазивная хирургия фибрилляции предсердий

Минимально инвазивная хирургия начала активно развиваться в 1990-х гг. благодаря внедрению торакоскопических и роботизированных технологий. Этот период ознаменовался значительным прогрессом в области медицинского оборудования, что позволило проводить сложные хирургические вмешательства с минимальным повреждением тканей. Основными принципами минимально инвазивных методов являются минимизация хирургической травмы и ускорение восстановления пациента. Эти методы включают использование небольших разрезов, специализированных инструментов и технологий визуализации, что позволяет хирургу работать с высокой точностью. Основная цель таких подходов – обеспечение максимального терапевтического эффекта при минимальном воздействии на организм пациента.

С течением времени благодаря развитию технологий и совершенствованию методик продолжительность процедур хирургического лечения ФП значительно сократилась. Одним из ключевых достижений стало внедрение эндоскопических методов. В 2006 г. Джон Пруитт (John C. Pruitt) опубликовал результаты исследования, посвященного применению микроволновой аблации в условиях полностью эндоскопического лечения ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами заболевания. Процедура продемонстрировала хорошие результаты, низкий риск для пациентов и высокую эффективность в восстановлении синусового ритма [39].

Такие современные технические достижения, как роботизированная система Da Vinci, внесли значительный вклад в развитие минимально инвазивной хирургии. Эти системы позволяют хирургам выполнять операции с высокой точностью, что минимизирует риск повреждения окружающих тканей. Кроме того, использование высокотехнологичных инструментов и усовершенствованных методов визуализации значительно улучшает результаты хирургического лечения. В 2005 г. Рэндал Вульф (Randall Wolf) опубликовал результаты видеоассистированной билатеральной изоляции легочных вен и ушка левого предсердия при хирургическом лечении ФП. Процедура показала результаты, сопоставимые с катетерной аблацией, однако она не подходила для лечения пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП [40]. В 2009 г. Джеймс Эджертон (James Edgerton) и коллеги представили методику Dallas lesion set, которая выполнялась на работающем сердце с использованием роботизированной системы Da Vinci у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. В отличие от классической Maze III во время этой процедуры не выполнялась аблация правого предсердия, а традиционные линии аблации были заменены на одну линию, пересекающую пучок Бахмана. Однако у этого метода были и недостатки: в случае аблации пучка Бахмана правое предсердие начинало сокращаться значительно раньше, что приводило к атриовентрикулярной диссинхронии. Кроме того, эпикардиальное наложение передней линии аблации в условиях off-pump с использованием униполярного радиочастотного электрода могло быть неполным, что в некоторых случаях приводило к появлению новых аритмогенных очагов [41].

Минимально инвазивные подходы в хирургии ФП предлагают ряд клинических преимуществ. Одним из ключевых преимуществ является снижение риска осложнений на 20–30% по сравнению с традиционными «открытыми» операциями. Кроме того, такие методы способствуют сокращению времени госпитализации пациентов в среднем на 2–3 дня, что значительно ускоряет процесс восстановления и улучшает качество жизни пациентов. Также показано, что успешность минимально инвазивных вмешательств, таких как процедура Maze, зависит от ряда факторов. В частности, у пациентов с меньшими размерами левого предсердия и более молодого возраста на момент операции результаты лечения оказываются более успешными. Это подчеркивает важность ранней диагностики и своевременного хирургического вмешательства для достижения оптимальных результатов [42].

Хирургическая аблация ганглионарных сплетений

Автономная нервная система играет ключевую роль в развитии ФП. Сердце содержит множество ганглионарных сплетений, которые преимущественно расположены в жировых эпикардиальных подушках. Эти ганглии включают как симпатические, так и парасимпатические афферентные и эфферентные нейронные цепи, которые регулируют работу миокарда. Периферическая и центральная нервная системы, а также проводящая система сердца тесно взаимосвязаны, что подчеркивает сложность механизмов регуляции сердечного ритма [43]. Данные клинических исследований подтверждают патогенетическую роль автономной нервной системы в развитии ФП. К факторам риска, связанным с дисфункцией данной системы, относятся повреждение ионных каналов, изменения метаболизма миокарда (особенно в предсердиях), а также нарушения локального автономного регулирования [44]. Анатомически ганглионарные сплетения наиболее сконцентрированы на задней стенке предсердий, задней верхней стенке желудочков, в области корня аорты, легочной артерии и устьев коронарных артерий [45]. Особое

внимание в хирургическом лечении ФП уделяется связке Маршалла (производное вены Маршалла), которая представляет собой важную точку для аблации. Связка Маршалла проходит от коронарного синуса, располагаясь между левыми легочными венами и ушком левого предсердия, пересекает основание левой верхней легочной вены и легочной артерии, а затем внедряется в перикард (рис. 3). Именно в этой области сосредоточены ганглионарные сплетения, которые представляют значительный интерес для хирургического вмешательства [46]. Согласно исследованию D.R. Musikantow и коллег, аблация ганглионарных сплетений является безопасным и эффективным методом, который может быть использован в комплексном лечении пациентов с ФП. Этот подход позволяет воздействовать на ключевые элементы автономной регуляции сердца, что способствует улучшению результатов лечения [47].

Изоляция левого и правого предсердий

Данный метод хирургического лечения ФП был разработан и апробирован на экспериментальных моделях животных в 1980 г. [48]. Хирургическая техника позволяла успешно изолировать левое предсердие от проводящей системы сердца, что стало важным шагом в лечении ФП. В клинической практике этот метод был впервые применен у пациентов с ФП при коррекции порока митрального клапана, что способствовало восстановлению синусового ритма [49]. Несмотря на меньшее внимание по сравнению с левопредсердной аблацией, правопредсердный этап процедуры Cox-Maze IV играет ключевую роль в восстановлении синусового ритма у пациентов с ФП. С применением биполярных радиочастотных и криоаблационных источников энергии создаются направленные поражения вдоль свободной стенки правого предсердия, полых вен и кавотрикуспидального перешейка для устранения макро-реентри. Ключевые этапы включают изоляцию ушка правого предсердия и латеральную линию от верхней до нижней полой вены. Хотя эта методика упрощена по сравнению с классической техникой «разрез-шов», она требует точного знания анатомии во избежание повреждения синусового узла и диафрагмального нерва, особенно при использовании криоэнергии [22, 26].

Заключение

На сегодняшний день существует множество методик лечения ФП – от катетерных аблаций до «открытых» и минимально инвазивных хирургических процедур. Однако все эти методы направлены на успешное лечение пациента с ФП и улучшение качества его жизни. Ключевым элементом успешного купирования ФП является изоляция легочных вен.

Операция Cox-Maze, разработанная Джеймсом Коксом и впервые внедренная в клиническую практику в 1987 г., стала «золотым стандартом» в хирургическом лечении ФП. Со временем появились модификации этой процедуры. Сочетание различных методик, включая модификацию анатомических структур и использование новых технологий, позволяет достичь лучших результатов, особенно у пациентов с персистирующими формами ФП. Однако, несмотря на значительные достижения, ряд вопросов требуют дальнейшего исследования: оптимизация выбора методов лечения, улучшение долгосрочных исходов и снижение частоты осложнений. Все это определяет необходимость дальней-

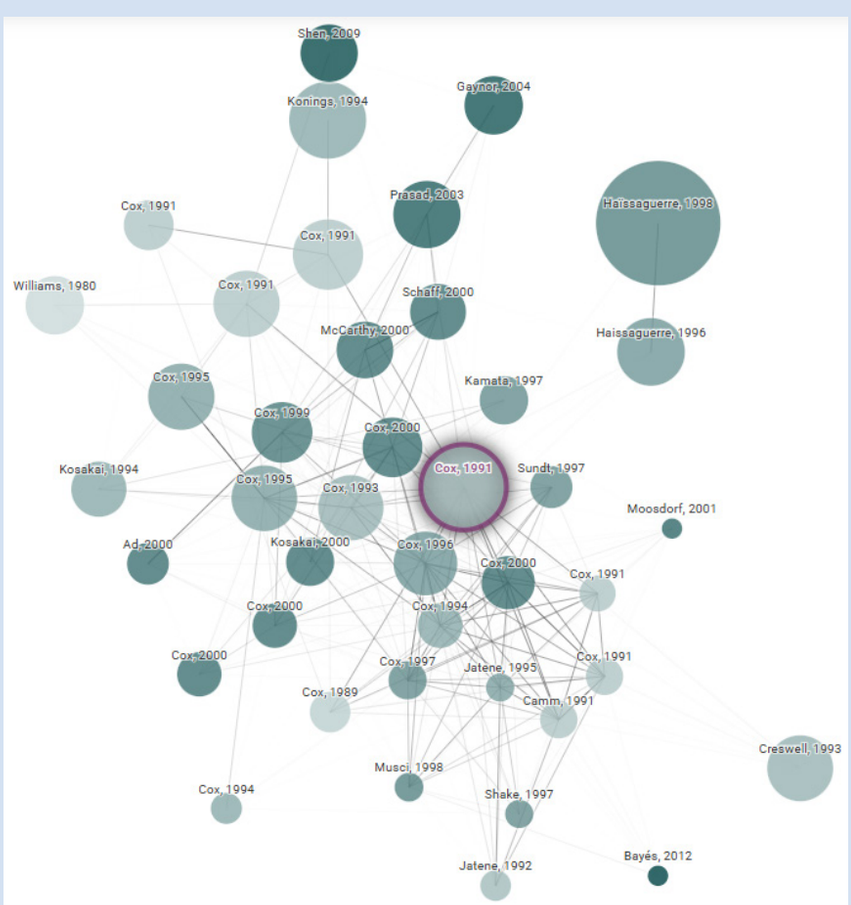


Рисунок. 3. Вклад Джеймса Кокса в развитие хирургического лечения фибрилляции предсердий

Figure 3. James Cox's contribution to the development of surgical treatment of atrial fibrillation

шего совершенствования хирургических техник и оценки их эффективности и безопасности.

Проведение клинических исследований в области хирургии ФП связано с рядом трудностей. Одной из основных является необходимость масштабных рандомизированных исследований, которые требуют значительных финансовых и временных ресурсов. Дополнительная сложность заключается в подборе достаточного количества участников, соответствующих строгим критериям включения. Это особенно важно для подтверждения долгосрочной эффективности новых методов и их внедрения в клиническую практику. Необходимо проведение многоцентровых исследований для получения новых данных о лечении пациентов с ФП и разработки инновационных протоколов ведения данной когорты больных.

Комментарий

В представленном обзоре рассмотрены основные инвазивные методики хирургического лечения фибрилляции предсердий, включая использование биполярных радиочастотных зажимов и криоаблации. Акцент сделан на «открытых» хирургических подходах, таких как процедура «Лабиринт» (Maze) и ее модификации, которые разрабатывались и совершенствовались. Схемы выполнения операций взяты из оригинальных источников с цитированием. В тексте не анализируется катетерная аблация, чтобы сохранить фокус на интраоперационных стратегиях, применяемых в «открытой» и минимально инвазивной кардиохирургии. Это позволило детально оценить преимущества, ограничения и гистопатологические особенности методов, актуальных для комбинированных вмешательств (например, при одновременной коррекции клапанной патологии). Результаты исследований подчеркивают ключевые достижения в области хирургической аблации: воспроизводимое создание трансмуральных поражений, снижение риска тромбоэмболических осложнений и минимизацию повреждения критических структур сердца. Однако дальнейшая оптимизация методов, включая разработку новых источников энергии и устройств для эпикардиальной аблации на работающем сердце, остается важной задачей.

Конфликт интересов

И.Р. Закиров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Протопопов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Чернявский входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

REVIEWS

Информация об авторах

Закиров Ильшат Рифович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения государственного автономного учреждения здравоохранения «Альметьевская межрайонная многопрофильная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Альметьевск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9437-908X

Протопопов Андрей Владимирович, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, аспирант 2-го года обучения направления сердечно-сосудистая хирургия 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

Чернявский Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; заведующий кафедры сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Author Information Form

Zakirov Ilshat R., PhD, Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department, State Autonomous Healthcare Institution “Almetyevsk Interdistrict Multidisciplinary Hospital”, Ministry of Health of the Russian Federation, Almetyevsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9437-908X

Protopopov Andrey V., Junior research fellow at the Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department №2, Postgraduade Student in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2617-2447

Chernyavskiy Aleksandr M., PhD, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, General Director of the Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Head of the Department of Cardiovascular Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Linz, D., Gawalko, M., Betz, K., Hendriks, J. M., Lip, G. Y. H., Vinter, N., Guo, Y., & Johnsen, S. (2024). Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. The Lancet Regional Health - Europe, 37, 100786. https://doi.org/10.1016/J.LANEPE.2023.100786/ASSET/9D4C1B73-4EF3-49FB-94C3-98B3B0620C86/MAIN.ASSETS/GR4.JPG

2. Al-Kawaz, M., Omran, S. S., Parikh, N. S., Elkind, M. S. V., Soliman, E. Z., & Kamel, H. (2018). Comparative Risks of Ischemic Stroke in Atrial Flutter versus Atrial Fibrillation. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association, 27(4), 839–844. https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2017.10.025

3. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., & McMurray, J. J. V. (2002). A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. American Journal of Medicine, 113(5), 359–364. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01236-6

4. Mareev, Y. V., Polyakov, D. S., Vinogradova, N. G., Fomin, I. V., Mareev, V. Y., & Belenkov, Y. N. (2022). Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiya, 62(4), 12–19. https://doi.org/10.18087/CARDIO.2022.4.N1997

5. Alshehri, A. M. (2019). Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. Journal of Family & Community Medicine, 26(2), 92. https://doi.org/10.4103/JFCM.JFCM_99_18

6. Flint, A. C., Banki, N. M., Ren, X., Rao, V. A., & Go, A. S. (2012). Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. Stroke, 43(10), 2788–2790. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665844

7. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., … Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. Journal of the American College of Cardiology, 76(25), 2982–3021. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.010

8. Hermans, A. N. L., Gawalko, M., Dohmen, L., van der Velden, R. M. J., Betz, K., Duncker, D., Verhaert, D. V. M., Heidbuchel, H., Svennberg, E., Neubeck, L., Eckstein, J., Lane, D. A., Lip, G. Y. H., Crijns, H. J. G. M., Sanders, P., Hendriks, J. M., Pluymaekers, N. A. H. A., & Linz, D. (2022). Mobile health solutions for atrial fibrillation detection and management: a systematic review. Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society, 111(5), 479–491. https://doi.org/10.1007/S00392-021-01941-9

9. McMichael, J. (1982). History of atrial fibrillation 1628-1819 Harvey - de Senac - Laënnec. British Heart Journal, 48(3), 193. https://doi.org/10.1136/HRT.48.3.193

10. Aronson, J. K. (2005). One hundred years of atrial fibrillation. British Journal of Clinical Pharmacology, 60(4), 345. https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2005.02501.X

11. Guevara, M. R., Shrier, A., Orlowski, J., & Glass, L. (2016). George Ralph Mines (1886–1914): the dawn of cardiac nonlinear dynamics. The Journal of Physiology, 594(9), 2361. https://doi.org/10.1113/JP270891

12. Van Gelder, I. C., Rienstra, M., Bunting, K. V, Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M.-L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., Schnabel, R. B., … Sarkozy, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAE176

13. Pappone, C., & Santinelli, V. (2005). Atrial fibrillation ablation: state of the art. The American Journal of Cardiology, 96(12A), 59–64. https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2005.09.063

14. Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., & Clémenty, J. (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. New England Journal of Medicine, 339(10), 659–666. https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003/ASSET/1DA6D8B7-DEC9-4162-8963-CCEB6D2E98AB/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJM199809033391003_F4.JPG

15. Jaïs, P., Hsu, L. F., Rotter, M., Sanders, P., Takahashi, Y., Rostock, T., Sacher, F., Hocini, M., Clémenty, J., & Haïssaguerre, M. (2005). Mitral isthmus ablation for atrial fibrillation. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 16(11), 1157–1159. https://doi.org/10.1111/J.1540-8167.2005.00314.X

16. Cox, J. L., Schuessler, R. B., Lappas, D. G., & Boineau, J. P. (1996). An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. Annals of Surgery, 224(3), 267–275. https://doi.org/10.1097/00000658-199609000-00003

17. Pinho-Gomes, A. C., Amorim, M. J., Oliveira, S. M., & Leite-Moreira, A. F. (2014). Surgical treatment of atrial fibrillation: an updated review. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 46(2), 167–178. https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZT584

18. McCarthy, P. M., Cox, J. L., Kislitsina, O. N., Kruse, J., Churyla, A., Malaisrie, S. C., & Mehta, C. K. (2021). Surgery and Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: History, Current Practice, and Future Directions. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol. 11, Page 210, 11(1), 210. https://doi.org/10.3390/JCM11010210

19. Cox, J. L. (2000). The Standard Maze-III Procedure. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 5(1), 2–22. https://doi.org/10.1053/oi.2000.5550

20. Raanani, E., Albage, A., David, T. E., Yau, T. M., & Armstrong, S. (2001). The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 19(4), 438–442. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00576-0

21. Handa, N., Schaff, H. V., Morris, J. J., Anderson, B. J., Kopecky, S. L., & Enriquez- Sarano, M. (1999). Outcome of valve repair and the Cox maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 118(4), 628–635. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70007-3

22. Weimar, T., Bailey, M. S., Watanabe, Y., Marin, D., Maniar, H. S., Schuessler, R. B., & Damiano, R. J. (2011). The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology : An International Journal of Arrhythmias and Pacing, 31(1), 47. https://doi.org/10.1007/S10840-011-9547-3

23. Schuetz, A., Schulze, C. J., Sarvanakis, K. K., Mair, H., Plazer, H., Kilger, E., Reichart, B., & Wildhirt, S. M. (2003). Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 24(4), 475–480. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00377-4

24. Cox, J. L. (2000). The minimally invasive Maze-III procedure. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 5(1), 79–92. https://doi.org/10.1053/oi.2000.5973

25. Gaynor, S. L., Diodato, M. D., Prasad, S. M., Ishii, Y., Schuessler, R. B., Bailey, M. S., Damiano, N. R., Bloch, J. B., Moon, M. R., & Damiano, R. J. (2004). A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 128(4), 535–542. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.044

26. Weimar, T., Schena, S., Bailey, M. S., Maniar, H. S., Schuessler, R. B., Cox, J. L., & Damiano, R. J. (2012). The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology, 5(1), 8–14. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.963819

27. Viola, N., Williams, M. R., Oz, M. C., & Ad, N. (2002). The technology in use for the surgical ablation of atrial fibrillation. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 14(3), 198–205. https://doi.org/10.1053/STCS.2002.35292

28. Nakagawa, H., Wittkampf, F. H. M., Yamanashi, W. S., Pitha, J. V., Imai, S., Campbell, B., Arruda, M., Lazzara, R., & Jackman, W. M. (1998). Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling. Circulation, 98(5), 458–465. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.5.458

29. Santiago, T., Melo, J. Q., Gouveia, R. H., & Martins, A. P. (2003). Intra-atrial temperatures in radiofrequency endocardial ablation: histologic evaluation of lesions. The Annals of Thoracic Surgery, 75(5), 1495–1501. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04990-1

30. Thomas, S. P., Guy, D. J. R., Boyd, A. C., Eipper, V. E., Ross, D. L., & Chard, R. B. (2003). Comparison of epicardial and endocardial linear ablation using handheld probes. The Annals of Thoracic Surgery, 75(2), 543–548. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04314-X

31. Bugge, E., Nicholson, I. A., & Thomas, S. P. (2005). Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 28(1), 76–82. https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2005.02.028

32. Santiago, T., Melo, J., Gouveia, R. H., Neves, J., Abecasis, M., Adragão, P., & Martins, A. P. (2003). Epicardial radiofrequency applications: in vitro and in vivo studies on human atrial myocardium. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 24(4), 481–486. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00344-0

33. Prasad, S. M., Maniar, H. S., Schuessler, R. B., & Damiano, R. J. (2002). Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 124(4), 708–713. https://doi.org/10.1067/mtc.2002.125057

34. Prasad, S. M., Maniar, H. S., Diodato, M. D., Schuessler, R. B., Damiano, R. J., Nitta, T., & Disesa, V. J. (2003). Physiological consequences of bipolar radiofrequency energy on the atria and pulmonary veins: A chronic animal study. Annals of Thoracic Surgery, 76(3), 836–842. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00716-1

35. Holman, W. L., Ikeshita, M., Douglas, J. M., Smith, P. K., Lofland, G. K., & Cox, J. L. (1983). Ventricular cryosurgery: short-term effects on intramural electrophysiology. The Annals of Thoracic Surgery, 35(4), 386–393. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)61589-5

36. Lustgarten, D. L., Keane, D., & Ruskin, J. (1999). Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. Progress in Cardiovascular Diseases, 41(6), 481–498. https://doi.org/10.1016/S0033-0620(99)70024-1

37. Ghalili, K., Roth, J. A., Kwan, S. K., Ferrick, K., Fisher, J. D., Frame, R., & Brodman, R. F. (1992). Comparison of left ventricular cryolesions created by liquid nitrogen and nitrous oxide. Journal of the American College of Cardiology, 20(6), 1425–1429. https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90258-O

38. Milla, F., Skubas, N., Briggs, W. M., Girardi, L. N., Lee, L. Y., Ko, W., Tortolani, A. J., Krieger, K. H., Isom, O. W., & Mack, C. A. (2006). Epicardial beating heart cryoablation using a novel argon-based cryoclamp and linear probe. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 131(2), 403–411. https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2005.10.048

39. Pruitt, J. C., Lazzara, R. R., Dworkin, G. H., Badhwar, V., Kuma, C., & Ebra, G. (2006). Totally endoscopic ablation of lone atrial fibrillation: initial clinical experience. The Annals of Thoracic Surgery, 81(4), 1325–1331. https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2005.07.095

40. Wolf, R. K., Schneeberger, E. W., Osterday, R., Miller, D., Merrill, W., Flege, J. B., & Gillinov, A. M. (2005). Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 130(3), 797–802. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.03.041

41. Edgerton, J. R., Jackman, W. M., Mahoney, C., & Mack, M. J. (2009). Totally thoracoscopic surgical ablation of persistent AF and long-standing persistent atrial fibrillation using the "Dallas" lesion set. Heart Rhythm, 6(12 SUPPL.), S64–S70. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.011

42. Бокерия Л.А., Меладзе М.Г., Джанджгава Д.А., Маргания Г.Т. Оценка результатов одномоментной хирургической коррекции приобретенных пороков и нарушений ритма сердца в отдаленные сроки после операции. Креативная кардиология. 2018; 12 (1): 50–61. DOI: 10.24022/ 1997-3187-2018-12-1-50-61

43. Kapa, S., Venkatachalam, K. L., & Asirvatham, S. J. (2010). The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. Cardiology in Review, 18(6), 275–284. https://doi.org/10.1097/CRD.0B013E3181EBB152

44. Schauerte, P., Scherlag, B. J., Patterson, E., Scherlag, M. A., Matsudaria, K., Nakagawa, H., Lazzara, R., & Jackman, W. M. (2001). Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 12(5), 592–599. https://doi.org/10.1046/J.1540-8167.2001.00592.X

45. Yuan, B. -X, Ardell, J. L., Hopkins, D. A., Losier, A. M., & Armour, J. A. (1994). Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. The Anatomical Record, 239(1), 75–87. https://doi.org/10.1002/ar.1092390109

46. Liu, S., Yu, X., Luo, D., Qin, Z., Wang, X., He, W., Ma, R., Hu, H., Xie, J., He, B., Lu, Z., & Jiang, H. (2018). Ablation of the Ligament of Marshall and Left Stellate Ganglion Similarly Reduces Ventricular Arrhythmias During Acute Myocardial Infarction. Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology, 11(5). https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005945

47. Musikantow, D. R., Reddy, V. Y., Skalsky, I., Shaburishvili, T., van Zyl, M., O'Brien, B., Coffey, K., Reilly, J., Neuzil, P., Asirvatham, S., & de Groot, J. R. (2023). Targeted ablation of epicardial ganglionated plexi during cardiac surgery with pulsed field electroporation (NEURAL AF). Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 1–8. https://doi.org/10.1007/S10840-023-01615-8/TABLES/3

48. Williams, J. M., Ungerleider, R. M., Lofland, G. K., & Cox, J. L. (1980). Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 80(3), 373–380. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)37762-1

49. Graffigna, A., Pagani, F., Minzioni, G., Salerno, J., & Viganò, M. (1992). Left atrial isolation associated with mitral valve operations. The Annals of Thoracic Surgery, 54(6), 1093–1098. https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90075-F

REFERENCES

1. Linz, D., Gawalko, M., Betz, K., Hendriks, J. M., Lip, G. Y. H., Vinter, N., Guo, Y., & Johnsen, S. (2024). Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. The Lancet Regional Health - Europe, 37, 100786. https://doi.org/10.1016/J.LANEPE.2023.100786/ASSET/9D4C1B73-4EF3-49FB-94C3-98B3B0620C86/MAIN.ASSETS/GR4.JPG

2. Al-Kawaz, M., Omran, S. S., Parikh, N. S., Elkind, M. S. V., Soliman, E. Z., & Kamel, H. (2018). Comparative Risks of Ischemic Stroke in Atrial Flutter versus Atrial Fibrillation. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association, 27(4), 839–844. https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2017.10.025

3. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., & McMurray, J. J. V. (2002). A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. American Journal of Medicine, 113(5), 359–364. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01236-6

4. Mareev, Y. V., Polyakov, D. S., Vinogradova, N. G., Fomin, I. V., Mareev, V. Y., & Belenkov, Y. N. (2022). Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiya, 62(4), 12–19. https://doi.org/10.18087/CARDIO.2022.4.N1997

5. Alshehri, A. M. (2019). Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. Journal of Family & Community Medicine, 26(2), 92. https://doi.org/10.4103/JFCM.JFCM_99_18

6. Flint, A. C., Banki, N. M., Ren, X., Rao, V. A., & Go, A. S. (2012). Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. Stroke, 43(10), 2788–2790. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665844

7. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., … Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. Journal of the American College of Cardiology, 76(25), 2982–3021. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.010

8. Hermans, A. N. L., Gawalko, M., Dohmen, L., van der Velden, R. M. J., Betz, K., Duncker, D., Verhaert, D. V. M., Heidbuchel, H., Svennberg, E., Neubeck, L., Eckstein, J., Lane, D. A., Lip, G. Y. H., Crijns, H. J. G. M., Sanders, P., Hendriks, J. M., Pluymaekers, N. A. H. A., & Linz, D. (2022). Mobile health solutions for atrial fibrillation detection and management: a systematic review. Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society, 111(5), 479–491. https://doi.org/10.1007/S00392-021-01941-9

9. McMichael, J. (1982). History of atrial fibrillation 1628-1819 Harvey - de Senac - Laënnec. British Heart Journal, 48(3), 193. https://doi.org/10.1136/HRT.48.3.193

10. Aronson, J. K. (2005). One hundred years of atrial fibrillation. British Journal of Clinical Pharmacology, 60(4), 345. https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2005.02501.X

11. Guevara, M. R., Shrier, A., Orlowski, J., & Glass, L. (2016). George Ralph Mines (1886–1914): the dawn of cardiac nonlinear dynamics. The Journal of Physiology, 594(9), 2361. https://doi.org/10.1113/JP270891

12. Van Gelder, I. C., Rienstra, M., Bunting, K. V, Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M.-L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., Schnabel, R. B., … Sarkozy, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAE176

13. Pappone, C., & Santinelli, V. (2005). Atrial fibrillation ablation: state of the art. The American Journal of Cardiology, 96(12A), 59–64. https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2005.09.063

14. Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., & Clémenty, J. (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. New England Journal of Medicine, 339(10), 659–666. https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003/ASSET/1DA6D8B7-DEC9-4162-8963-CCEB6D2E98AB/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJM199809033391003_F4.JPG

15. Jaïs, P., Hsu, L. F., Rotter, M., Sanders, P., Takahashi, Y., Rostock, T., Sacher, F., Hocini, M., Clémenty, J., & Haïssaguerre, M. (2005). Mitral isthmus ablation for atrial fibrillation. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 16(11), 1157–1159. https://doi.org/10.1111/J.1540-8167.2005.00314.X

16. Cox, J. L., Schuessler, R. B., Lappas, D. G., & Boineau, J. P. (1996). An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. Annals of Surgery, 224(3), 267–275. https://doi.org/10.1097/00000658-199609000-00003

17. Pinho-Gomes, A. C., Amorim, M. J., Oliveira, S. M., & Leite-Moreira, A. F. (2014). Surgical treatment of atrial fibrillation: an updated review. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 46(2), 167–178. https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZT584

18. McCarthy, P. M., Cox, J. L., Kislitsina, O. N., Kruse, J., Churyla, A., Malaisrie, S. C., & Mehta, C. K. (2021). Surgery and Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: History, Current Practice, and Future Directions. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol. 11, Page 210, 11(1), 210. https://doi.org/10.3390/JCM11010210

19. Cox, J. L. (2000). The Standard Maze-III Procedure. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 5(1), 2–22. https://doi.org/10.1053/oi.2000.5550

20. Raanani, E., Albage, A., David, T. E., Yau, T. M., & Armstrong, S. (2001). The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 19(4), 438–442. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00576-0

21. Handa, N., Schaff, H. V., Morris, J. J., Anderson, B. J., Kopecky, S. L., & Enriquez- Sarano, M. (1999). Outcome of valve repair and the Cox maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 118(4), 628–635. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70007-3

22. Weimar, T., Bailey, M. S., Watanabe, Y., Marin, D., Maniar, H. S., Schuessler, R. B., & Damiano, R. J. (2011). The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology : An International Journal of Arrhythmias and Pacing, 31(1), 47. https://doi.org/10.1007/S10840-011-9547-3

23. Schuetz, A., Schulze, C. J., Sarvanakis, K. K., Mair, H., Plazer, H., Kilger, E., Reichart, B., & Wildhirt, S. M. (2003). Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 24(4), 475–480. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00377-4

24. Cox, J. L. (2000). The minimally invasive Maze-III procedure. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 5(1), 79–92. https://doi.org/10.1053/oi.2000.5973

25. Gaynor, S. L., Diodato, M. D., Prasad, S. M., Ishii, Y., Schuessler, R. B., Bailey, M. S., Damiano, N. R., Bloch, J. B., Moon, M. R., & Damiano, R. J. (2004). A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 128(4), 535–542. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.044

26. Weimar, T., Schena, S., Bailey, M. S., Maniar, H. S., Schuessler, R. B., Cox, J. L., & Damiano, R. J. (2012). The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology, 5(1), 8–14. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.963819

27. Viola, N., Williams, M. R., Oz, M. C., & Ad, N. (2002). The technology in use for the surgical ablation of atrial fibrillation. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 14(3), 198–205. https://doi.org/10.1053/STCS.2002.35292

28. Nakagawa, H., Wittkampf, F. H. M., Yamanashi, W. S., Pitha, J. V., Imai, S., Campbell, B., Arruda, M., Lazzara, R., & Jackman, W. M. (1998). Inverse relationship between electrode size

and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling. Circulation, 98(5), 458–465. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.5.458

29. Santiago, T., Melo, J. Q., Gouveia, R. H., & Martins, A. P. (2003). Intra-atrial temperatures in radiofrequency endocardial ablation: histologic evaluation of lesions. The Annals of Thoracic Surgery, 75(5), 1495–1501. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04990-1

30. Thomas, S. P., Guy, D. J. R., Boyd, A. C., Eipper, V. E., Ross, D. L., & Chard, R. B. (2003). Comparison of epicardial and endocardial linear ablation using handheld probes. The Annals of Thoracic Surgery, 75(2), 543–548. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04314-X

31. Bugge, E., Nicholson, I. A., & Thomas, S. P. (2005). Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 28(1), 76–82. https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2005.02.028

32. Santiago, T., Melo, J., Gouveia, R. H., Neves, J., Abecasis, M., Adragão, P., & Martins, A. P. (2003). Epicardial radiofrequency applications: in vitro and in vivo studies on human atrial myocardium. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 24(4), 481–486. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00344-0

33. Prasad, S. M., Maniar, H. S., Schuessler, R. B., & Damiano, R. J. (2002). Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 124(4), 708–713. https://doi.org/10.1067/mtc.2002.125057

34. Prasad, S. M., Maniar, H. S., Diodato, M. D., Schuessler, R. B., Damiano, R. J., Nitta, T., & Disesa, V. J. (2003). Physiological consequences of bipolar radiofrequency energy on the atria and pulmonary veins: A chronic animal study. Annals of Thoracic Surgery, 76(3), 836–842. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00716-1

35. Holman, W. L., Ikeshita, M., Douglas, J. M., Smith, P. K., Lofland, G. K., & Cox, J. L. (1983). Ventricular cryosurgery: short-term effects on intramural electrophysiology. The Annals of Thoracic Surgery, 35(4), 386–393. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)61589-5

36. Lustgarten, D. L., Keane, D., & Ruskin, J. (1999). Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. Progress in Cardiovascular Diseases, 41(6), 481–498. https://doi.org/10.1016/S0033-0620(99)70024-1

37. Ghalili, K., Roth, J. A., Kwan, S. K., Ferrick, K., Fisher, J. D., Frame, R., & Brodman, R. F. (1992). Comparison of left ventricular cryolesions created by liquid nitrogen and nitrous oxide. Journal of the American College of Cardiology, 20(6), 1425–1429. https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90258-O

38. Milla, F., Skubas, N., Briggs, W. M., Girardi, L. N., Lee, L. Y., Ko, W., Tortolani, A. J., Krieger, K. H., Isom, O. W., & Mack, C. A. (2006). Epicardial beating heart cryoablation using a novel argon-based cryoclamp and linear probe. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 131(2), 403–411. https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2005.10.048

39. Pruitt, J. C., Lazzara, R. R., Dworkin, G. H., Badhwar, V., Kuma, C., & Ebra, G. (2006). Totally endoscopic ablation of lone atrial fibrillation: initial clinical experience. The Annals of Thoracic Surgery, 81(4), 1325–1331. https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2005.07.095

40. Wolf, R. K., Schneeberger, E. W., Osterday, R., Miller, D., Merrill, W., Flege, J. B., & Gillinov, A. M. (2005). Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 130(3), 797–802. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.03.041

41. Edgerton, J. R., Jackman, W. M., Mahoney, C., & Mack, M. J. (2009). Totally thorascopic surgical ablation of persistent AF and long-standing persistent atrial fibrillation using the “Dallas” lesion set. Heart Rhythm, 6(12 SUPPL.), S64–S70. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.011

42. Bockeria L.A., Meladze M.G., Dzhandzhgava D.A., Marganiya G.T. Long-term results of one-stage surgery of valvular heart diseases and heart rhythm disorders in the remote terms after the operation. Creative Cardiology (Kreativnaya Kardiologiya). 2018; 12 (1): 50–61 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-50-61.

43. Kapa, S., Venkatachalam, K. L., & Asirvatham, S. J. (2010). The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. Cardiology in Review, 18(6), 275–284. https://doi.org/10.1097/CRD.0B013E3181EBB152

44. Schauerte, P., Scherlag, B. J., Patterson, E., Scherlag, M. A., Matsudaria, K., Nakagawa, H., Lazzara, R., & Jackman, W. M. (2001). Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 12(5), 592–599. https://doi.org/10.1046/J.1540-8167.2001.00592.X

45. Yuan, B. -X, Ardell, J. L., Hopkins, D. A., Losier, A. M., & Armour, J. A. (1994). Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. The Anatomical Record, 239(1), 75–87. https://doi.org/10.1002/ar.1092390109

46. Liu, S., Yu, X., Luo, D., Qin, Z., Wang, X., He, W., Ma, R., Hu, H., Xie, J., He, B., Lu, Z., & Jiang, H. (2018). Ablation of the Ligament of Marshall and Left Stellate Ganglion Similarly Reduces Ventricular Arrhythmias During Acute Myocardial Infarction. Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology, 11(5). https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005945

47. Musikantow, D. R., Reddy, V. Y., Skalsky, I., Shaburishvili, T., van Zyl, M., O’Brien, B., Coffey, K., Reilly, J., Neuzil, P., Asirvatham, S., & de Groot, J. R. (2023). Targeted ablation of epicardial ganglionated plexi during cardiac surgery with pulsed field electroporation (NEURAL AF). Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 1–8. https://doi.org/10.1007/S10840-023-01615-8/TABLES/3

48. Williams, J. M., Ungerleider, R. M., Lofland, G. K., & Cox, J. L. (1980). Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 80(3), 373–380. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)37762-1

49. Graffigna, A., Pagani, F., Minzioni, G., Salerno, J., & Viganò, M. (1992). Left atrial isolation associated with mitral valve operations. The Annals of Thoracic Surgery, 54(6), 1093–1098. https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90075-F

Для цитирования: *Закиров И.Р., Протопопов А.В., Чернявский А.М. «Открытая» хирургия фибрилляции предсердий: от истоков к современности (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 130-141. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-130-141*

To cite: *Zakirov I.R., Protopopov A.V., Chernyavskiy A.M. Open surgery for atrial fibrillation: from historical origins to contemporary approaches (a review article). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 130-141. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-130-141*

УДК 616.13
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-142-150

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЯМИ «НЕЗАЩИЩЕННОГО» СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Б.Г. Алекян, Н.Н. Мелешенко, А.Я. Новак, А.А. Саргсян

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

Основные положения

• Представлен анализ современных литературных данных, посвященных доказательной базе применения методов внутрисосудистой визуализации у пациентов с поражениями «незащищенного» ствола левой коронарной артерии.

Резюме

Чрескожное коронарное вмешательство представляет собой альтернативу коронарному шунтированию при лечении поражений ствола левой коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Стентирование ствола левой коронарной артерии под контролем внутрисосудистой ультразвуковой визуализации и оптической когерентной томографии улучшает госпитальные и отдаленные результаты вмешательства. Однако до сих пор остается открытым вопрос о выборе метода визуализации в данной группе больных.

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Коронарное шунтирование • Чрескожное коронарное вмешательство • Внутрисосудистая визуализация • Внутрисосудистое ультразвуковое исследование • Оптическая когерентная томография

Поступила в редакцию: *02.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *17.07.2025;* ***принята к печати:*** *05.08.2025*

POTENTIAL APPLICATIONS OF INTRAVASCULAR IMAGING IN PATIENTS WITH UNPROTECTED LEFT MAIN CORONARY ARTERY LESIONS

B.G. Alekyan, N.N. Meleshenko, A.Ya. Novak, A.A. Sargsyan

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997

Highlights

• The article presents an analysis of the available data, focusing on the evidence base for the use of intravascular imaging methods in patients with unprotected left main coronary artery disease.

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of disability and mortality globally. In the Russian Federation, the ongoing aging of the population and the accumulation of numerous comorbid diseases necessitate physicians to increasingly manage severe forms of CAD. Percutaneous coronary intervention (PCI) presents an alternative to coronary artery bypass grafting (CABG) for the treatment of left main coronary artery (LMCA) lesions in specific patients with CAD. Stenting of LMCA under the guidance of intravascular ultrasound imaging (IVUS) and optical coherence tomography (OCT) enhances in-hospital and long-term stenting outcomes. Nevertheless, the optimal imaging method for PCI of LMCA remains a subject of ongoing research. This article provides a comprehensive summary of the historical background and contemporary advancements in these imaging modalities.

Для корреспонденции: *Николай Николаевич Мелешенко, dr.meleshenko_nn@mail.ru; адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093*
Corresponding author: *Nikolay N. Meleshenko dr.meleshenko_nn@mail.ru; address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997*

Keywords Coronary artery disease • Coronary artery bypass grafting • Percutaneous coronary intervention • Intravascular imaging • Intravascular ultrasound • Optical coherence tomography

Received: *02.06.2025;* ***received in revised form:*** *17.07.2025;* ***accepted:*** *05.08.2025*

Список сокращений

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛКА – левая коронарная артерия
ОКТ – оптическая когерентная томография
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию в структуре причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время в мире ежегодно регистрируют около 126,5 млн случаев ИБС, из которых более 9 млн – с летальным исходом. По данным Американской кардиологической ассоциации, ежегодная заболеваемость ИБС в США составляет примерно 720 тыс. случаев в год [1, 2].

Прямая реваскуляризация миокарда существенно улучшает прогноз пациентов с ИБС при трехсосудистом и стволовом поражении венечных артерий. Так, в исследованиях SYNTAX, FREEDOM, EXCEL установлено достоверное снижение частоты ангинозных приступов, а также улучшение показателей качества жизни в группах чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования при долгосрочном наблюдении [3].

Наиболее грозным осложнением прямой реваскуляризации миокарда является госпитальная летальность. Частота развития летального исхода у лиц с ИБС зависит не только от количества вовлеченных коронарных артерий, но и локализации стеноза в них. В недавнем крупном исследовании (N. Yager с соавт.) с участием 33 568 пациентов с ИБС, перенесших плановое ЧКВ, госпитальная смертность от всех причин при однососудистых поражениях составила 0,1%, при двухсосудистых – 0,4%, при трехсосудистых – 0,5%, при поражениях ствола ЛКА – 3,2% ($p < 0,0001$) [4].

Выделяют два варианта поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА): «защищенное» и «незащищенное». При «защищенном» стволе ЛКА пациент ранее перенес коронарное шунтирование и имеет один или более функционирующий шунт в системе ЛКА. При «незащищенным» стволе ЛКА данная операция ранее не выполнялась или после нее отсутствуют функционирующие шунты [5, 6]. Пациенты с поражением «незащищенного» ствола ЛКА являются одной из наиболее тяжелых групп лиц с ИБС. Неблагоприятный прогноз при естественном течении заболевания у данных больных обусловлен высокой вероятностью внезапной смерти, развитием рецидивирующих и повторных инфарктов миокарда. Еще в 1973 г. M.S. Gotsman с соавт. образно назвали ствол ЛКА «артерией внезапной смерти» [7].

До 2009 г. в американских рекомендациях по реваскуляризации миокарда ЧКВ являлось неприемлемым при любом варианте поражения ствола ЛКА [8]. Однако внедрение в начале XXI в. в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием позволило значительно улучшить результаты ЧКВ, в том числе у лиц с поражением ствола ЛКА. При имплантации стентов с лекарственным покрытием, в сравнении с голометаллическими, продемонстрировано значительное уменьшение количества рестенозов и частоты повторной реваскуляризации [9–13]. В Российской Федерации ежегодное количество ЧКВ при поражении ствола ЛКА продолжает стремительно расти: с 3 986 в 2015 г. до 14 059 в 2023 г. [14].

Несмотря на то что на сегодняшний день коронарография является «золотым стандартом» исследования анатомии коронарных артерий, к недостаткам процедуры относятся недостаточная разрешающая способность и субъективность в определении степени сужений коронарных артерий (интерпретация зависит от опыта хирурга) [15–18]. Точная интерпретация поражения ствола ЛКА особенно важна, так как данный сосуд обеспечивает кровоснабжение 70–75% массы левого желудочка у пациентов с правым или сбалансированным типом кровоснабжения и 100% – в случае левого типа [19].

Существенные изменения в интерпретации поражения ствола ЛКА произошли с внедрением в клиническую практику методов внутрисосудистой визуализации: внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ). Данные методы позволили объективизировать оценку степени стеноза ствола ЛКА и оптимизировать технику имплантации стента, уменьшив количество потенциальных осложнений ЧКВ.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование

В 1971 г. N. Bom с соавт. разработали первый катетер для ультразвуковой визуализации, предназначенный для клинического применения. Работы по интракоронарному ВСУЗИ были начаты в 1982 г. и уже к 1988 г. получены первые изображения коронарных артерий [20]. При использовании ВСУЗИ возможна визуализация не только просвета сосуда, но и его стенок и окружающих структур, что позволяет детально оценить степень атеросклеротического поражения бляшки при ИБС и, соответственно, выбрать тактику лечения. ВСУЗИ не требует дополнительного введения контрастного вещества, что крайне важно для пациентов с почечной недостаточностью. Метод имеет доказанную эффективность и еще в 2014 г. включен в рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) для оптимизации результатов стентирования [21]. Класс и уровень доказательности ВСУЗИ были сохранены в рекомендациях ESC 2018 г. [22], а в версии 2024 г. – повышены до IA [23].

На сегодняшний день преимущества ВСУЗИ в сравнении с коронарографией при ЧКВ [24–30] продемонстрированы во множестве исследований. Так, в 2005 г. A.A. Fassa и коллегами установлено, что реваскуляризация миокарда не показана при площади просвета ствола ЛКА ≥ 7,5 мм^2 [31]. Для пациентов азиатского происхождения пороговый показатель минимальной площади просвета ствола ЛКА находится в диапазоне 4,5–4,8 мм^2. Это обусловлено меньшими размерами сердца у лиц данной популяции [32]. На основании результатов многоцентрового проспективного исследования J.M. de la Torre Hernandez и соавт., выполненного в 2011 г., сформулированы критерии выполнения реваскуляризации миокарда у пациентов с поражением ствола ЛКА по данным ВСУЗИ. Так, был сделан крайне важный вывод о том, что реваскуляризация миокарда может быть отложена в случае минимальной площади просвета ствола ЛКА (≥ 6 мм^2) и показана при значении данного показателя < 6 мм^2 [33]. Однако, согласно рекомендациям Российского общества кардиологов 2024 г., пороговым значением минимальной площади просвета ствола ЛКА при ВСУЗИ для выявления гемодинамической значимости стеноза является 6,0 мм^2 [34].

Чрескожные коронарные вмешательства под контролем ВСУЗИ имеют лучшие отдаленные результаты по сравнению с таковыми под контролем коронарографии у больных с поражением ствола ЛКА. В 2020 г. J.M. de la Torre Hernandez и коллеги [35] выполнили стентирование ствола ЛКА пациентам с поражением ствола ЛКА с применением разных методов внутрисосудистой визуализации. В группе 1 было проведено ЧКВ под контролем коронарографии (n = 124), в группе 2 – под контролем ВСУЗИ 2 (n = 124), в группе 3 необходимость выполнения ВСУЗИ определялась хирургом (n = 124). Первичной конечной точкой исследования стала оценка развития MACCE через 12 мес. Установлено, что данные осложнения чаще проявлялись в группе ЧКВ под контролем коронарографии – как в сравнении с группой 2 (12,9 против 4,8%, 95% ДИ 0,15–0,82, p = 0,02), так и с группой 3 (12,9 против 8% соответственно, 95% ДИ 0,20– 1,22, p = 0,1). Повторная реваскуляризация ствола ЛКА чаще отмечена в группе коронарографии (8%) в сравнении с группами 2 (3,2%, p = 0,2) и 3 (6,4%, p = 0,09). Авторы пришли к выводу, что ВСУЗИ-контроль (особенно в группе 2) при стентировании ствола ЛКА обеспечивает прогностическое преимущество.

Зачастую стентирование ствола ЛКА сопровождается имплантацией двух стентов. Данная техника характеризуется особой сложностью и необходимостью определения точных размеров каждого стента. В 2024 г. J.H. Kim и соавт. [36] определили критерии определения минимальной площади просвета стента для снижения MACCE через 5 лет. Так, наименьший риск развития MACCE за исследуемый период определен при минимальном пороговом значении площади просвета стента в устье ЛКА 11,8 мм^2 (p = 0,15), в устье передней межжелудочковой ветви 8,3 мм^2 (p = 0,02) и в устье огибающей ветви 5,7 мм^2 (p = 0,01). Риск развития MACCE через 5 лет ассоциирован с недораскрытием стента в устье передней межжелудочковой ветви (95% ДИ 1,23–8,06, p = 0,02) и огибающей ветви (95% ДИ 1,11–6,07, p = 0,03), но не в терминальном отделе ствола ЛКА (95% ДИ 0,34–1,91, p = 0,63). Пациенты с недораскрытием стентов как в устье передней межжелудочковой, так и огибающей ветви имели более высокий риск развития MACCE в сравнении с оптимальным раскрытием стентов (23,1 против 6,4% соответственно, p < 0,001). Данное исследование подчеркивает важность достижения оптимальной площади просвета стентов в коронарных артериях при сложных бифуркационных стентированиях. Таким образом, ЧКВ под контролем ВСУЗИ улучшает госпитальные и отдаленные результаты у пациентов со сложными поражениями коронарных артерий, в частности ствола ЛКА.

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография основана на использовании инфракрасного излучения с длиной волны 1 300 нм. Метод позволяет получить интракоронарные изображения с аксиальным разрешением 10–20 мкм. Для проведения ОКТ необходимо освободить просвет сосуда от крови, поскольку эритроциты вызывают ослабление сигнала. До недавнего времени разрешение ОКТ примерно в 10 раз превышало разрешение ВСУЗИ, однако современные датчики ВСУЗИ не уступают по этому показателю. Глубина проникновения инфракрасного

излучения меньше по сравнению с ультразвуковым и составляет 1,0–1,5 мм, что обусловлено ослаблением сигнала в тканях. Наличие тромбов и бляшек приводит к существенному ослаблению сигнала и уменьшению глубины проникновения [37].

Оптическая когерентная томография имеет улучшенное пространственное и аксиальное разрешение, предоставляя точную информацию о характере поражения с точки зрения состава бляшек (в основном кальцификатов). Также данный метод позволяет выявить неадекватную имплантацию стента: его недостаточное раскрытие и размер, а также диссекцию коронарных артерий и/или протрузии бляшки через страты стента. В этих случаях применение ОКТ часто может быть более эффективным, чем ВСУЗИ [38–40].

До недавнего времени ОКТ не была рекомендована для оптимизации стентирования «незащищенного» ствола ЛКА. Однако благодаря накоплению доказательной базы уровень рекомендаций ЧКВ под контролем ОКТ при поражении ствола ЛКА изменился. Доказано, что использование ОКТ при ЧКВ на стволе ЛКА часто приводит к изменению стратегии вмешательства. Так, B. Cortese и соавт. [41] в 2019 г. в многоцентровом ретроспективном исследовании ROCK I проанализировали данные 112 пациентов с поражением ствола ЛКА. ЧКВ под контролем ОКТ (до и после имплантации стента) было выполнено 55 больным, а ЧКВ под контролем коронарографии – 57 (в том числе с применением ВСУЗИ на усмотрение хирурга у 10 больных). Под контролем ОКТ недораскрытие стента отмечено в 4 (7,2%) случаях, мальпозиция – в 6 (10,9%). Первичной конечной точкой исследования стала так называемая поздняя (через 6 мес.) потеря просвета (late lumen loss), которая была ниже в группе ОКТ (0,12 ± 0,41 против 0,26 ± 0,52 мм, p = 0,10), особенно в дистальной части ствола ЛКА (0,03 ± 0,45 против 0,24 ± 0,53 мм, p = 0,025). Процент рестеноза также был ниже в группе ОКТ (14 ± 9 против 19 ± 16% соответственно, p = 0,05). Авторы пришли к выводу, что ОКТ-контроль во время стентирования ствола ЛКА позволяет своевременно обнаружить и исправить недораскрытие и ошибки позиционирования стента в пределах атеросклеротической бляшки (географический промах), а также улучшает результаты в среднесрочной перспективе по сравнению со стандартной практикой, включающей ВСУЗИ-контроль по решению хирурга.

В 2021 г. этой же группой авторов опубликовано продолжение исследования (ROCK II) [42], в котором первичной конечной точкой уже были сердечная смерть, инфаркт миокарда и повторная реваскуляризация целевого поражения. Было проанализировано 730 пациентов: в группе 1 (n = 353) ЧКВ ствола ЛКА выполнялось под контролем коронарографии, в группе 2 (n = 215) – под контролем ВСУЗИ, в группе 3 (n = 162) – под контролем ОКТ. Частота развития первичной конечной точки в течение года составила 21,2% при ЧКВ под контролем коронарографии и 12,7% при ЧКВ с внутрисосудистой визуализацией (p = 0,039). Не получено статистически значимых различий между ЧКВ под контролем ОКТ и ВСУЗИ в отношении первичной конечной точки (p = 0,26).

Предиктором отсутствия осложнений являлось выполнение внутрисосудистой визуализации (ОР 0,46, 95% ДИ 0,23–0,93, p = 0,03). Частота первичной конечной точки за год составила 16% при ЧКВ под контролем коронарографии, 7% при ЧКВ под контролем ОКТ и 6% в группе ЧКВ под контролем ВСУЗИ (p = 0,03). Авторы доказали, что результаты ЧКВ с применением внутрисосудистой визуализации превосходят результаты ЧКВ только под контролем коронарографии при стентировании дистального отдела ствола ЛКА без различий между ОКТ и ВСУЗИ. Таким образом, уже в рекомендациях ESC 2024 г. ЧКВ под контролем ОКТ при поражении ствола ЛКА имеет уровень доказательности IA [23]. Несмотря на меньшую доказательную базу, эффективность ОКТ при стентировании незащищенного ствола ЛКА сопоставима со ВСУЗИ.

Общее количество выполняемых внутрисосудистых визуализаций в мире в последние годы показывает стремительный рост. Например, в США с 2013 по 2019 г. доля ЧКВ под контролем внутрисосудистой визуализации выросла с 9,5 до 15,4% [43]. При этом в Российской Федерации частота применения данных методов остается критически низкой. Так, в 2023 г. количество выполненных ЧКВ под контролем внутрисосудистой визуализации составило 12 946, что составляет всего 4% общего количества ЧКВ [44].

Внутрисосудистая визуализация позволяет получить представление о каждом этапе ЧКВ ствола ЛКА: определение необходимости реваскуляризации, соответствующих размеров стента (диаметр и длина), а также оптимизация результатов ЧКВ (отсутствие мальпозиции и географического промаха стента). В многочисленных исследованиях продемонстрирована клиническая ценность внутрисосудистой визуализации при ЧКВ у пациентов с поражениями ствола ЛКА вследствие значительного снижения риска больших сердечно-сосудистых событий.

Заключение

В последние годы стратегии лечения пациентов с ИБС меняются. Несмотря на представленные в литературе данные, необходимость исследований, посвященных сравнению эффективности ЧКВ под контролем ВСУЗИ, ОКТ и коронарографии, остается крайне высокой. Это особенно актуально в условиях внедрения в клиническую практику современных технологий – биодеградируемых и ультратонких стентов, стентов с биодеградируемым полимером,

методов внутрисосудистой визуализации, улучшающих среднеотдаленные и отдаленные результаты ЧКВ у пациентов с ИБС, в том числе при стволовом поражении венечных артерий. На данный момент накоплено достаточно данных в отношении пользы и эффективности внутрисосудистой визуализации при стентировании ствола ЛКА. Однако, несмотря на одинаковый класс рекомендаций ВСУЗИ и ОКТ, выбор метода внутрисосудистой визуализации при стентировании ствола ЛКА остается открытым.

Конфликт интересов

Б.Г. Алекян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Н. Мелешенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Я. Новак заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Саргсян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Алекян Баграт Гегамович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по науке, руководитель отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6509-566X

Мелешенко Николай Николаевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4204-1092

Новак Александр Ярославович, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2442-7415

Саргсян Артем Ашотович, аспирант отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-6319-8835

Author Information Form

Alekyan Bagrat G., PhD in Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Head of Department of Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6509-566X

Meleshenko Nikolay N., PhD in Medical Sciences,Research Associate, Endovascular Surgeon at the Department of Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4204-1092

Novak Aleksandr Ya., Endovascular Surgeon at the Department of Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2442-7415

Sargsyan Artem A., Postgraduate Student, Department of Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-6319-8835

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

SAA – data collection, analysis and interpretation, data collection, analysis and interpretation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., Francis D.P., Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes2019;12(6):e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.

2. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., et al.. Heart disease and stroke statistics: 2020 update—a report from the American Heart Association.Circulation 2020;141(9):e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.

3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F.,

Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

4. Yager N., Schulman-Marcus J., Torosoff M. Coronary anatomy and comorbidities impact on elective PCI outcomes in left main and multivessel coronary artery disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;98(3):436-444. doi:10.1002/ccd.29368

5. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Коломбо А., Бузиашвили Ю.И. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца: рук. для врачей. М: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. 314–321.

6. O'Keefe J.H. Jr., Hartzler G.O., Rutherford B.D., McConahay D.R., Johnson W.L., Giorgi L.V., Ligon R.W. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. Am J Cardiol. 1989;64(3):144-7. doi: 10.1016/0002-9149(89)90447-5.

7. Karam C., Jordan C., Fajadet J. et al. Six-mounth follow-up of unprotected left main coronary artery stenting. Circulation. 1996; 94(Suppl 1): 627.

8. Patel M. R., Dehmer G. J., Hirshfeld J. W., Smith P. K., Spertus J. A., American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, & Society of Cardiovascular Computed Tomography ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. JACC. 2009;53 (6): 530–553. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.005

9. Valgimigli M., van Mieghem C.A., Ong A.T., Aoki J., Granillo G.A., McFadden E.P., Kappetein A.P., de Feyter P.J., et al. Short-and long- term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital Registries (RESEARCH and T- SEARCH). Circulation. 2005;111(11):1383-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000158486.20865.8B.

10. Valgimigli M., Malagutti P., Rodriguez-Granillo G.A., Garcia-Garcia H.M., Polad J., Tsuchida K., Regar E., Van der Giessen W.J., et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug- eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47(8):1530-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.066.

11. Зырянов И.П., Кузнецов В.А., Бессонов И.С. и др. Особенности коронарного стентирования у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009; 4: 54–57.

12. Erglis A., Narbute I., Kumsars I., Jegere S., Mintale I., Zakke I., Strazdins U., Saltups A. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. J Am Coll Cardiol. 2007;50(6):491-7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.055.

13. Meliga E., Garcia-Garcia H.M., Valgimigli M., Chieffo A., Biondi-Zoccai G., Maree A.O., Cook S., Reardon L., et al.; DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. J Am Coll Cardiol. 2008;51(23):2212-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.020.

14. 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): S1–S300.

15. Topol T.J., Nissen S.E. Our preoccupation with coronary lumenology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation 1995; 92:2333-2342.

16. Nissen S.E., Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. Circulation 2001; 103:604-616.

17. Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D., Bailey S.R., Erbel R., Fitzgerald P.J., Pinto F.J., Rosenfield K., et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). J Am Coll Cardiol 2001; 37:1478-1492. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01175-5.

18. Di Mario C., Gorge G., Peters R., Kearney P., Pinto F., Hausmann D., von Birgelen C., Colombo A., et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Europ Heart J 1998; 19:207-219. doi: 10.1053/euhj.1996.0433.

19. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. Eur Heart J. 2012;33(1):36-50b. doi: 10.1093/eurheartj/ehr426.

20. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное Руководство: в 2т. Т.3 Ишемическая болезнь сердца / под ред. академика Алекяна Б.Г. М. : Литерра, 2017. 137.

21. Authors/Task Force members, Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014 Oct 1;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.

22. Panuccio, G., Abdelwahed, Y. S., Carabetta, N., Salerno, N., Leistner, D. M., Landmesser, U., De Rosa, S., Torella, D., Werner, G. S. Clinical and Procedural Outcomes of IVUS-Guided vs. Angiography-Guided CTO-PCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of clinical medicine. 2023; 12(15): 4947. doi:10.3390/jcm12154947.

23. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

24. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K. C., Rossello X., Adamo M., Ainslie J., Banning A. P., Budaj A. et al.; ESC Scientific Document Group (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.

25. Panuccio G., Abdelwahed Y.S., Carabetta N., Salerno N., Leistner D.M., Landmesser U., De Rosa S., Torella D., Werner G.S. Clinical and Procedural Outcomes of IVUS-Guided vs. Angiography-Guided CTO-PCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023;12(15):4947. doi: 10.3390/jcm12154947.

26. Groenland F.T.W., Neleman T., Kakar H., Scoccia A., Ziedses des Plantes A.C., Clephas P.R.D., Chatterjee S., et al. Intravascular ultrasound-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2022;353:35-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.01.021.

27. Pang J., Ye L., Chen Q. How to guide PCI?: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(20):e20168. doi: 10.1097/MD.0000000000020168.

28. Zhang J., Gao X., Kan J., Ge Z., Han L., Lu S., Tian N., Lin S., et al. Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: The ULTIMATE Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3126-3137. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.013

29. Park D.Y., An S., Jolly N., Attanasio S., Yadav N., Gutierrez J.A., Nanna M.G., Rao S.V., Vij A. Comparison of intravascular ultrasound, optical coherence tomography, and conventional angiography-guided percutaneous coronary interventions: A systematic review, network meta-analysis, and meta-regression. Catheter Cardiovasc Interv. 2023;102(3):440-450. doi: 10.1002/ccd.30784.

30. Choi K.H., Song Y.B., Lee J.M., Lee S.Y., Park T.K., Yang J.H., Choi J.H., Choi S.H., Gwon H.C., Hahn J.Y. Impact of Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention on Long-Term Clinical Outcomes in Patients Undergoing Complex Procedures. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(7):607-620. doi: 10.1016/j.jcin.2019.01.227.

31. Wang Y., Mintz G.S., Gu Z., Qi Y., Wang Y., Liu M., Wu X. Meta-analysis and systematic review of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug eluting stent implantation in left main coronary disease in 4592 patients. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):115. doi: 10.1186/s12872-018-0843-z.

32. Fassa A.A., Wagatsuma K., Higano S.T., Mathew V., Barsness G.W., Lennon R.J., Holmes D.R. Jr., Lerman A. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol. 2005;45(2):204-11. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.066.

33. Park S.J., Ahn J.M., Kang S.J., Yoon S.H., Koo B.K., Lee J.Y., Kim W.J., et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:868–874. doi: 10.1016/j.jcin.2014.02.015.

34. de la Torre Hernandez J.M., Hernandez Hernandez F., Alfonso F., Rumoroso J.R., Lopez-Palop R., Sadaba M., Carrillo P., Rondan J., et al.; LITRO Study Group. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. J Am Coll Cardiol 2011; 58:351–358. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.064.

35. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С., Алекян Б.Г., Алехин М.Н., Аронов Д.М., Арутюнян Г.К., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.

36. de la Torre Hernandez J.M., Garcia Camarero T., Baz Alonso J.A., Gómez-Hospital J.A., Veiga Fernandez G., Lee Hwang D.H., Sainz Laso F., Sánchez-Recalde Á., et al. Outcomes of predefined optimisation criteria for intravascular ultrasound guidance of left main stenting. EuroIntervention. 2020; 16: 210-217. doi: 10.4244/EIJ-D-19-01057.

37. Kim J.H., Kang D.Y., Ahn J.M., Kweon J., Choi Y., Kim H., Lee J., Chae J., et al. Optimal Minimal Stent Area and Impact of Stent Underexpansion in Left Main Up-Front 2-Stent Strategy. Circ Cardiovasc Interv. 2024;17(1):e013006. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013006.

38. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное Руководство: в 2т. Т.3 Ишемическая болезнь сердца / под ред. Академика Алекяна Б.Г. М. : Литерра, 2017.

39. Bouma B.E., Tearney G.J., Yabushita H., Shishkov M., Kauffman C.R., DeJoseph Gauthier D., MacNeill B.D., Houser S.L., Aretz H.T., Halpern E.F., Jang I.K. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. Heart. 2003;89(3):317-20. doi: 10.1136/heart.89.3.317.

40. Gonzalo N., Serruys P.W., Okamura T., Shen Z.J., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., Sarno G., Schultz C., et al. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach. Heart. 2009;95(23):1913-9. doi: 10.1136/hrt.2009.172072.

41. Dato I., Burzotta F., Trani C., Romano A., Porto I., Aurigemma C., Niccoli G., Leone A.M., Crea F. Angiographically intermediate left main bifurcation disease assessment by frequency domain optical coherence tomography (FD-OCT). Int J Cardiol. 2016;220:726-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.260.

42. Cortese B., Burzotta F., Alfonso F., Pellegrini D., Trani C., Aurigemma C., Rivero F., Antuña P., Orrego P.S., Prati F. Role of optical coherence tomography for distal left main stem angioplasty. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(4):755-761. doi: 10.1002/ccd.28547.

43. Cortese B., de la Torre Hernandez J.M., Lanocha M., Ielasi A., Giannini F., Campo G., D'Ascenzo F., Latini R.A., 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. doi: 10.1002/ccd.29959.

44. Fazel R., Yeh R.W., Cohen D.J., Rao S.V., Li S., Song Y., Secemsky E.A. Intravascular imaging during percutaneous coronary intervention: temporal trends and clinical outcomes in the USA. Eur Heart J. 2023;44(38):3845-3855. doi: 10.1093/eurheartj/ehad430.

45. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2023 год. Эндоваскулярная хирургия.2022; (Специальный выпуск).

REFERENCES

1. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., Francis D.P., Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes2019;12(6):e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.

2. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., et al.. Heart disease and stroke statistics: 2020 update—a report from the American Heart Association.Circulation 2020;141(9):e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.

3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

4. Yager N., Schulman-Marcus J., Torosoff M. Coronary anatomy and comorbidities impact on elective PCI outcomes in left main and multivessel coronary artery disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;98(3):436-444. doi:10.1002/ccd.29368

5. Bokeriya L.A., Alekyan B.G., Kolombo A., Buziashvili Yu. I. Interventional treatment of ischemic heart disease: guidelines for doctors. Moscow: Publishing house of Scientific Centre of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of Russian Academy of Medical Sciences. 2002: 314–321 (In Russian)

6. O'Keefe J.H. Jr., Hartzler G.O., Rutherford B.D., McConahay D.R., Johnson W.L., Giorgi L.V., Ligon R.W. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. Am J Cardiol. 1989;64(3):144-7. doi: 10.1016/0002-9149(89)90447-5.

7. Karam C., Jordan C., Fajadet J. et al. Six-mounth follow-up of unprotected left main coronary artery stenting. Circulation. 1996; 94(Suppl 1): 627.

8. Patel M. R., Dehmer G. J., Hirshfeld J. W., Smith P. K., Spertus J. A., American College of Cardiology Foundation

Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, & Society of Cardiovascular Computed Tomography ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. JACC. 2009;53 (6): 530–553. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.005

9. Valgimigli M., van Mieghem C.A., Ong A.T., Aoki J., Granillo G.A., McFadden E.P., Kappetein A.P., de Feyter P.J., et al. Short-and long- term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital Registries (RESEARCH and T- SEARCH). Circulation. 2005;111(11):1383-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000158486.20865.8B.

10. Valgimigli M., Malagutti P., Rodriguez-Granillo G.A., Garcia-Garcia H.M., Polad J., Tsuchida K., Regar E., Van der Giessen W.J., et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug- eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47(8):1530-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.066.

11. Zyryanov I.P., Kuznetsov V.A., Bessonov I.S., et al. Features of coronary stenting in patients with left main coronary artery lesions. Pathology of Circulation and Cardiac Surgery.2009; 4: 54–57.(In Russian)

12. Erglis A., Narbute I., Kumsars I., Jegere S., Mintale I., Zakke I., Strazdins U., Saltups A. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. J Am Coll Cardiol. 2007;50(6):491-7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.055.

13. Meliga E., Garcia-Garcia H.M., Valgimigli M., Chieffo A., Biondi-Zoccai G., Maree A.O., Cook S., Reardon L., et al.; DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. J Am Coll Cardiol. 2008;51(23):2212-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.020.

14. Alekian B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Kavteladze Z.A., Skrypnik D.V., Tarasov R.S. X-ray endovascular diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in the Russian Federation – 2023. Endovascular Surgery. 2024; 11 (Special Issue): S1–S300. (In Russian)

15. Topol T.J., Nissen S.E. Our preoccupation with coronary lumenology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation 1995; 92:2333-2342.

16. Nissen S.E., Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. Circulation 2001; 103:604-616.

17. Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D., Bailey S.R., Erbel R., Fitzgerald P.J., Pinto F.J., Rosenfield K., et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). J Am Coll Cardiol 2001; 37:1478-1492. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01175-5.

18. Di Mario C., Gorge G., Peters R., Kearney P., Pinto F., Hausmann D., von Birgelen C., Colombo A., et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Europ Heart J 1998; 19:207-219. doi: 10.1053/euhj.1996.0433.

19. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. Eur Heart J. 2012;33(1):36-50b. doi: 10.1093/eurheartj/ehr426.

20. X-ray Endovascular Surgery. National Guidelines: in 2 vols. Vol. 3: Ischemic Heart Disease. Edited by Academician B.G. Alekyan. Moscow: Literra, 2017. (In Russian)

21. Authors/Task Force members, Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014 Oct 1;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.

22. Panuccio, G., Abdelwahed, Y. S., Carabetta, N., Salerno, N., Leistner, D. M., Landmesser, U., De Rosa, S., Torella, D., Werner, G. S. Clinical and Procedural Outcomes of IVUS-Guided vs. Angiography-Guided CTO-PCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of clinical medicine. 2023; 12(15): 4947. doi:10.3390/jcm12154947.

23. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

24. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K. C., Rossello X., Adamo M., Ainslie J., Banning A. P., Budaj A. et al.; ESC Scientific Document Group (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.

25. Panuccio G., Abdelwahed Y.S., Carabetta N., Salerno N., Leistner D.M., Landmesser U., De Rosa S., Torella D., Werner G.S. Clinical and Procedural Outcomes of IVUS-Guided vs. Angiography-Guided CTO-PCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023;12(15):4947. doi: 10.3390/jcm12154947.

26. Groenland F.T.W., Neleman T., Kakar H., Scoccia A., Ziedses des Plantes A.C., Clephas P.R.D., Chatterjee S., et al. Intravascular ultrasound-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2022;353:35-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.01.021.

27. Pang J., Ye L., Chen Q. How to guide PCI?: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(20):e20168. doi: 10.1097/MD.0000000000020168.

28. Zhang J., Gao X., Kan J., Ge Z., Han L., Lu S., Tian N., Lin S., et al. Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: The ULTIMATE Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3126-3137. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.013

29. Park D.Y., An S., Jolly N., Attanasio S., Yadav N., Gutierrez J.A., Nanna M.G., Rao S.V., Vij A. Comparison of intravascular ultrasound, optical coherence tomography, and conventional angiography-guided percutaneous coronary interventions: A systematic review, network meta-analysis, and meta-regression. Catheter Cardiovasc Interv. 2023;102(3):440-450. doi: 10.1002/ccd.30784.

30. Choi K.H., Song Y.B., Lee J.M., Lee S.Y., Park T.K., Yang J.H., Choi J.H., Choi S.H., Gwon H.C., Hahn J.Y. Impact of Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention on Long-Term Clinical Outcomes in Patients Undergoing Complex Procedures. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(7):607-620. doi: 10.1016/j.jcin.2019.01.227.

31. Wang Y., Mintz G.S., Gu Z., Qi Y., Wang Y., Liu M., Wu X. Meta-analysis and systematic review of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug eluting stent

implantation in left main coronary disease in 4592 patients. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):115. doi: 10.1186/s12872-018-0843-z.

32. Fassa A.A., Wagatsuma K., Higano S.T., Mathew V., Barsness G.W., Lennon R.J., Holmes D.R. Jr., Lerman A. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol. 2005;45(2):204-11. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.066.

33. Park S.J., Ahn J.M., Kang S.J., Yoon S.H., Koo B.K., Lee J.Y., Kim W.J., et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:868–874. doi: 10.1016/j.jcin.2014.02.015.

34. de la Torre Hernandez J.M., Hernandez Hernandez F., Alfonso F., Rumoroso J.R., Lopez-Palop R., Sadaba M., Carrillo P., Rondan J., et al.; LITRO Study Group. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. J Am Coll Cardiol 2011; 58:351–358. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.064.

35. Barbarash O.L., Karpov Y.A., Panov A.V., Akchurin R.S., Alekyan B.G., Alekhin M.N., Aronov D.M., Arutyunyan G.K., et al. Stable Ischemic Heart Disease. Clinical Guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology. 2024; 29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110. (In Russan)

36. de la Torre Hernandez J.M., Garcia Camarero T., Baz Alonso J.A., Gómez-Hospital J.A., Veiga Fernandez G., Lee Hwang D.H., Sainz Laso F., Sánchez-Recalde Á., et al. Outcomes of predefined optimisation criteria for intravascular ultrasound guidance of left main stenting. EuroIntervention. 2020; 16: 210-217. doi: 10.4244/EIJ-D-19-01057.

37. Kim J.H., Kang D.Y., Ahn J.M., Kweon J., Choi Y., Kim H., Lee J., Chae J., et al. Optimal Minimal Stent Area and Impact of Stent Underexpansion in Left Main Up-Front 2-Stent Strategy. Circ Cardiovasc Interv. 2024;17(1):e013006. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013006.

38. Endovascular Surgery. National Guidelines: in 2 volumes. Vol. 3: Ischemic Heart Disease. Edited by Academician B.G. Alekyan. Moscow: Literra, 2017. (In Russian)

39. Bouma B.E., Tearney G.J., Yabushita H., Shishkov M., Kauffman C.R., DeJoseph Gauthier D., MacNeill B.D., Houser S.L., Aretz H.T., Halpern E.F., Jang I.K. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. Heart. 2003;89(3):317-20. doi: 10.1136/heart.89.3.317.

40. Gonzalo N., Serruys P.W., Okamura T., Shen Z.J., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., Sarno G., Schultz C., et al. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach. Heart. 2009;95(23):1913-9. doi: 10.1136/hrt.2009.172072.

41. Dato I., Burzotta F., Trani C., Romano A., Porto I., Aurigemma C., Niccoli G., Leone A.M., Crea F. Angiographically intermediate left main bifurcation disease assessment by frequency domain optical coherence tomography (FD-OCT). Int J Cardiol. 2016;220:726-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.260.

42. Cortese B., Burzotta F., Alfonso F., Pellegrini D., Trani C., Aurigemma C., Rivero F., Antuña P., Orrego P.S., Prati F. Role of optical coherence tomography for distal left main stem angioplasty. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(4):755-761. doi: 10.1002/ccd.28547.

43. Cortese B., de la Torre Hernandez J.M., Lanocha M., Ielasi A., Giannini F., Campo G., D'Ascenzo F., Latini R.A., 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. doi: 10.1002/ccd.29959.

44. Fazel R., Yeh R.W., Cohen D.J., Rao S.V., Li S., Song Y., Secemsky E.A. Intravascular imaging during percutaneous coronary intervention: temporal trends and clinical outcomes in the USA. Eur Heart J. 2023;44(38):3845-3855. doi: 10.1093/eurheartj/ehad430.

45. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in the Russian Federation – 2023. Endovascular Surgery. 2022; (Special Issue). (In Russian)

Для цитирования: *Алекян Б.Г., Мелешенко Н.Н., Новак А.Я., Саргсян А.А. Возможности применения методов внутрисосудистой визуализации у пациентов с поражениями «незащищенного» ствола левой коронарной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 142-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-142-150*

To cite: *Alekyan B.G., Meleshenko N.N., Novak A.Ya., Sargsyan A.A. Potential applications of intravascular imaging in patients with unprotected left main coronary artery lesions. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 142-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-142-150*

УДК 616
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-151-159

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

А.В. Бедин[1], М.А. Абрамян[1, 2], А.Е. Черепанова[1], М.М. Алшибая[3], В.П. Мирошниченко[1], Ю.Н. Шамрин[1], М.М. Курако[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», 4-й Добрынинский пер., 1/9, Москва, Российская Федерация, 119049; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

• Представлен положительный опыт хирургического лечения ятрогенных аневризм левого желудочка у двоих детей раннего возраста с отдаленным сроком наблюдения (до 2,5 лет).

Резюме

Аневризмы левого желудочка (ЛЖ) у детей являются редкой, но потенциально опасной патологией. В отличие от взрослых, у которых наиболее частой причиной развития данной патологии служит инфаркт миокарда, у детей аневризма чаще обусловлена травматическим повреждением миокарда ЛЖ. В настоящее время нет общепринятых подходов и рекомендаций по оптимальной тактике ведения таких пациентов. Лечение данной педиатрической группы больных индивидуально и зависит от общей клинической картины и наличия сопутствующих состояний. При этом хирургическая коррекция сопряжена с высокими рисками послеоперационных осложнений. В статье описаны результаты хирургического лечения аневризм ЛЖ у двух пациентов младенческого возраста. В первом случае ребенку в возрасте 1 года 8 мес. выполнена резекция аневризматического мешка с пластикой дефекта межжелудочковой перегородки и стенки ЛЖ заплатой. Через 30 мес. отмечено сохранение геометрии и насосной функции системного желудочка сердца. Во втором случае ребенку в возрасте 5 мес. проведена шовная пластика ЛЖ по методу Жатане. Определена нормализация геометрии с восстановлением сократительной функции ЛЖ, сохраняющиеся при сроке наблюдения 4,5 мес. Полученные результаты, несмотря на длительность и тяжесть послеоперационного периода, могут быть обнадеживающими.

Ключевые слова Аневризма левого желудочка • Пластика левого желудочка

Поступила в редакцию: *19.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.10.2025;* ***принята к печати:*** *03.11.2025*

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

SURGICAL RECONSTRUCTION OF LEFT VENTRICULAR ANEURYSM IN INFANTS. DESCRIPTION OF CLINICAL CASES

A.V. Bedin[1], M.A. Abramyan[1, 2], A.E. Cherepanova[1], M.M. Alshibaya[3], V.P. Miroshnichenko[1], Yu.N. Shamrin[1], M.M. Kurako[1]

[1] Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare", 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, Russian Federation, 119049; [2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba", Moscow, Russian Federation, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198; [3] Federal State Budgetary Institution "A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 135, Rublevskoe Hwy, Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

• The article presents a positive experience of surgical treatment of iatrogenic aneurysms of the left ventricle in two young children with a long-term follow-up period of up to 2.5 years.

Для корреспонденции: *Алексей Владимирович Бедин, BedinAV@zdrav.mos.ru; адрес: 4-й Добрынинский пер., 1/9, Москва, Российская Федерация, 119049*

Corresponding author: *Alexey V. Bedin, BedinAV@zdrav.mos.ru; address: 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, Russian Federation, 119049*

Abstract

Left ventricular aneurysms are a rare but potentially dangerous pathology in children. Unlike adults, in whom myocardial infarction is the most common cause of LV aneurysm development, in children it is more often a consequence of traumatic damage to LV myocardium. Currently, there are no generally accepted approaches and recommendations for optimal management of such patients. The approach to managing children with this pathology is individual and depends on the overall clinical picture and the presence of concomitant conditions. Surgical reconstruction of a left ventricular aneurysm is associated with high risks of postoperative complications. This article describes two clinical cases. The first patient is a 1 year and 8 months old child undergoing resection of the aneurysmal sac and reconstruction of VSD with LV wall patching. After 30 months of follow-up, the preservation of the geometry and pumping function of the systemic ventricle of the heart was noted. The second patient is a 5 months old child undergoing LV reconstruction (Jatene technique). Normalization of geometry and restoration of LV contractile function remained throughout a follow-up period of 4.5 months. The results obtained, despite the length and severity of the postoperative period, are encouraging.

Keywords Aneurysm of the left ventricle • Surgical reconstruction of the left ventricle

Received: *19.09.2025;* ***received in revised form:*** *10.10.2025;* ***accepted:*** *03.11.2025*

Список сокращений

ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки	ЛА	– легочная артерия
иКДО	– индексированный конечный диастолический объем	ЛЖ	– левый желудочек
		ФВ	– фракция выброса
КДО	– конечный диастолический объем	ЭхоКГ	– эхокардиография

Введение

Аневризмы левого желудочка (ЛЖ) представляют собой аки- или дискинетическую структуру с широким соединением с ЛЖ (при соотношении соединения к телу аневризмы > 1), которая состоит из миокарда с различной степенью фиброзного замещения [1, 2]. Данная патология является редкой, но потенциально опасной находкой у детей и требует дифференциальной диагностики с более распространенной патологией в педиатрической популяции – дивертикулами ЛЖ. Аневризмы ЛЖ гистологически представляют собой преимущественно фиброзную ткань с неорганизованным миокардом, сообщаются с желудочком через широкое основание и пассивно расширяются во время систолы (парадоксальное движение стенки), в то время как дивертикулы ЛЖ содержат три нормальных слоя стенки сердца, имеют узкое основание и сокращаются синхронно желудочку [3]. Аневризмы ЛЖ могут быть как врожденными, так и приобретенными. К приобретенным причинам развития аневризм ЛЖ относятся тупая травма, инфаркт миокарда, инфекция, а также осложнение после оперативного вмешательства на сердце [4–6].

Клиническая картина варьирует от бессимптомного течения до внезапной сердечной смерти и зависет от размера и этиологии аневризмы. Небольшие аневризмы, как правило, протекают бессимптомно и являются случайной находкой при рутинных исследованиях. Большие аневризмы ЛЖ, напротив, нарушают функцию желудочка и имеют более высокие риски возникновения тромбоэмболических осложнений, застойной сердечной недостаточности, разрыва аневризматической стенки, желудочковой тахикардии или внезапной сердечной смерти [7, 8]. Основными методами диагностики аневризм ЛЖ являются эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография сердца или ангиография ЛЖ. ЭхоКГ служит методом выбора у детей младшего возраста, однако по мере роста их акустические окна становятся менее доступными, что делает магнитно-резонансную томографию приоритетным методом диагностики и долгосрочного наблюдения [4].

В настоящее время из-за редкости данной патологии нет общепринятых подходов к лечению и рекомендаций по оптимальной тактике и срокам хирургической коррекции. Лечение должно подбираться индивидуально и зависеть от общей клинической картины и наличия сопутствующих состояний.

Варианты консервативного ведения таких пациентов включают терапию сердечной недостаточности, прием антиаритмических и антикоагулянтных препаратов в случае развития тромбоэмболических осложнений. Несмотря на то что аневризма несет риск тромбообразования, единого мнения относительно профилактической антикоагулянтной стратегии нет. В случаях развития симптоматической желудочковой тахикардии возможны радиочастот-

ная аблация или имплантация кардиовертера-дефибриллятора [4, 9].

Хирургические методы коррекции аневризмы ЛЖ основаны на реконструкции или уменьшении его объема с целью восстановления нормальной геометрии сердца и зависят от типа и распространенности аневризмы. Опыт хирургического лечения аневризмы ЛЖ в детской популяции представлен единичными публикациями клинических случаев, а подходы к лечению в разных центрах могут кардинально различаться [4, 5, 10]. Во взрослой популяции показания к хирургической резекции аневризмы ЛЖ включают рефрактерную застойную сердечную недостаточность, желудочковые аритмии или образование тромбов с системной эмболией [4].

В статье представлено описание двух клинических случаев хирургического лечения приобретенных аневризм ЛЖ ятрогенной патологии у детей младенческого возраста.

Клинический случай 1

Пациент *B.* госпитализирован в отделение в возрасте 1 год 8 мес. с диагнозом: множественные дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), аневризма ЛЖ, недостаточность кровообращения 2А стадии, II функциональный класс по R.D. Ross.

Ребенок проходил лечение и перенес ряд хирургических вмешательств в кардиохирургическом стационаре другого города. Из представленных выписных эпикризов известно, что в возрасте одного месяца жизни пациенту выполнено суживание легочной артерии (ЛА). В возрасте 5 мес. проведена пластика ДМЖП, осложненная развитием легочной гипертензии вследствие наличия сложно локализованных мышечных резидуальных дефектов. Через 2 дня больному потребовалось повторное суживание ствола ЛА. После повторного оперативного вмешательства из-за нестабильности гемодинамики выполнена веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация длительностью 7 сут. Длительность искусственной вентиляции легких составила 24 дня. По данным ЭхоКГ при выписке из стационара отмечены акинез и истончение апикального сегмента миокарда ЛЖ. Назначена медикаментозная терапия (триамтерен), пациент направлен на динамическое наблюдение по месту жительства.

В возрасте 1,5 лет родители ребенка обратились на консультацию в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» – ребенок был планового госпитализирован в отделение кардиохирургии для проведения обследования. По данным ЭхоКГ конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ составил 15 мл, индексированный КДО (иКДО) ЛЖ – 40 мл/м^2. Локальная сократимость ЛЖ характеризовалась акинезией с истончением и диастолической деформацией верхушечной области ЛЖ и правого желудочка. Глобальная сократимость ЛЖ была умеренно снижена за счет аневризмы верхушки ЛЖ – по Симпсону фракция выброса (ФВ) составила 54%. Отмечены гипертрофия межжелудочковой перегородки и стенок правого желудочка, а также расширение правых отделов сердца. Поскольку пациент был оперирован в другом стационаре, нельзя исключить ятрогенную этологию развития аневризмы. Для уточнения анатомии аневризмы и функции ЛЖ дополнительно проведены инструментальные исследования: мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки с внутривенным контрастированием и вентрикулография ЛЖ. По передне-перегородочной области ЛЖ определено аневризматическое выпячивание 4 × 2 см, вход в аневризму осуществлен через правый желудочек, на этом уровне обнаружен ДМЖП размером 13 × 16 мм (рис. 1, 2). Отмечено

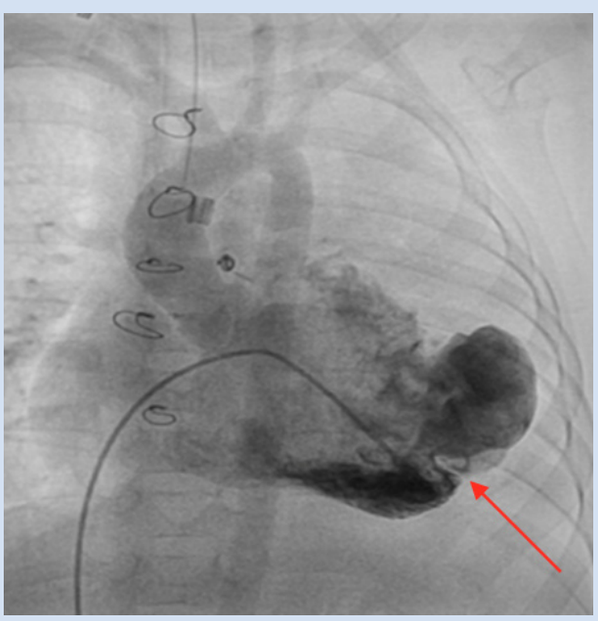


Рисунок 1. Вентрикулография левого желудочка. По передне-перегородочной области левого желудочка аневризматическое выпячивание 4 × 2 см, сообщающееся с правым желудочком через дефект межжелудочковой перегородки (красная стрелка)

Figure 1. Left ventriculography. A 4 × 2 cm aneurysm is seen in the anteroseptal region of the left ventricle, communicating with the right ventricle through a ventricular septal defect (indicated by red arrow)

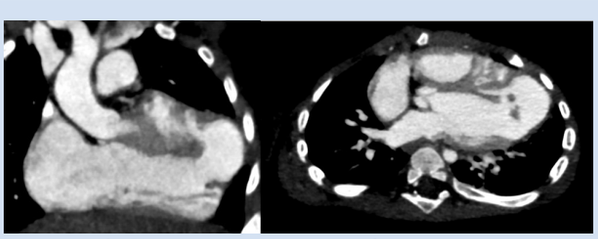


Рисунок 2. Компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием. Аневризма верхушки левого и правого желудочков до 13 × 16 мм

Figure 2. Cardiac computed tomography with intravenous contrast showing a 13 × 16 mm aneurysm of the apex of the left and right ventricles

расширение правых отделов сердца. По результатам обследования определены плановые сроки хирургической коррекции. На дооперационном этапе в терапию добавлена ацетилсалициловая кислота в дозировке 3 мг/кг с целью профилактики тромбоэмболических осложнений.

Через месяц ребенок планово госпитализирован в отделение кардиохирургии для оперативной коррекции. При поступлении общее состояние удовлетворительное. По данным ЭхоКГ подтверждена аневризма ЛЖ, сообщающаяся через ДМЖП с полостью правого желудочка. КДО ЛЖ – 18 мл, иКДО – 37 мл/м^2 (рис. 3). Локальная и глобальная сократимость ЛЖ была умеренно снижена (до 54% по Симпсону) за счет аневризмы верхушки. Также проведена диагностическая коронарография, по результатам которой исключена патология коронарных артерий. Передняя межжелудочковая ветвь проходила над аневризматическим выпячиванием (рис. 4).

Описание операции

Операция выполнена в условиях искусственного кровообращения, умеренной гипотермии до 32 °С и кардиоплегии. Доступ к сердцу был осуществлен через срединную рестернотомию. Проведен тотальный кардиолиз, после ранее выполненного суживания удалена манжета со ствола ЛА. По переднебоковой стенке ЛЖ обнаружена гигантских по отношению к истинному размеру левого желудочка истинная, фиброзная аневризма (3 × 4 см). Передняя межжелудочковая ветвь смещена влево от межжелудочковой борозды. Аневризматический мешок вскрыт в промежутке между передней нисходящей артерией и межжелудочковой бороздой до границ фиброзной ткани. Визуализирован ДМЖП в области верхушки, диаметром 8 мм, без нижнего края. Также обнаружен выход из аневризмы в ЛЖ, четко ограниченный демаркационной линией. По краю этой линии с помощью заплаты из дакрона размером 2 × 3 см, фиксированной непрерывным обвивным швом полипропиленовой нитью 5–0, выполнена геометрическая реконструкция ЛЖ. С помощью второй дакроновой заплаты диаметром 18 мм осуществлено закрытие ДМЖП. Полость аневризмы редуцирована путем ушивания разреза фиброзной стенки ЛЖ двухрядным швом полипропиленовой нити 4–0. После ревизии межжелудочковой перегородки через трикуспидальный клапан дополнительных дефектов не обнаружено. При гидравлической пробе на трикуспидальном клапане запирательная функция хорошая. Разрез стенки правого предсердия ушит обвивным двухрядным швом. С учетом выраженного стеноза ствола ЛА в месте бывшего расположения манжеты последний вскрыт в продольном направлении и выполнена пластика с помощью заплаты Matrix Patch (Autotissue, Германия) (рис. 5). Время пережатия аорты составило 72 мин, время искусственного кровообращения – 116 мин. По данным интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ выраженной недостаточности на атриовентрикулярных клапанах не выявлено. Сократительная способность ЛЖ удовлетворительная. Операционная рана ушита. Инотропная и вазопрессорная поддержка проведена допамином и адреналином в среднетерапевтических дозах. Экстубация трахеи проведена через 7 дней после операции.

По данным контрольной ЭхоКГ на 8-е послеоперационные сут: КДО ЛЖ увеличился до 35 мл, иКДО – до 71 мл/м^2. Отмечена акинезия верхушки

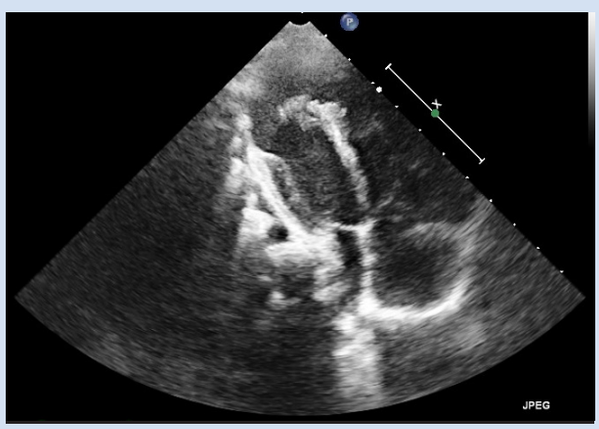


Рисунок 3. Предоперационная трансторакальная эхокардиография (возраст ребенка 1 год 8 мес.). Верхушечная область левого желудочка характеризуется акинезией с истончением

Figure 3. Preoperative transthoracic echocardiography of the child at the age of 1 year 8 months. The apical region of the left ventricle is thin and akinetic

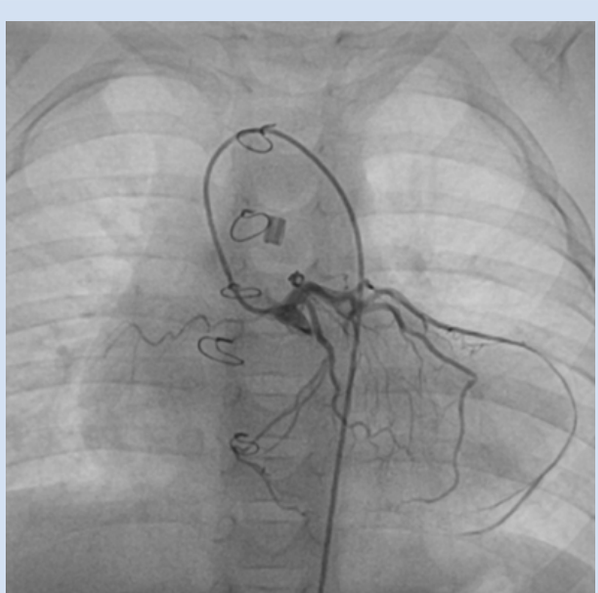


Рисунок 4. Коронарография (возраст ребенка 1 год 8 мес.). Передняя межжелудочковая ветвь проходит над аневризматическим выпячиванием

Figure. 4. Coronary angiography of the child at the age of 1 year 8 months. The left anterior descending artery passes over the aneurysm

ЛЖ в области пластики, глобальная сократимость была сохранна – ФВ 69%. Пиковый градиент на ЛА составил 15–18 мм рт. ст.

Ребенок выписан на 14-е сут после операции в удовлетворительном состоянии и оставался под амбулаторным наблюдением кардиологов отделения.

Срок наблюдения за пациентом с момента выполнения пластической коррекции аневризмы ЛЖ составил 30 мес. Ребенок компенсирован по сердечной недостаточности в пределах I функционального класса по R.D. Ross и не требовал назначения медикаментозной терапии. На рис. 6–8 представлены графики динамики основных показателей ЛЖ за период наблюдения (дооперационные данные, ранний послеоперационный период и отдаленный период – через 2 года и 6 мес.). Так, отмечено сохранение полученного индексированного объема ЛЖ, умеренно превышающего нормальные возрастные значения при сохраняющихся нормальных значениях фракции выброса ЛЖ (68–72%).

Клинический случай 2

В отделение реанимации и интенсивной терапии поступил пациент М. в возрасте 5,5 мес., весом 2 517 г с направительным клиническим диагнозом: гигантская постинфарктная аневризма верхушки ЛЖ, выраженная дискинезия, сниженная сократительная способность ЛЖ, недостаточность кровообращения 2Б стадии, III функциональный класс по R.D. Ross. Состояние тяжелое, обусловлено сердечной недостаточностью на фоне сниженного сердечного выброса, дыхательной недостаточностью 3-й степени на фоне бронхолегочной дисплазии и неврологическим дефицитом.

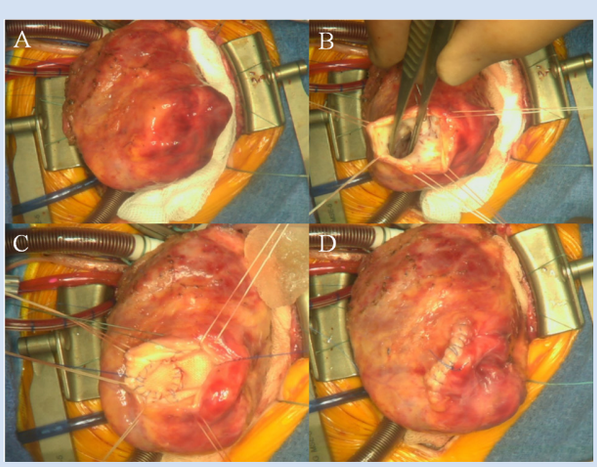


Рисунок 5. Пластика ствола ЛА: фиброзная аневризма размером 3 × 4 см (*A*); ДМЖП в области верхушки без нижнего края, выход из аневризмы в ЛЖ (*B*); реконструкция ЛЖ и закрытие ДМЖП (*C*); ушивание разреза фиброзной стенки ЛЖ (*D*)

Figure 5. Repair of PA trunk: 3 × 4 cm fibrous aneurysm (*A*); VSD at the apical region along with the exit from the aneurysm into the left ventricle (*B*); LV reconstruction and VSD patching (*C*); suturing of the incision in LV wall with a double-row suture (*D*)

Из анамнеза известно, что ребенок недоношенный (26 нед.) с крайне низкой массой тела при рождении (800 г). С третьих суток жизни находился в отделении реанимации и интенсивной терапии недоношенных другой детской больницы с генерализацией цитомегаловирусной инфекции и развитием двусторонней пневмонии, бронхолегочной дисплазией, внутрижелудочковым кровоизлиянием, энтероколитом, прогрессирующим полисерозитом. Из медицинской документации известно, что в возрасте 1,5 мес. в стационаре по месту жительства выполнены пункция и дренирование правой плевральной полости. Спустя 2 мес. по данным ЭхоКГ обнаружена аневризма верхушки ЛЖ размером 17 мм. Вероятно, причиной развития аневризмы явилось ятрогенное поражение ЛЖ при проведении пункции плевральной полости.

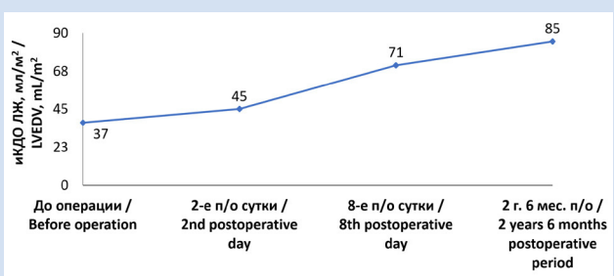


Рисунок 6. Динамика индексированного конечного диастолического объема левого желудочка (иКДО ЛЖ) за период наблюдения

Figure 6. Graph showing changes in the indexed left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) during the follow-up period

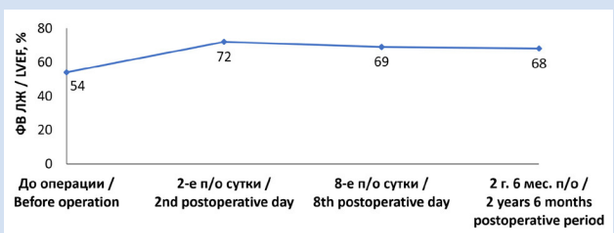


Рисунок 7. Динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) за период наблюдения

Figure 7. Graph showing changes in the left ventricular ejection fraction (LVEF) during the follow-up period

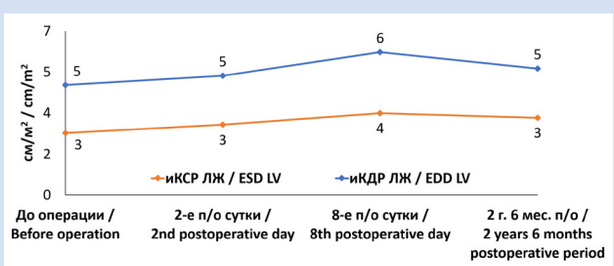


Рисунок 8. Индексированные конечный диастолический (иКДР) и конечный систолический (иКСР) размеры левого желудочка (ЛЖ) за период наблюдения

Figure 8. Indexed left ventricular (LV) dimensions: indexed end-diastolic diameter (EDD) and indexed end-systolic diameter (ESD) during the follow-up period

Ребенок был госпитализирован через месяц для планового хирургического лечения. По данным ЭхоКГ: аневризма верхушки ЛЖ размером 25 × 15 мм, сообщающаяся с полостью ЛЖ через дефект стенки диаметром 11 мм, кардиомегалия. Глобальная сократимость ЛЖ резко снижена, а локальная нарушена за счет дискинеза верхушечных сегментов, ФВ ЛЖ 32% по Тейхольцу и 11% по Симпсону. Отмечено выраженное расширение левых полостей сердца – по Тейхольцу КДО 42 мл, иКДО 221 мл/м^2, по Симпсону КДО 37 мл, иКДО 194 мл/м^2. В перикарде определено незначительное количество свободной жидкости. По данным ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 150 ударов в мин, вертикальная электрическая ось сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение реполяризации миокарда желудочков, рубцовые изменения верхушечно-боковой стенки ЛЖ неизвестной давности. Перед вмешательством общее состояние тяжелое. Возраст пациента на момент выполнения вмешательства составил 5,5 мес., масса тела – 2,73 кг, площадь поверхности тела – 0,2 м^2. Принято решение о проведении хирургического вмешательства в объеме пластики ЛЖ с иссечением аневризмы.

Описание операции

Операция выполнена через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения. В области верхушки ЛЖ визуализирована гигантская аневризма белесоватого цвета с четкой демаркационной линией. Размер аневризмы 3 × 2,5 см. По границе аневризмы слепо заканчивались передняя межжелудочковая ветвь и первая диагональная ветвь левой коронарной артерии. Вскрыта верхушка аневризмы. Стенка аневризмы очень плотная, трудно поддающаяся разрезанию. При ревизии внутренней поверхности ЛЖ в полости аневризмы обнаружено множество некротизированных трабекул. Четко прослеживалась линия разграничения жизнеспособного миокарда и соединительной ткани. Папиллярные мышцы крепились на расстоянии не менее 1 см от линии демаркации и не были компрометированы. С учетом достаточного объема полости ЛЖ и отсутствия риска компрометировать подклапанные структуры митрального клапана принято решение о выполнении кисетной пластики ЛЖ по методу Жатане.

Выполнена частичная резекция рубцовой ткани с оставлением не менее 1 см с каждой стороны разреза. По внутренней поверхности на границе здорового миокарда и рубца наложен кисетный шов полипропиленовой нитью 4/0 на прокладках из аутоперикарда. Перед затягиванием кисета произведено измерение объема полости с помощью латексного шарика из перчатки, объем которого составил расчетные 15 мл. Кисетный шов затянут и завязан. Для обеспечения надежной линейной герметизации полости ЛЖ нитью полипропилен 5/0 с укрепляющими прокладками из политетрафторэтилена выполнен первый матрасный шов вдоль обоих краев, поверх которого этой же нитью наложен обвивной шов. Сердечная деятельность восстановилась самостоятельно в синусовом ритме. Время пережатия аорты составило 72 мин, время искусственного кровообращения – 116 мин. Операционная рана ушита (рис. 9).

По данным патологоанатомического исследования иссеченной стенки аневризмы поперечно-полосатая исчерченность отсутствовала, материал представлен фрагментами волокнистой соединительной ткани (рис. 10).

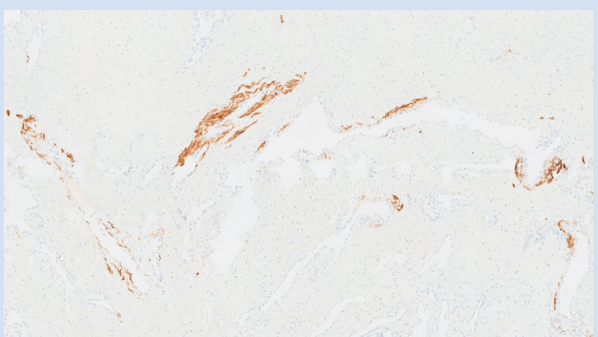


Рисунок 10. Иммуногистохимическое исследование на десмин. Поперечно-полосатая исчерченность отсутствует, реакция присутствует только в отдельных капиллярах. Материал представлен фрагментами волокнистой соединительной ткани

Figure 10. Immunohistochemical staining of desmin. There is no striated pattern, the reaction is present only in individual capillaries. The material is represented by fragments of fibrous connective tissue

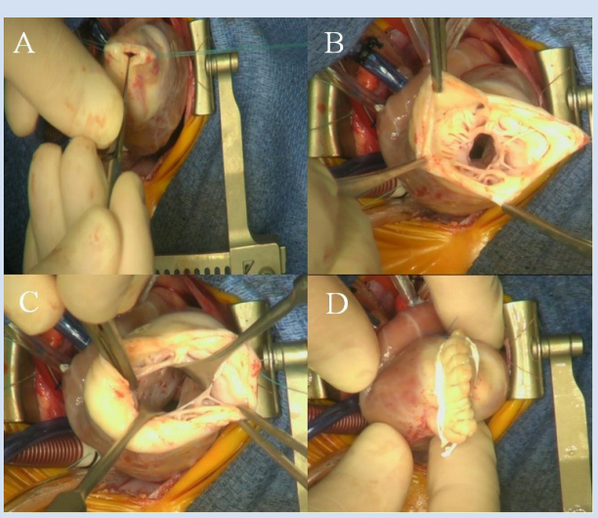


Рисунок 9. Вскрыта верхушка аневризмы (*A*). В полости аневризмы визуализируется много некротизированных трабекул (*B*, *C*). Выполнена частичная резекция рубцовой ткани, наложен кисетный шов на прокладках из аутоперикарда. Выполнен матрасный шов вдоль обоих краев ЛЖ, затем поверху был наложен обвивной шов (*D*)

Figure 9. The apex of the aneurysm is exposed (*A*). Many necrotic trabeculae are visualized in the aneurysmal cavity (*B*, *C*). After partial resection of the scar tissue, surgeons apply a purse-string suture with autologous pericardial patches. A mattress suture is made along both edges of the LV, then a continuous suture is applied on top (*D*)

По данным ЭхоКГ, через неделю после хирургической коррекции сохранялась сниженная глобальная и локальная сократимость ЛЖ (ФВ 20% по Тейхольцу), но отмечена положительная динамика в виде уменьшения иКДО ЛЖ до 110 мл/м^2 (КДО 21 мл). Дальнейший послеоперационный период осложнялся сопутствующей экстракардиальной патологией со стороны дыхательной и пищеварительной систем. Кардиотоническая поддержки препаратами (адреналин, допамин) требовалась в течение трех недель после оперативного вмешательства. Пролонгированная ИВЛ проводилась через трахеостому в связи с сопутствующей бронхолегочной дисплазией. После стабилизации состояния, отлучения от вспомогательной кардиотонической поддержки ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных, признаки сердечной недостаточности отсутствовали. Спустя 4,5 мес. после проведенной коррекции состояние ребенка оставалось тяжелым за счет экстракардиальной патологии.

По данным контрольной, перед выпиской ЭхоКГ (на 139-е послеоперационные сут) отмечены нормализация сократительной функции ЛЖ (ФВ 55%) и сокращение размеров ЛЖ (иКДО 93 мл/м^2 по Тейхольцу, КДО 28 мл). На рисунках с 6–8 отражена динамика основных показателей ЛЖ за период наблюдения (дооперационные данные, ранний послеоперационный период и отдаленный период – спустя 4,5 мес.).

Обсуждение

В данной статье представлен опыт лечения детей с аневризмой ЛЖ ятрогенного генеза. Естественное течение приобретенных аневризм у детей недостаточно изучено, а опыт лечения представлен единичными публикациями. Большинство левожелудочковых аневризм в детском возрасте протекает бессимптомно, а возникновение симптомов связано развитием таких осложнений, как застойная сердечная недостаточность, желудочковые аритмии или тромбоэмболии [11]. В описанных нами случаях прогрессирующее увеличение размеров аневризмы, приводящее к снижению систолической функции левого желудочка, явилось показанием к оперативной коррекции, что подтверждено другими авторами [3, 5, 11].

Основа хирургической коррекции аневризмы ЛЖ заключается в иссечении несокращающейся стенки желудочка, что позволяет минимизировать акинез и дискинез и способствует ремоделированию формы желудочка и восстановлению его функции. Винсент Дор описал методику с эндовентрикулярной циркулярной заплатой у взрослых и, несмотря на то что этот подход редко использовался у детей, он может обладать теми же преимуществами, что и у взрослых [4, 12]. Во втором клиническом случае был применен метод коррекции аневризм ЛЖ, известный как геометрическая реконструкция по Жатане. На наш взгляд, этот способ позволил лучше смоделировать расчетный объем ЛЖ у ребенка [13]. В обоих случаях послеоперационный период протекал без осложнений, при динамическом наблюдении отмечена нормализация сократимости ЛЖ, а индексированные объемы ЛЖ лишь незначительно превышали нормальные возрастные значения. Клинически признаки сердечной недостаточности отсутствовали.

Хирургическая коррекция аневризм ЛЖ у детей сопряжена с высокими интраоперационными рисками получения дисфункции митрального клапана, острой послеоперационной ЛЖ-недостаточности и развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, что также может потребовать использования экстракорпоральной мембранной оксигенации и длительной интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Однако восстановление анатомии и функции ЛЖ позволяет прогнозировать увеличение выживаемости и снижение коморбидности у таких пациентов в отдаленном периоде, что оправдывает вышеперечисленные риски. Полученные результаты, несмотря на длительность и тяжесть послеоперационного периода, могут быть обнадеживающими.

Заключение

Несмотря на высокие риски хирургической коррекции аневризм ЛЖ в педиатрической популяции и отсутствие унифицированных подходов к лечению данной патологии, проведение оперативного вмешательства у детей раннего возраста позволило значительно улучшить функцию системного желудочка и повлиять на дальнейший прогноз выживаемости пациентов. Тем не менее необходимы анализ отдаленных результатов и больший опыт лечения детей с аневризмами ЛЖ для стандартизации подходов.

Конфликт интересов

А.В. Бедин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Абрамян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Черепанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Алшибая заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.П. Мирошниченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Н. Шамрин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Курако заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Бедин Алексей Владимирович, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8489-6438

Абрамян Михаил Арамович, доктор медицинских наук заведующий отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; заместитель главного внештатного специалиста – сердечно-сосудистого хирурга, профессор кафедры педиатрии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4018-6287

Черепанова Алина Евгеньевна, врач-ординатор отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3354-1431

Алшибая Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделением хирургического лечения ишемической болезни сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8003-5523

Мирошниченко Владимир Петрович, врач – детский кардиолог отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4140-8777

Шамрин Юрий Николаевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2260-9533

Курако Мария Михайловна, кандидат медицинских наук врач функциональной диагностики отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1100-1506

Author Information Form

Bedin Alexey V., Cardiovascular surgeon at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8489-6438

Abramyan Mikhail A., PhD in Medical Sciences, MD, Head of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russian Federation; Chief Specialist in Pediatric Cardiovascular Surgery, Professor at the Department of Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4018-6287

Cherepanova Anna E., Resident Pediatric Cardiologist at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3354-1431

Alshibaya Mikhail M., PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Treatment of Coronary Artery Disease, Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8003-5523

Miroshnicheko Vladimir P., Pediatric Cardiologist at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4140-8777

Shamrin Yuriy N., Cardiovascular Surgeon at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2260-9533

Kurako Maria M., Echocardiography Specialist at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1100-1506

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

BAV – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ohlow MA. Congenital left ventricular aneurysms and diverticula: an entity in search of an identity. J Geriatr Cardiol. 2017;14(12):750-762. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.12.005.
2. Marijon E., Phalla O., Concordet S., Le Bidois J., Sidi D., Bonnet D. Diagnosis and outcome in congenital ventricular diverticulum and aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:433–437. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.046.
3. Halpern L., Garabedian C., Worrall N.K. Congenital Ventricular Diverticulum or Aneurysm: A Difficult Diagnosis to Make. Case Rep Cardiol. 2018;2018:5839432. doi: 10.1155/2018/5839432.
4. Brock M.A., Co-Vu J., Bleiweis M.S., Reyes K., Shih R.S. Left Ventricular Aneurysm Following Blunt-Force Trauma in a Child. CASE (Phila). 2018;3(1):39-42. doi: 10.1016/j.case.2018.08.002.
5. Jamshidi R., Hornberger L.K., Karl T.R. Left ventricular aneurysm in a child with severe combined immunodeficiency syndrome. Ann Thorac Surg. 2009;88(5):1678-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.094.
6. Long M.A., Hough J., DeVries W.J. True acquired left ventricular aneurysms in childhood. J Cardiovasc Surg (Torino) 2003; 44:741– 4.
7. Ohlow M.A., von Korn H., Lauer B. Characteristics and outcome of congenital left ventricular aneurysm and diverticulum: Analysis of 809 cases published since 1816. Int J Cardiol. 2015;185:34-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.050
8. Tsaruk, O., Ryzhyk, V., Ilnytska, K. Congenital Aneurysm/Diverticulum of the Left Ventricle in the Newborn. Galician Medical Journal. 2020;27 (4): E2020415
9. Lizano-Santamaria R., Cohen M., Atkins M., Collazo L. Left Ventricular Aneurysm in a Child After Recovering From Dilated Cardiomyopathy. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. 2020;11(4):515-517. doi: 10.1177/2150135120908208.
10. Ercan A., Senkaya I., Semizel E., Cil E. Left ventricular aneurysm in a 4-year-old boy. Tex Heart Inst J. 2005;32(4):614-5.
11. Pusca S.V., Kanter K.R., Fyfe D.A., Kim D.W., Vincent R.N. Left ventricular aneurysm in a five-week-old child. Echocardiography. 2006;23(4):329-31. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00160.x.
12. Dor V. Left ventricular aneurysms: the endoventricular circular patch plasty. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1997;9(2):123-30.
13. Cox JL. Surgical management of left ventricular aneurysms: a clarification of the similarities and differences between the Jatene and Dor techniques. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1997;9(2):131-8.

Для цитирования: *Бедин А.В., Абрамян М.А., Черепанова А.Е., Алшибая М.М., Мирошниченко В.П., Шамрин Ю.Н., Курако М.М. Хирургическая коррекция аневризмы левого желудочка у детей раннего возраста: серия клинических случаев. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 151-159. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-151-159*

To cite: *Bedin A.V., M.A. Abramyan, Cherepanova A.E., Alshibaya M.M., Miroshnichenko V.P., Shamrin Yu.N., Kurako M.M. Surgical reconstruction of left ventricular aneurysm in infants. Description of clinical cases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 151-159. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-151-159*

УДК 616.126.42-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-160-170

ONLINE

РАЗРАБОТКА КОНЦЕПТОВ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, Т.Н. Акентьева, К.С. Митрофанова, А.А. Аронов, М.П. Фокеева, О.Л. Барбараш, Е.А. Овчаренко

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

- Среднее напряжение цикла для разработанных концептов составило 413,6–528,0 МПа.
- Гидродинамические испытания успешны – эффективная площадь отверстия составила 3,41 ± 0,08 и 3,52 ± 0,07 см^2.
- Два концепта каркасов непригодны, третий требует геометрической оптимизации.

Цель	Разработка и анализ концептов опорных каркасов для транскатетерных аортальных клапанов на основе метода численного моделирования с целью оценки их механических характеристик, прочностных свойств и гидродинамической эффективности.
Материалы и методы	В исследовании использованы трехмерные модели опорных каркасов, созданные с применением программного обеспечения SolidWorks (Dassault Systèmes, Франция). Оценка механических характеристик проведена в среде Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция) с использованием метода конечных элементов. Исследование включало анализ напряженно-деформированного состояния, усталостной прочности и радиальных сил, возникающих в процессе кримпирования и имплантации протеза. Гидродинамические характеристики оценены с применением стенда Pulse Duplicator II (ViVitro Labs, Канада), моделирующего условия работы протеза в левом желудочке сердца.
Результаты	Два из трех исследованных концептов продемонстрировали превышение предела прочности материала по результатам анализа численного моделирования, что делает их непригодными для дальнейшего использования. Один из концептов показал более низкие уровни напряжений, однако некоторые зоны конструкции требуют дальнейшей доработки. Испытания на радиальную устойчивость выявили предсказуемый характер деформации материала, что подтверждает стабильность конструкции в физиологических условиях. Гидродинамические тесты показали соответствие работы клапана установленным стандартам, отсутствие критических зон турбулентности и допустимые уровни регургитации.
Заключение	Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшей оптимизации геометрии опорного каркаса разрабатываемого устройства для снижения локальных напряжений, а также совершенствования технологии финишной обработки поверхности для улучшения показателя шероховатости. Изготовленные прототипы протеза обладают удовлетворительными гидродинамическими характеристиками.

Ключевые слова Биологический протез клапана сердца • Численное моделирование • Гидродинамика • Биопротез

Поступила в редакцию: *24.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.05.2025;* ***принята к печати:*** *04.06.2025*

Для корреспонденции: *Кирилл Юрьевич Клышников, klyshnikovk@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Kirill Yu. Klyshnikov, klyshnikovk@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

DEVELOPMENT OF CONCEPTS FOR PRIMARY HEART VALVE REPLACEMENT

K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, T.N. Akentyeva, K.S. Mitrofanova, A.A. Aronov, M.P. Fokeeva, O.L. Barbarash, E.A. Ovcharenko

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Average cycle stress for the developed concepts was 413.6–528.0 MPa.
- Hydrodynamic tests were successful – effective orifice area was 3.41 ± 0.08 and 3.52 ± 0.07 cm^2.
- Two frame concepts were unsuitable, and the third requires geometric optimization.

Aim	Aim. To develop and analyze concepts of support frames for transcatheter aortic valves based on numerical modeling methods in order to evaluate their mechanical characteristics, strength properties and hydrodynamic efficiency.
Methods	Methods. The study used three-dimensional models of the support frames created using SolidWorks software (Dassault Systemes, France). The mechanical characteristics were assessed in the Abaqus/CAE environment (Dassault Systèmes, France) using the finite element method. The study included an analysis of the stress-strain state, fatigue strength, and radial forces arising during crimping and implantation of the prosthesis. The hydrodynamic characteristics were assessed using the Pulse Duplicator II stand (Vivitro Labs, Canada), which simulates the operating conditions of the prosthesis in the left ventricle of the heart.
Results	Results. Numerical modeling analysis showed that two of the three concepts studied demonstrated exceedance of the material strength limit, which makes them unsuitable for further use. One of the concepts demonstrated lower stress levels, but some areas of the design require further refinement. Radial stability tests revealed a predictable pattern of material deformation, which confirms the stability of the design under physiological conditions. Hydrodynamic tests showed compliance of the valve operation with established standards, the absence of critical turbulence zones and acceptable regurgitation levels.
Conclusion	Conclusion. The obtained results indicate the need for further optimization of the geometry of the supporting frame of the developed device to reduce local stresses, as well as improvement of the surface finishing technology to improve the roughness index. The manufactured prototypes of the prosthesis have satisfactory hydrodynamic characteristics.

Keywords	Keywords: Biological heart valve prosthesis • Numerical modeling • Hydrodynamics • Bioprosthesis

Received: *24.04.2025;* ***received in revised form:*** *19.05.2025;* ***accepted:*** *04.06.2025*

ORIGINAL STUDIES

Введение

Минимально инвазивное протезирование аортального клапана представляет собой передовую технологию интервенционной кардиологии, активно используемую для лечения приобретенных пороков клапанов сердца [1]. Этот метод, отличающийся отсутствием разрезов и малым травматизмом, значительно облегчает хирургическое вмешательство, ускоряет реабилитацию пациентов и снижает вероятность осложнений, характерных для «открытых» операций [2, 3]. За последние годы в России наблюдается стремительный рост числа транскатетерных вмешательств: с 2016 по 2021 г. их количество утроилось – с 511 до 1 487 ежегодных процедур [4]. Такое увеличение обусловлено не только совершенствованием существующих имплантатов, но и появлением новых моделей, обеспечивающих более высокую эффективность лечения. Однако существенная зависимость от иностранных производителей приводит к высокой стоимости и ограниченной доступности протезов. В текущей ситуации приоритетными задачами становятся разработка и внедрение российских транскатетерных протезов, соответствующих международным стандартам. Локализация производства позволит снизить финансовые издержки, расширить доступ пациентов к передовым методам лечения и повысить технологическую независимость медицинской отрасли [5].

В сфере разработки медицинских имплантатов, особенно относящихся к категории высоких рисков, численное моделирование является неотъемлемым инструментом, обеспечивающим всестороннюю оценку конструктивных решений еще на стадии проектирования, до перехода к созданию физических прототипов и клинических испытаний [6]. Современные вычислительные методы позволяют предсказывать эксплуатационные характеристики изделий, выявлять потенциально слабые места и оптимизировать параметры конструкции.

Одним из наиболее эффективных подходов к компьютерному анализу является метод конечных элементов, получивший широкое распространение как в инженерных, так и медицинских исследованиях [7]. Данный метод позволяет с высокой точностью моделировать механическое поведение имплантатов в биологических средах с учетом их сложной архитектуры, физико-механических свойств материалов и реальных условий эксплуатации [8–12]. Благодаря высокой предсказательной способности метод конечных элементов активно применяется при проектировании инновационных медицинских изделий, помогает снижать затраты на производство и минимизировать риски, связанные с отказами конструкций [13–15].

С учетом необходимости разработки российских транскатетерных протезов, а также эффективности численного моделирования при проектировании сложных имплантируемых конструкций данное исследование сосредоточено на компьютерном анализе опорного каркаса – ключевого элемента транскатетерного клапанного протеза. В рамках работы выполнена оценка напряженно-деформированного состояния трех концептов каркасных структур, каждая из которых была подвергнута детальному анализу поведения при воздействии основных нагрузок, характерных для этапов имплантации. В исследовании особое внимание уделено процессам изменения формы конструкции при раскрытии и кримпировании, а также выявлению зон критических напряжений, влияющих на долговечность и безопасность изделия.

Материалы и методы

Разработка концептов устройства

Разработку концептов устройства для первичного протезирования проводили в виде создания трехмерных компьютерных моделей в среде SolidWorks (Dassault Systèmes, Франция). Основой для геометрических характеристик концептов стали результаты проведенного анализа литературных данных о конструкциях малоинвазивных медицинских изделий для лечения болезней системы кровообращения и профилактики повторных сердечно-сосудистых событий. Благодаря такому анализу получены ключевые ограничения по высоте, диаметрам и жесткости аналогичных устройств, которые и стали основой для настоящей разработки.

Оценка усталостной прочности концептов

Ключевым инструментом для оценки состоятельности концептов стало численное моделирование усталостной прочности на основе диаграмм Гудмана, которое проводили в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция). Для моделирования механических характеристик опорных конструкций в численном анализе применена линейная материальная модель, основанная на параметрах кобальт-хромового сплава, заимствованных из научных источников (модуль упругости – 233 ГПа, предел прочности – 933 МПа) [16]. С учетом значимости пластической деформации в процессе фиксации рабочей геометрии каркаса в расчетах был заложен предел текучести, составивший 414 МПа [16]. Таким образом, модель описывает как начальную стадию упругого отклика материала под нагрузкой, так и последующее развитие необратимых пластических деформаций при превышении критического уровня напряжений.

В рамках исследования, ориентированного на оценку надежности и эффективности работы концептуальных опорных каркасов, в качестве основного количественного показателя использовано напряжение по Мизесу. Этот критерий прочности позволяет идентифицировать участки, подверженные наибольшим нагрузкам, а также прогнозировать возможные зоны структурных повреждений и направления их оптимизации. Критическим значением, свидетельствовавшим о риске разрушения элементов каркаса, был принят предел прочности материала 933 Мпа.

Изготовление прототипов

Исходя из результатов оценки циклической усталости выбирали только одну наиболее потенциальную геометрию опорного каркаса. После чего реализовывали ее в серии прототипов, изготовление которых осуществляли методом прецизионной лазерной резки кобальт-хромового сплава L605 (ASTM F 90). Выбор материала и технологии для прототипирования обусловлен результатами анализа литературных данных, посвященных потенциальным технологиям прототипирования и производства заявленных медицинских изделий. Опорный каркас является стентоподобной конструкцией, состоящей из четырех рядов ячеек, соединенных друг с другом в виде многоуровневого сетчатого цилиндра. В основании опорного каркаса расположены два ряда асимметричных ромбовидных ячеек. Балки данных ячеек имеют меньшую ширину по сравнению с другими элементами опорного каркаса – на 5–35% (0,475–0,325 мм), а также удлинены относительно других элементов на 10–50% (4,07–5,55 мм). Данная асимметрия позволяет сделать основание опорного каркаса менее жестким, то есть сформировать малые радиальные силы, которые, с одной стороны, зафиксируют протез в фиброзном кольце клапана аорты, с

другой стороны, не приведут к чрезмерному сдавливанию окружающих тканей, в том числе проводящей системы сердца.

Каркас клапана изготавливается из кобальт-хромового сплава марки L605, который представляет собой немагнитный кобальт-хром-никелевый сплав, отличающийся высокой прочностью, устойчивостью к окислению и коррозии, а также достаточной биосовместимостью, несмотря на присутствие никеля. Помимо устойчивости к коррозии и усталости, высокой биосовместимости баллонорасширяемый каркас должен обладать определенным набором механических характеристик, включая значительное удлинение, высокий предел прочности, низкий предел текучести, мелкую зернистость и оптимальный модуль упругости. Следует подчеркнуть, что требования к материалам каркасов зачастую взаимосвязаны, но в некоторых случаях могут противоречить друг другу. К примеру, материалы с высокой прочностью зачастую характеризуются высоким пределом текучести. Для каркасов важно обеспечить высокую прочность, чтобы гарантировать радиальную устойчивость, однако высокие значения предела текучести могут привести к нежелательной возвратной деформации при снижении давления в баллоне. Аналогично мелкозернистая структура способствует улучшению сопротивления усталости и облегчает полировку, однако сопровождается увеличением предела текучести, что снова приводит к чрезмерной возвратной деформации.

Оценка шероховатости

Целью испытаний является контроль параметров шероховатости поверхности каркаса. Для предотвращения тромбоза поверхность должна быть гладкой, свободной от инородных частиц и дефектов, а также иметь закругленные острые кромки. Такая поверхность способствует снижению вероятности активации и агрегации тромбоцитов, что является пусковым элементом в развитии тромбоза.

Требования к шероховатости поверхности клапана изложены в разделе 6.1.4 ГОСТ 26997-2003. Так, шероховатость поверхности, за исключением пористых, ворсистых или биологических материалов, должна соответствовать следующим параметрам: Ra не более 0,05 мкм и/или Rz не более 0,4 мкм. Проверка шероховатости осуществляется методом визуального сравнения с аттестованными образцами. Также разрешается использование оптических контрольно-измерительных приборов, профилометров или профилографов. Измерение параметров шероховатости поверхности каркаса осуществлено с использованием портативного профилометра TR110 производства компании TIME Group Inc. (Китай). При проведении измерений использованы следующие параметры профилометра: базовая длина – 2,5 мм, длина трассы − 4 мм.

Оценка радиальных сил

Целью испытания стала оценка способности баллонорасширяемого каркаса сохранять постоянную деформацию под воздействием равномерной радиальной нагрузки. Этот этап является ключевым для определения долговечности и надежности сердечного клапана, а также для проверки его способности сохранять форму и функциональные свойства в условиях, приближенных к физиологическим. Испытания проведены на универсальной испытательной машине серии 2.5Z (Zwick Roell, Германия) с тензодатчиком номинальной нагрузки 1 000 Н при скорости сжатия 100 мм/мин. Использован прототип устройства радиального сжатия, позволяющего менять диаметр от 41,64 до 4,86 мм. Для измерений применен электронный штангенциркуль ШЦЦ-1 (ООО НПП «ЧИЗ», Россия) с погрешностью 30 мкм. Верификация измерений проведена с использованием цилиндров диаметрами 6, 20, 29 мм и прутков из материалов PTFE (диаметр 15,45 мм) и PPTA (диаметр 10 мм). Образцы были размещены в устройства радиального сжатия в максимальном положении открытия (позиция траверсы 550 мм) и сжаты с одинаковой скоростью до нагрузки 50 Н. Калибровка выполнена на основе одноосного сжатия пружины длиной 30 мм на 3 мм и сжатия цилиндрического каркаса из никелида титана диаметром 23,5 мм до 17 мм (перемещение траверсы 30,126 мм). Прототип диаметром 29 мм подвергался сжатию до 6 мм, после чего его измеряли штангенциркулем до и после испытания. Остановка испытания происходила при достижении траверсой расстояния 120,502 мм.

Оценка гидродинамических показателей

Оценка функциональных характеристик протеза проведена на гидродинамической установке Pulse Duplicator 2 (ViVitro Labs, Канада), моделирующей работу левого сердца, включая желудочек и предсердие (рис. 1). Испытания выполнены в соответствии с ГОСТ 31618.1-2012 при физиологических параметрах: ударный объем – 70 мл, минутный объем – 5 л/мин, частота сокращений – 70 уд/мин, среднее обратное давление – 120 мм рт. ст. Физиологический раствор использован в качестве среды, испытания повторялись дважды для повышения точности результатов.

Для удержания протеза в просвете стенда спроектировали и прототипировали с использованием технологии 3D-печати цилиндрический держатель, куда помещали исследуемый протез. При этом держатель не вызывал деформации каркаса, но обеспечивал надежное удержание. В ходе эксперимента измеряли средний транспротезный градиент, эффективную площадь отверстия, запирающий объем и объем регургитации. Все показатели фиксировали в течение 10 сердечных циклов в установившемся режиме для каждого протеза. Также проводили видеозапись работы протеза с использованием видео-

камеры с высокой скоростью съемки FastVideo-250 (ООО «НПО АСТЕК», Россия).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 (ООО «СтатСофт», Россия). Описательная статистика представлена как среднее и стандартное отклонение.

Результаты

Разработка концептов устройства

Проведено моделирование трех вариантов трехмерных опорных каркасов стентоподобного типа, созданных на основе анализа конструктивных решений, применяемых в создании баллонорасширяемых протезов клапанов сердца и представленных в научных источниках. Эти конструкции включают совокупность замкнутых элементов, формирующих две рабочие зоны: участок крепления в области фиброзного кольца аортального клапана и сегмент, отвечающий за поддержку створок протеза. Различия в строении обусловлены спецификой выполняемых функций (рис. 2). Верхний отдел каркаса, содержащий элементы комиссуральной фиксации створок, представлен удлиненными сегментами с повторяющимися отверстиями, обеспечивающими закрепление биоматериала. В противоположность ему нижняя часть конструкции обладает более плотной архитектурой с уменьшенными по размеру ячейками, что способствует увеличению радиального усилия и расширению контактной зоны с прилегающими тканями.

Рисунок 1. Гидродинамический стенд Pulse Duplicator II (ViVitro Labs, Канада)
Figure 1. Pulse Duplicator II hydrodynamic stand (ViVitro Labs, Canada)

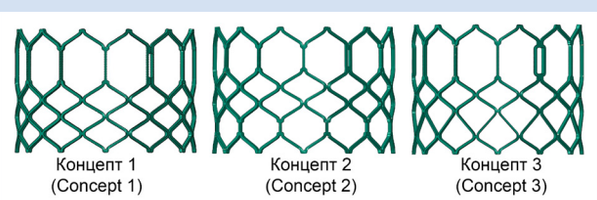


Рисунок 2. Цифровые трехмерные концепты опорных структур протезного каркаса, предназначенные для численного моделирования. Представленные модели визуализированы в различных ракурсах, что отражает их конфигурацию в окончательном, функциональном состоянии
Figure 2. Digital three-dimensional concepts of frame`s support structures intended for numerical modeling. The presented models are visualized from various angles, reflecting their configuration in the final, functional state

Оценка усталостной прочности

Продемонстрированы удовлетворительные результаты тестирования концептов с позиции усталостной прочности: все узлы не достигли пороговых (критических) значений. Среднее напряжение цикла составило 413,6–528,0 МПа, переменная компонента до 21 МПа (рис. 3).

Изготовление прототипов

Всего было изготовлено 10 опорных каркасов протеза максимального типоразмера – как наиболее критического с конструкторской точки зрения.

На основании данных элементов изготовлена серия прототипов протеза (рис. 4). Конструктивно протез представляет собой опорный стентоподобный каркас, к которому пришит биологический створчатый аппарат. Приточная зона опорного каркаса внутри и снаружи покрыта специальной обшивкой.

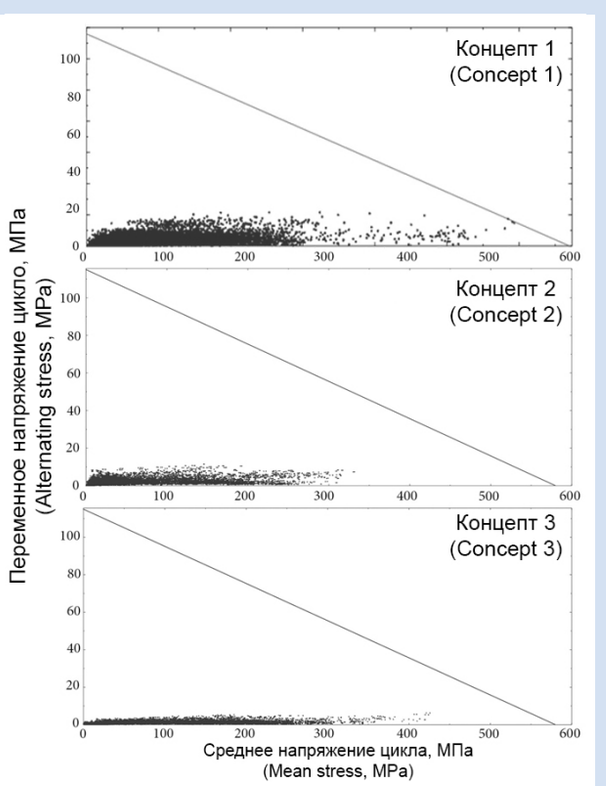


Рисунок 3. Диаграммы Гудмана для трех концептов устройства для первичного протезирования, полученные по результатам численного моделирования
Figure 3. Goodman diagrams for three concepts of the device for primary replacement obtained with numerical simulations

Оценка шероховатости

Результаты исследования шероховатости поверхностей каркаса приведены в табл. 1. Шероховатость поверхности каркаса – *Ra* 0,85 мкм. Как упомянуто выше, параметры шероховатости поверхности клапанов, кроме поверхностей из пористых, ворсистых или материалов биологического происхождения, должны соответствовать следующим требованиям: *Ra* – не более 0,05 мкм.

Превышающие значения шероховатости поверхности каркаса могут способствовать адгезии клеток крови и белков, что, в свою очередь, повышает риск тромбообразования. Это является критическим недостатком изделий, помещаемых в кровоток.

Для достижения показателей, представленных в стандарте, необходимо оптимизировать технологический процесс обработки каркаса на финишных этапах – электрополировке поверхностей каркаса. Возможны корректировка режима обработки методом электрополирования или внедрение новых финишных технологических методов обработки.

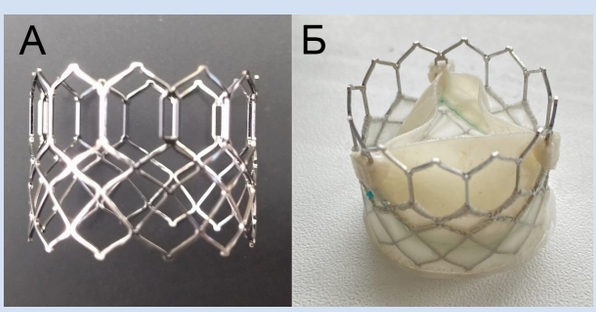


Рисунок 4. Прототипы опорного каркаса, изготовленного методом лазерного раскроя, из сплава кобальта-хрома (*A*); опорного каркаса типоразмера 29 мм (*B*)
Figure 4. Frame prototypes: *A* – support frame made by laser cutting from cobalt-chromium alloy; *B* – support frame of 29 mm size

Оценка радиальных сил

Результаты проведенных испытаний показаны в табл. 2.

Показана воспроизводимость получаемых пиковых претерпеваемых сил на примере калибровки пружиной со средним значением 49,376 Н и средним относительным удлинением 4,574%. Отмечено, что для сжатия прототипа необходимо в среднем оказать воздействие в размере 68,12 Н для радиального сжатия на 20 мм, а затем прикладываемая сила линейно растет до 77,97 Н. Такой линейный характер изменений свидетельствует о последовательной и предсказуемой деформации материала, что позволяет предполагать, стабильное поведение материала и в физиологических условиях. Полученные данные позволяют заключить, что конструкция протеза прочная и устойчивая к начальным деформациям.

Оценка гидродинамических показателей

Продемонстрированы удовлетворительные гидродинамические характеристики исследуемого протеза (табл. 3).

Качественно показано симметричное полное

Таблица 1. Результаты измерения шероховатости поверхности каркаса
Table 1. Results of frame surface roughness measurement

Область измерения / Sample zone	Среднее значение *Ra*, мкм / Average roughness *Ra*, μm
Дистальная часть каркаса / Distal part of the frame	0,7
Середина каркаса / Middle of the frame	0,8
Проксимальная часть каркаса / Proximal part of the frame	1,2

Таблица 2. Результаты испытаний на устойчивость к разрушению при радиальной нагрузке
Table 2. Results of tests for resistance to destruction under radial load

Наименование образца / Sample	Усилие, Fмакс, Н / Forcemax, N	Относительное изменение размера / Deformation, %	dL при Fмакс, мм / Max deformation, mm
Пружина калибр-1 / Spring gauge-1	49,304	4,585	14,889
Пружина калибр-2 / Spring gauge-2	49,693	4,585	14,889
Пружина калибр-3 / Spring gauge-3	49,130	4,549	14,773
Каркас калибр / Frame gauge	38,181	7,926	28,523
Прототип / Prototype	77,972	37,066	120,356

Таблица 3. Основные гидродинамические характеристики протеза
Table 3. Main hydrodynamic characteristics of the prosthesis

№ повтора / Sample	Функция запирающего элемента / Locking element function	Падения давления на ПКС, мм рт. ст. / Pressure drop, mmHg	Объем регургитации, мл / Regurgitation volume, mL	Площадь эффективного отверстия, см² / Effective orifice area, cm²
1	Удовлетворительная / Satisfactory	1,6 ± 0,08	1,9 ± 0,35	3,41 ± 0,08
2	Удовлетворительная / Satisfactory	2,0 ± 0,09	3,0 ± 0,36	3,52 ± 0,07

закрытие и открытие створок – без формирования скручивания в области коаптации и касания материала опорного каркаса (рис. 5). Стоит отметить, что параметры работы клапана соответствуют требованиям ГОСТ 31618.1-2012.

В реальных условиях функционирования протеза окружение устройства (мягкие ткани корня аорты) позволят более плотно облегать приточную зону протеза, что, безусловно, позволит исключить парапротезную регургитацию.

Обсуждение

Концептуализация и численное моделирование

Численное моделирование прочно утвердилось как эффективный инструмент в процессе разработки медицинских изделий. Оно обеспечивает оперативную и достоверную оценку ранних концептов, выявление неудачных конструкций и возможность оптимизации их геометрии. Современные вычислительные мощности позволяют проводить точные расчеты сложных процессов, в том числе стадий трансформации компонентов и изделия в целом на ключевых этапах его функционирования [6]. Такой подход обладает рядом существенных преимуществ перед экспериментальными методами, поскольку позволяет проводить детальный анализ распределения напряжений и оценивать их соответствие критическим порогам [8–12].

В данном исследовании реализован комплексный количественный анализ, направленный на прогнозирование областей повышенного риска и оценку эксплуатационной надежности ключевого элемента медицинского устройства – опорного каркаса транскатетерного аортального клапана. Благодаря применению данной методики на ранних стадиях проектирования можно выявлять конструктивные недостатки, вносить корректировки в геометрию изделия и исключать неэффективные варианты еще до этапа физического тестирования. Такой подход значительно повышает точность инженерных расчетов и минимизирует вероятность ошибок при создании опытных образцов [17, 18].

На основании проведенного анализа два из трех предложенных вариантов опорных каркасов продемонстрировали превышение порога прочности и, следовательно, не могут быть рекомендованы для дальнейшей разработки. Такой подход позволяет значительно ускорить процесс выбраковки неэффективных решений по сравнению с традиционной стратегией «прототипирование – тестирование – оптимизация». Это, в свою очередь, сокращает временные и финансовые затраты на разработку, повышая вероятность успешного внедрения изделия в клиническую практику.

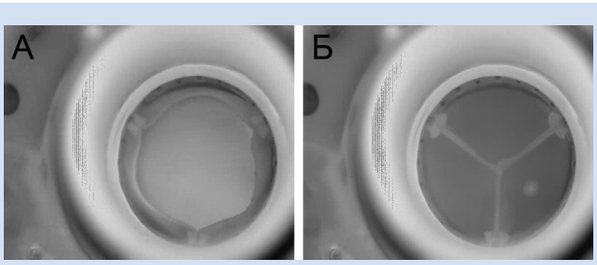


Рисунок 5. Кадры видеозаписи замедленного функционирования протеза в открытом (*A*) и закрытом (*B*) состоянии
Figure 5. Frames from a video recording of the slow-motion operation of the prosthesis: *A* – the prosthesis in the open state; *B* – the prosthesis in the closed state

Численное моделирование активно используется исследовательскими группами по всему миру при разработке схожих медицинских устройств, в частности баллонорасширяемых транскатетерных клапанов аорты. Так, в одном из исследований (2016) [19] был проведен анализ напряженно-деформированного состояния транскатетерного протеза Sapien (Edwards Lifesciences, США). Несмотря на то полученные авторами максимальные значения напряжений по Мизесу оказались ниже (668 МПа) в сравнении с нашими данными, общее распределение и характер деформации каркаса соответствуют результатам настоящего исследования. Выявленные различия могут быть обусловлены применением иной модели материала, в частности нержавеющей стали [20], а также вариативностью параметров численного моделирования, включая степень точности расчетов, что могло оказать умеренное влияние на количественные результаты.

Анализ полученных данных позволяет заключить, что концепты № 1 и 2 не представляют интереса для дальнейшего проектирования, поскольку продемонстрировали критическое превышение прочностных характеристик материала. Возможность существенного снижения напряжений за счет геометрической корректировки конструкции представляется маловероятной. В отличие от них концепт № 3 показал более стабильные характеристики, однако напряженные состояния также приближаются к допустимому пределу. Обнаруженные зоны повышенной нагрузки, зафиксированные при анализе распределения напряжений, указывают на необходимость внесения изменений в конфигурацию каркаса. Только после оптимизации геометрии возможно переходить к изготовлению опытных образцов и их последующему тестированию в реальных условиях.

Оценка шероховатости

Стоит отметить, что среднее арифметическое отклонение профиля (Ra) для различных зон каркаса варьировало от 0,7 до 1,2 мкм, что превышает допустимые значения, установленные ГОСТ 26997-2003 (не более 0,05 мкм). Повышенные показатели шероховатости могут способствовать усиленной адгезии белков плазмы и тромбоцитов, что увеличивает риск тромбообразования. Для достижения

необходимых параметров гладкости поверхности рекомендуется внедрение дополнительных этапов обработки, включая электрополировку и механическую шлифовку. Эти меры позволят минимизировать риск тромбогенности и улучшить биосовместимость конструкции.

Оценка радиальных сил

Для полного сжатия каркаса прототипа диаметром 29 мм до 6 мм требовалось приложить силу 77,97 Н. При этом линейный характер деформации свидетельствует о прогнозируемости механического поведения конструкции и ее способности выдерживать нагрузки, возникающие при имплантации. Испытания подтвердили, что каркас сохраняет свою структуру и не демонстрирует признаков разрушения при типичных физиологических нагрузках, что свидетельствует о его достаточной механической надежности.

Оценка гидродинамических показателей

Транспротезный градиент давления составил 1,6–2,0 мм рт. ст., объем регургитации – 1,9–3,0 мл, площадь эффективного отверстия – 3,41–3,52 см². Полученные значения соответствуют требованиям ГОСТ 31618.1-2012 и подтверждают удовлетворительную работу клапанного аппарата. Дополнительно была проведена видеозапись функционирования протеза в условиях моделируемого сердечного цикла. Анализ видеозаписей подтвердил симметричное открытие и закрытие створок, отсутствие скручивания и контакта материала створок с опорным каркасом. В реальных физиологических условиях ожидается дополнительное улучшение прилегания протеза к аортальному кольцу, что должно минимизировать риск парапротезной регургитации.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило эффективность численного моделирования как инструмента оценки и оптимизации конструкции транскатетерных аортальных клапанных протезов. Анализ напряженно-деформированного состояния показал превышение предела прочности у двух из трех разработанных концептов опорных каркасов, что исключает возможность их дальнейшего использования. При этом третий концепт продемонстрировал более стабильные механические характеристики, однако в его конструкции были обнаружены зоны локального повышения напряжений, требующие доработки.

Испытания на радиальную устойчивость подтвердили предсказуемый характер деформации каркаса и его способность сохранять форму при приложении физиологических нагрузок. По результатам гидродинамических исследований установлены соответствие функционирования протеза стандартам, отсутствие значительных зон турбулентности и допустимые уровни транспротезного градиента давления.

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшей оптимизации геометрии опорного каркаса для снижения локальных напряжений, а также совершенствования технологии финишной обработки поверхности для минимизации рисков тромбообразования. Дальнейшие исследования будут направлены на изготовление усовершенствованных прототипов и проведение их экспериментальных испытаний в условиях, приближенных к клиническим.

Конфликт интересов

К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Костюнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Акентьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.С. Митрофанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Аронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.П. Фокеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Клышников Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального

Author Information Form

Klyshnikov Kirill Yu., PhD in Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3211-1250

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-2404-2873

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-4890-0393

Костюнин Александр Евгеньевич, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-6099-0315

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

Митрофанова Кристина Сергеевна, инженер-исследователь лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-5669-8696

Аронов Александр Александрович, инженер-исследователь лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Фокеева Марина Павловна, 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 0009-0008-7392-2344

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

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

“Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3211-1250

Onishchenko Pavel S., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0003-2404-2873

Glushkova Tatyana V., PhD in Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0003-4890-0393

Kostyunin Alexander E., PhD in Biological Sciences, 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 0000-0001-6099-0315

Akentyeva Tatyana N., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0002-0033-9376

Mitrofanova Kristina S., Research Engineer 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 0000-0001-5669-8696

Aronov Aleksandr A., Research Engineer 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

Fokeeva Marina P., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0009-0008-7392-2344

Barbarash Olga L., PhD in Medical Sciences, 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

Ovcharenko Evgeny A., PhD in Technical Sciences, 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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salaun E., Pibarot P., Rodés-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Procedure and Outcomes. Cardiol Clin. 2020;38(1):115-128. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.007.

2. Мкртычев Д.С., Комлев А.Е., Колегаев А.С., Имаев Т.Э. Транскатетерное протезирование при бикуспидальном строении аортального клапана (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024; 39(2): 28-35. doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-2-28-35.

3. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Колесников А.Ю., Ганюков И.В. Транскатетерная имплантация аортального клапана: от идеи до внедрения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024; 13(1): 152-164. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164.

4. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2021 год. Эндоваскулярная хирургия. 2022; 9: 1–254. doi:10.24183/2409-4080-2022-9S

5. Попова И.Н., Сергеева Т.Л. Импортозамещение в современной россии: проблемы и перспективы. Beneficium. 2022; 2(43): 73–84. doi:10.34680/BENEFICIUM.2022.2(43).73-84.

6. Prendergast P.J., Lally C., Lennon A.B. Finite element modelling of medical devices. Medical Engineering & Physics. 2009; 31(4): 419. doi:10.1016/j.medengphy.2009.03.002

7. Смирнов А.А., Овсепьян А.Л., Квиндт П.А., Палеев Ф.Н., Борисова Е.В., Яковлев Е.В. Конечно-элементный анализ при моделировании структур сердца и аорты. Альманах клинической медицины. Альманах клинической медицины. 2021; 49(6): 375–384. doi:10.18786/2072-0505-2021-49-043.

8. Schultz C., Rodriguez-Olivares R., Bosmans J., Lefèvre T., De Santis G., Bruining N., Collas V., Dezutter T., et al. Patient-specific image-based computer simulation for the prediction of valve morphology and calcium displacement after TAVI with the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN valve. EuroIntervention. EuroIntervention; 2016; 11(9): 1044–1052. doi:10.4244/EIJV11I9A212

9. Rocatello G., El Faquir N., De Santis G., Iannaccone F., Bosmans J., De Backer O., Sondergaard L., Segers P., De Beule M., De Jaegere P., Mortier P. Patient-Specific Computer Simulation to Elucidate the Role of Contact Pressure in the Development of New Conduction Abnormalities After Catheter-Based Implantation of a Self-Expanding Aortic Valve. Circulation. Cardiovascular interventions. Circ Cardiovasc Interv; 2018; 11(2). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005344

10. Gunning P.S., Vaughan T.J., McNamara L.M. Simulation of self expanding transcatheter aortic valve in a realistic aortic root: implications of deployment geometry on leaflet deformation. Annals of biomedical engineering. United States; 2014; 42(9): 1989–2001. doi:10.1007/s10439-014-1051-3

11. Russ C., Hopf R., Hirsch S., Sundermann S., Falk V., Szekely G., Gessat M. Simulation of transcatheter aortic valve implantation under consideration of leaflet calcification. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. 2013; : 711–714. doi:10.1109/EMBC.2013.6609599

12. Bailey J., Curzen N., Bressloff N.W. Assessing the impact of including leaflets in the simulation of TAVI deployment into a patient-specific aortic root. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. England; 2016; 19(7): 733–744. doi:10.1080/10255842.2015.1058928

13. Marrey R., Baillargeon B., Dreher M.L., Weaver J.D., Nagaraja S., Rebelo N., Gong X.-Y. Validating Fatigue Safety Factor Calculation Methods for Cardiovascular Stents. Journal of biomechanical engineering. 2018; 140(6). doi:10.1115/1.4039173

14. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Medical Engineering and Physics. 2013; doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

15. Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Барбараш Л.С. Физико-механические характеристики биоматериалов-лоскутов для задач численного моделирования. Журнал технической физики. 2022; 9(12): 1959–1966. doi:0.21883/JTF.2022.12.53763.174-22.

16. Nappi F., Mazzocchi L., Spadaccio C., Attias D., Timofeva I., Macron L., Iervolino A., Morganti S., Auricchio F. CoreValve vs. Sapien 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Finite Element Analysis Study. Bioengineering. 2021; 8(5): 52. doi:10.3390/bioengineering8050052

17. Cicciù M. Bioengineering Methods of Analysis and Medical Devices: A Current Trends and State of the Art. Materials. 2020; 13(3): 797. doi:10.3390/ma13030797

18. Driscoll M. The Impact of the Finite Element Method on Medical Device Design. Journal of Medical and Biological Engineering. 2019; 39(2): 171–172. doi:10.1007/s40846-018-0428-4

19. Sturla F., Ronzoni M., Vitali M., Dimasi A., Vismara R., Preston-Maher G., Burriesci G., Votta E., Redaelli A. Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study. Journal of Biomechanics. 2016; 49(12): 2520–2530. doi:10.1016/j.jbiomech.2016.03.036

20. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Medical Engineering & Physics. 2013; 35(1): 125–130. doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

REFERENCES

1. Salaun E., Pibarot P., Rodés-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Procedure and Outcomes. Cardiol Clin. 2020;38(1):115-128. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.007.

2. Mkrtychev D.S., Komlev A.E., Kolegaev A.S., Imaev T.E. Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve (literature review). Sib J Clin Exp Med. 2024;39(2):28–35. doi:10.29001/2073-8552-2024-39-2-28-35 (In Russian)

3. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Kolesnikov A.Yu., Ganyukov I.V. Transcatheter aortic valve replacement: from idea to implementation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1):152-164. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164 (In Russian)

4. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnostics and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation - 2021. Endovascular surgery. 2022; 9: 1–254. doi:10.24183/2409-4080-2022-9S. (In Russian)

5. Popova I.N., Sergeeva T.L. Import substitution in modern Russia: problems and prospects. Beneficium. 2022; 2(43): 73–84. doi:10.34680/BENEFICIUM.2022.2(43).73-84. (In Russian)

6. Prendergast P.J., Lally C., Lennon A.B. Finite element modelling of medical devices. Medical Engineering & Physics. 2009; 31(4): 419. doi:10.1016/j.medengphy.2009.03.002

7. Smirnov A.A., Ovsepyan A.L., Kvindt P.A., Paleev F.N., Borisova E. V., Yakovlev E. V. Finite element analysis in the modeling of the heart and aorta structures. Alm Clin Med. 2021; 49(6): 375–384. doi:10.18786/2072-0505-2021-49-043. (In Russian)

8. Schultz C., Rodriguez-Olivares R., Bosmans J., Lefèvre T., De Santis G., Bruining N., Collas V., Dezutter T., et al. Patient-specific image-based computer simulation for the prediction of valve morphology and calcium displacement after TAVI with the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN valve. EuroIntervention. EuroIntervention; 2016; 11(9): 1044–1052. doi:10.4244/EIJV11I9A212

9. Rocatello G., El Faquir N., De Santis G., Iannaccone F., Bosmans J., De Backer O., Sondergaard L., Segers P., De Beule M., De Jaegere P., Mortier P. Patient-Specific Computer Simulation to Elucidate the Role of Contact Pressure in the Development of New Conduction Abnormalities After Catheter-Based Implantation of a Self-Expanding Aortic Valve. Circulation. Cardiovascular interventions. Circ Cardiovasc Interv; 2018; 11(2). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005344

10. Gunning P.S., Vaughan T.J., McNamara L.M. Simulation of self expanding transcatheter aortic valve in a realistic aortic root: implications of deployment geometry on leaflet deformation. Annals of biomedical engineering. United States; 2014; 42(9): 1989–2001. doi:10.1007/s10439-014-1051-3

11. Russ C., Hopf R., Hirsch S., Sundermann S., Falk V., Szekely G., Gessat M. Simulation of transcatheter aortic valve implantation under consideration of leaflet calcification. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. 2013; : 711–714. doi:10.1109/EMBC.2013.6609599

12. Bailey J., Curzen N., Bressloff N.W. Assessing the impact of including leaflets in the simulation of TAVI deployment into a patient-specific aortic root. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. England; 2016; 19(7): 733–744. doi:10.1080/10255842.2015.1058928

13. Marrey R., Baillargeon B., Dreher M.L., Weaver J.D., Nagaraja S., Rebelo N., Gong X.-Y. Validating Fatigue Safety Factor Calculation Methods for Cardiovascular Stents. Journal of biomechanical engineering. 2018; 140(6). doi:10.1115/1.4039173

14. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Medical Engineering and Physics. 2013; doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

15. Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Barbarash L.S. Physicomechanical characteristics of biomaterial patches for numerical modeling problems. Journal of Technical Physics. 2022; 92(12): 1959. doi:10.21883/JTF.2022.12.53763.174-22. (In Russian)

16. Nappi F., Mazzocchi L., Spadaccio C., Attias D., Timofeva I., Macron L., Iervolino A., Morganti S., Auricchio F. CoreValve vs. Sapien 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Finite Element Analysis Study. Bioengineering. 2021; 8(5): 52. doi:10.3390/bioengineering8050052

17. Cicciù M. Bioengineering Methods of Analysis and Medical Devices: A Current Trends and State of the Art. Materials. 2020; 13(3): 797. doi:10.3390/ma13030797

18. Driscoll M. The Impact of the Finite Element Method on Medical Device Design. Journal of Medical and Biological Engineering. 2019; 39(2): 171–172. doi:10.1007/s40846-018-0428-4

19. Sturla F., Ronzoni M., Vitali M., Dimasi A., Vismara R., Preston-Maher G., Burriesci G., Votta E., Redaelli A. Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study. Journal of Biomechanics. 2016; 49(12): 2520–2530. doi:10.1016/j.jbiomech.2016.03.036

20. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Medical Engineering & Physics. 2013; 35(1): 125–130. doi:10.1016/j.medengphy.2012.04.009

Для цитирования: *Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Акентьева Т.Н., Митрофанова К.С., Аронов А.А., Фокеева М.П., Барбараш О.Л., Овчаренко Е.А. Разработка концептов устройства для первичного протезирования клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 160-170. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-160-170*

To cite: *Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Akentyeva T.N., Mitrofanova K.S., Aronov A.A., Fokeeva M.P., Barbarash O.L., Ovcharenko E.A. Development of concepts for primary heart valve replacement. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 160-170. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-160-170*

УДК 616.12
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-171-181

ONLINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПОСРЕДСТВОМ ПРАВОСТОРОННЕЙ МИНИТОРАКОТОМИИ И J-СТЕРНОТОМИИ: ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИЯ

И.В. Двадцатов, А.А. Акимов, Р.С. Тарасов, Т.Б. Печерина

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

• В рамках одного центра проведено сопоставление двух хирургических доступов с использованием метода псевдорандомизации, что позволило выявить преимущества миниторакотомии при сохранении аналогичного уровня клинической безопасности.

Цель	Сравнительный анализ непосредственных результатов протезирования аортального клапана посредством правосторонней передней миниторакотомии и J-стернотомию в рамках одного центра.
Материалы и методы	В период с января 2024 г. по апрель 2025 г. выполнено 47 минимально инвазивных протезирований аортального клапана: 17 пациентам проведена передняя правосторонняя миниторакотомия, 30 – J-стернотомия. Средний возраст в группе правосторонней миниторакотомии составил 63 [45; 68] года, в группе J-стернотомии – 67 [62; 70] лет (p = 0,040). После сопоставления балла предрасположенности определены 17 пар пациентов, одинаковых по исходным характеристикам.
Результаты	В группе правосторонней миниторакотомии продолжительность искусственного кровообращения составила 124 [98; 146] мин, окклюзии аорты – 89,06 ± 23,85 мин, в группе J-стернотомии данные показатели были ниже, составив 101 [90; 115] и 73,20 ± 18,86 мин соответственно (p = 0,008). В обеих группах чаще отдавалось предпочтение биологическим протезам, но при J-стернотомии данные протезы имплантированы в большинстве (80%) случаев. Медиана интраоперационной кровопотери в группе правосторонней миниторакотомии составила 300 мл, что значительно ниже, чем в группе J-стернотомии – 500 мл (p < 0,001). Геморрагические потери в первые 24 ч. после операции также были ниже в группе миниторакотомии – 150 [100; 200] мл против 302 [205; 375] мл в группе J-стернотомии (p < 0,001). Небольшой объем интра- и послеоперационной кровопотери привел к более низкой частоте потребности в переливании гемотрансфузионных сред в группе миниторакотомии – 11,8 против 43,3% в группе J-стернотомии (p = 0,049). По таким параметрам, как длительность искусственной вентиляции легких, время, проведенное в палате интенсивной терапии, и потребность в инотропной поддержке статистически значимых различий между группами не выявлено. Различий в частоте регистрации нежелательных событий между группами также не установлено.
Заключение	Несмотря на техническую сложность, передняя правосторонняя миниторакотомия является безопасным и эффективным доступом при коррекции патологий аортального клапана, способствующим снижению кровопотери, потребности в гемотрансфузиях и более быстрой реабилитации пациента.

Ключевые слова Ключевые слова: Протезирование аортального клапана • Миниинвазивная хирургия • Торакотомия • J-стернотомия

Поступила в редакцию: *11.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *20.10.2025;* ***принята к печати:*** *25.11.2025*

Для корреспонденции: *Иван Викторович Двадцатов, dvadtsatov@inbox.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Ivan V. Dvadsatov, dvadtsatov@inbox.ru, address: 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE IMMEDIATE OUTCOMES OF AORTIC VALVE REPLACEMENT VIA RIGHT ANTERIOR MINI-THORACOTOMY AND J-STERNOTOMY: PROPENSITY SCORE MATCHING

I.V. Dvadtsatov, A.A. Akimov, R.S. Tarasov, T.B. Pecherina

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases," 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• A single-center study of two surgical approaches using a pseudo-randomization method revealed the advantages of mini-thoracotomy while maintaining a high level of clinical safety.

Aim	To conduct a comparative analysis of the immediate outcomes of aortic valve replacement (AVR) performed via right anterior mini-thoracotomy (RAMT) and J-sternotomy (JC) within a single center.
Methods	From January 2024 to April 2025, a total of 47 AVR procedures were performed using minimally invasive approaches. Of these, 17 patients underwent RAMT and 30 underwent JC. The mean age in the RAMT group was 63 [45; 68] years, compared with 67 [62; 70] years in the JC group ($p = 0.040$). After propensity score matching, 17 matched pairs of patients with similar baseline characteristics were identified.
Results	Cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamp times in the RAMT group were 124 [98; 146] min and 89.06 ± 23.85 min, respectively, compared with shorter durations in the JC group: 101 [90; 115] min and 73.20 ± 18.86 min ($p = 0.008$). In both groups, biological prostheses were more frequently used, with a predominance in the JC group (80%). The median intraoperative blood loss in the RAMT group was 300 mL, significantly lower than 500 mL in the JC group ($p < 0.001$). Postoperative blood loss within the first 24 hours was also lower in the RAMT group: 150 [100; 200] mL versus 302 [205; 375] mL in the JC group ($p < 0.001$). The smaller intra- and postoperative blood loss corresponded with a lower need for blood transfusions in the RAMT group: 11.8% versus 43.3% in the JC group ($p = 0.049$). No statistically significant differences were found between the groups in terms of duration of mechanical ventilation, intensive care unit stay, or inotropic support. Similarly, no differences were observed in the incidence of adverse events.
Conclusion	Despite its technical complexity, RAMT is an effective and safe approach for aortic valve replacement, combining several positive effects such as reduced blood loss, decreased transfusion requirements, and faster patient recovery.

Keywords	Keywords: Aortic valve replacement • Minimally invasive surgery • Thoracotomy • J-sternotomy

Received: *11.09.2025;* ***received in revised form:*** *20.10.2025;* ***accepted:*** *25.11.2025*

Список сокращений

ППМТ – правосторонняя передняя миниторакотомия

ТИАК – транскатетерной имплантации аортального клапана

Введение

Хирургическая замена аортального клапана остается методикой первого выбора при таких патологиях, как стеноз или недостаточность у пациентов низкого хирургического риска, в то время как долгосрочная эффективность транскатетерной имплантации аортального клапана в этой группе больных еще не установлена [1, 2]. Количество больных, соответствующих критериям проведения транскатетерной имплантации аортального клапана, которая ранее ограничивалась пожилыми пациентами с сопутствующими заболеваниями, постепенно увеличивается [3, 4]. Эта тенденция отражает предпочтение пациентами менее инвазивных методов хирургического лечения, ассоциированных с менее продолжительным сроком реабилитации. В настоящее время хирургическая замена аортального клапана из срединной стернотомии

уступает место минимально инвазивным подходам. Минимально инвазивное протезирование аортального клапана включает две основные стратегии: частичную верхнюю стернотомию (J-стернотомия) и правостороннюю переднюю миниторакотомию [5]. Оба миниинвазивных подхода оказывают положительное влияние, включающие снижение интра- и послеоперационной кровопотери, потребности в переливании гемотрансфузионных сред, времени искусственной вентиляции легких и продолжительности госпитализации [6]. При сопоставимом поле зрения, а также возможности обеспечения искусственного кровообращения посредством полностью центральной канюляции J-стернотомия является более распространенным подходом [7]. Однако, несмотря на техническую сложность, эффективность ППМТ в опытных центрах превосходит таковую при J-стернотомии [8].

Цель данного исследования – сравнительная оценка непосредственных результатов протезирования аортального клапана посредством правосторонней передней миниторакотомии и J-стернотомии в рамках одного центра.

Материалы и методы

С января 2024 г. по апрель 2025 г. в НИИ КПССЗ 47 пациентам выполнено мининвазивное протезирование аортального клапана. Из них 17 больным проведена правосторонняя передняя миниторакотомия, 30 – J-стернотомия. Средний возраст больных в группе миниторакотомии составил 63 года, в группе J-стернотомии – 67 лет (p = 0,040). Демографические, клинические и данные хирургического лечения собраны сплошной выборкой ретроспективно (табл. 1).

Предоперационные эхокардиографические параметры продемонстрированы в табл. 2.

Все вмешательства выполнены одним хирургом. Выбор доступа выполнен на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии. Верхняя частичная J-стернотомия включала разрез длиной 5–8 см и J-образное разделение верхней

Таблица 1. Дооперационная характеристика исследованных больных
Table 1. Comparative statistics of preoperative parameters

Показатель / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 30	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1; Q3]	63 [45; 68]	67 [62; 70]	**0,040**
Пол / Gender, n (%)	Ж / W – 8 (47,1) М / M – 9 (52,9)	Ж / W – 15 (50) М / M – 15 (50)	1,000
Площадь поверхности тела, м² / Body surface area, m², M ± SD	1,83 ± 0,17	1,92 ± 0,17	0,076
ИМТ / BMI, Me [Q1; Q3]	26,8 [23,8; 30,50]	29,3 [26,7; 34,2]	0,088
Вид дисфункции / Type of dysfunction, n (%): – стеноз / stenosis – недостаточность / insufficiency	 14 (82,4) 3 (17,6)	 27 (90) 3 (10)	0,653
Морфология аортального клапана/ Morphology, n (%): – трехстворчатый / tricuspid – двустворчатый (с рафой) / bicuspid (with raphe) – двустворчатый (0 тип) / bicuspid (0 Type)	 5 (29,4) 12 (70,6) 0 (0)	 14 (46,7) 13 (43,3) 3 (10,0)	0,134
Сопутствующие заболевания / Comorbidities			
ИБС / CAD, n (%)	5 (29,4)	7 (23,3)	0,733
Ожирение, степень / Obesity, stage, n (%): – 1 – 2 – 3	 6 (35,3) 0 (0) 1 (5,9)	 5 (16,7) 5 (16,7) 0 (0)	0,097
ХОБЛ / COPD, n (%)	2 (11,8)	1 (3,3)	0,544
ОНМК / ACA, n (%)	2 (11,8)	1 (3,3)	0,544
ХБП / CKD, n (%)	5 (29,4)	15 (50)	0,226
СД / DM, n (%)	3 (17,6)	7 (23,3)	0,727
МФА / MFA, n (%)	6 (35,3)	11 (36,7)	1,000
ФК по NYHA / FC NYHA, n (%): – I – II – III	 1 (5,9) 10 (58,8) 6 (35,3)	 3 (10) 23 (76,7) 4 (13,3)	0,205

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *ACA – acute cerebrovascular accident; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; MFA – multifocal atherosclerosis; NYHA – New-York Heart Association.*

части грудины до третьего или четвертого межреберья. Миниторакотомия включала разрез длиной 4–6 см во втором или третьем межреберье по передней поверхности грудной клетки справа.

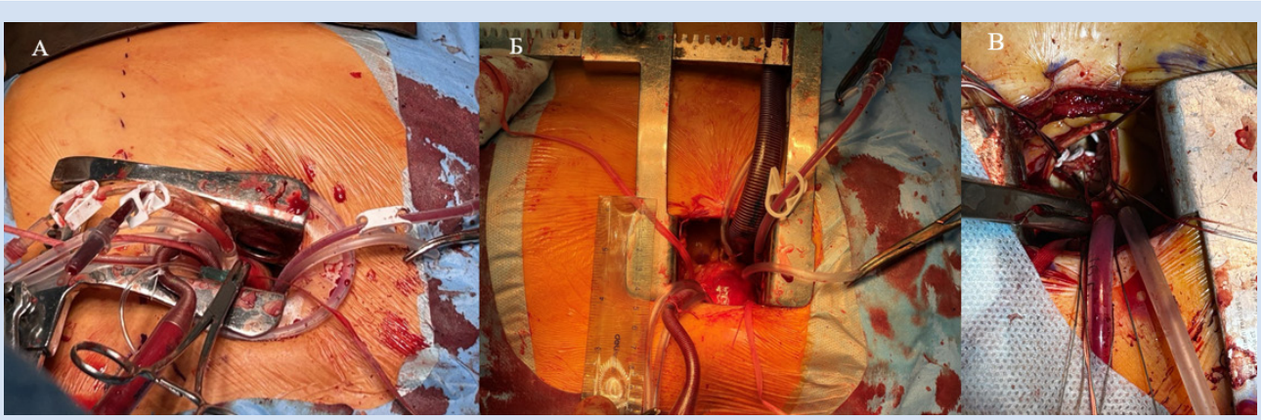
При J-стернотомии артериальная канюляция проведена через восходящий отдел аорты канюлей EOPA Medtronic (Medtronic, Inc., США), венозная канюляция – через ушко правого предсердия двухуровневой канюлей MC2 Two Stage Venous Cannulae Medtronic (Medtronic, Inc., США) через операционное поле. Первые восемь вмешательств посредством правосторонней миниторакотомии выполнены с помощью комбинированной канюляции: восходящий отдел аорты через операционное поле и венозный дренаж транскутанно через правую общую бедренную вену. В последующем все миниторакотомии были выполнены с использованием полностью периферического искусственного кровообращения «открытым» способом через правый бедренный доступ артериальной канюлей Bio-Medicus NextGen Femoral Arterial or JugularVenous Cannulae и венозной канюлей Bio-Medicu NextGen Femoral Bi-caval Venous Cannulae (обе Medtronic, Inc., США). Вид операционного поля при различных стратегиях канюляции продемонстрирован на *рисунке*.

Выбор диаметра артериальной канюли сделан с учетом площади поверхности тела пациента и параметров самой канюли. Нами использовано следующее правило: площадь поверхности тела < 1,7 м^2 – диаметр канюли 15 Fr, площадь поверхности тела 1,7–2,1 м^2 – 17 Fr, площадь поверхности тела > 2,1 м^2 – 19 Fr. Пассивный венозный дренаж был дополнен вакуумом с созданием отрицательного давления 20–60 мм рт. ст. для улучшения декомпрессии правых отделов сердца. Если венозного дренажа на

Таблица 2. Дооперационные эхокардиографические параметры
Table 2. Comparative statistics of preoperative parameters

Показатель / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 30	p
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm, M ± SD	5,42 ± 0,74	5,45 ± 0,69	0,902
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm, M ± SD	3,35 ± 0,59	3,32 ± 0,53	0,888
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL, Me [Q1; Q3]	107 [97; 124]	111 [97; 151]	0,877
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, mL, M ± SD	41,35 ± 17,29	43,60 ± 17,45	0,672
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M ± SD	66,18 ± 8,12	65,30 ± 7,45	0,709
МЖП, см / Interventricular septum, cm, Me [Q1; Q3]	1,4 [1,4; 1,6]	1,2 [1,2; 1,3]	**0,018**
ЗСЛЖ, см / Posterior wall of the left ventricle, cm, Me [Q1; Q3]	1,3 [1,2; 1,4]	1,2 [1,1; 1,3]	0,123
Диаметр ФК АК, мм / Diameter FR AV, mm, Me [Q1; Q3]	22 [20; 23]	22 [21; 24]	**0,021**
$P_{макс}$, мм рт. ст. / P_{max}, mm Hg, Me [Q1; Q3]	87 [73; 103]	83,5 [70; 90,75]	0,513
$P_{сред}$, мм рт. ст. / P_{mean}, mm Hg, Me [Q1; Q3]	54 [41; 61]	52 [41; 58]	0,773
Регургитация на АК, степень / Regurgitation AV, stage, Me [Q1; Q3]	1 [1; 2]	1[0; 2]	0,182
$P_{сист}$ ДЛА, мм рт. ст. / PeakPAP, mmHg, M ± SD	32,56 ± 8,50	35,55 ± 7,98	0,246
$P_{сред}$ ДЛА, мм рт. ст. / MeanPAP, mmHg, M ± SD	20,53 ± 5,73	22,10 ± 5,02	0,344

Примечание: *КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; АК – аортальный клапан; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; Рсред ДЛА – среднее давление легочной артерии; Рсист ДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФК – фиброзное кольцо.*
Note: *AV – aortic valve; EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; EF – ejection fraction; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; FR – fibrous ring; LV – left ventricular; PAP – pulmonary artery pressure.*



Вид операционного поля при: *А* – комбинированная канюляция; *В* – центральная канюляция; *С* – периферическая канюляция
Site of surgical field: *A* – combined cannulation; *B* – central cannulation; *C* – peripheral cannulation

одной бедренной канюле было недостаточно, выполнялась канюляция правой внутренней яремной вены канюлей Bio-Medicus 19 Fr (Medtronic, Inc., США). Все этапы канюляции проведены под строгим контролем чреспищеводной эхокардиографии. Во всех случаях использованы стандартные каркасные биологические или механические протезы.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценены на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описаны с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указаны границы 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описаны с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Категориальные данные – с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнено с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, – с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности – с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Псевдорандомизация проведена с помощью программы XLSTAT 2025 (Lumivero, США). Балл предрасположенности для каждого пациента рассчитан с помощью логистической регрессии. Сопоставление баллов предрасположенности выполнено с помощью «жадного» алгоритма Евклидового расстояния.

Результаты

В группе правосторонней миниторакотомии продолжительность искусственного кровообращения составила 124 [98; 146] мин, окклюзии аорты – 89,06 ± 23,85, в группе J-стернотомии данные показатели были ниже – 101 [90; 115] и 73,20 ± 18,86 мин соответственно ($p = 0,008$). В обеих группах чаще отдавалось предпочтение биологическим протезам, однако в группе J-стернотомии они имплантированы в большинстве (80%) случаев. Медиана интраоперационной кровопотери в группе правосторонней миниторакотомии составила 300 мл, что было значительно ниже, чем в группе J-стернотомии – 500 мл ($p < 0,001$). Геморрагические потери в первые 24 ч после операции также были ниже в группе правосторонней миниторакотомии – 150 [100; 200] в сравнении с 302 [205; 375] мл в группе J-стернотомии ($p < 0,001$). Небольшой объем интра- и послеоперационной кровопотери закономерно привел к более низкой частоте потребности в переливании гемотрансфузионных сред в группе правосторонней миниторакотомии – 11,8 против 43,3% в группе J-стернотомии ($p = 0,049$). По таким параметрам, как длительность искусственной вентиляции легких, время, проведенное в палате интенсивной терапии, и потребность в инотропной поддержке, статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 3). Анализ послеоперационной боли в первые 24 ч с использованием визуально-аналоговой шкалы не показал значимых различий между группами: средний показатель в группе правосторонней миниторакотомии составил 3 балла, в группе J-стернотомии – 2 балла ($p = 0,241$).

По данным эхокардиографии в послеоперационном периоде зарегистрированы статистически значимые различия: фракция выброса левого желудочка в группе правосторонней миниторакотомии составила 66,8%, в группе J-стернотомии – 61,8% ($p = 0,008$) (табл. 4). Более высокий показатель в первой группе можно объяснить гиперконтрактильностью желудочка на фоне выраженной гипертрофии миокарда – 1,4 [1,3; 1,5] против 1,2 [1,1; 1,3] см в группе J-стернотомии ($p = 0,023$). В группе J-стернотомии продемонстрированы лучшие гемодинамические показатели транспротезного систолического потока: пиковый градиент составил 14,43 ± 4,61 мм рт. ст., средний – 7,53 ± 2,33 против 19,06 ± 6,84. ($p = 0,020$) и 10,53 ± 4,42 ($p = 0,017$) мм рт. ст. соответственно в группе правосторонней миниторакотомии.

Между группами не определено разницы в частоте регистрации значимых нежелательных событий в госпитальном периоде. В группе правосторонней миниторакотомии выявлен один случай развития острого инфаркта миокарда, приведший к летальному исходу. По частоте впервые возникшей фибрилляции предсердий различий не установлено. В одном случае в группе J-стернотомии возникла потребность в имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Случаев раневых осложнений, острого нарушения мозгового кровообращения, потребности в ревизии и конверсии доступа не зарегистрировано в обеих группах (табл. 5).

С учетом неоднородности выборки по количеству включенных пациентов и статистически значимых различий по некоторым исходным характеристикам нами проведена псевдорандомизация.

Балл предрасположенности для каждого пациента рассчитан с помощью логистической регрессии с поправкой на 19 основных исходных переменных: возраст, пол, площадь поверхности тела, индекс массы тела, конечные систолический и диастолический объемы и размеры, фракция выброса левого желудочка, диаметр восходящего отдела аорты, этиология, морфология, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз и функциональный класс по NYHA. Сопоставление баллов предрасположенности было выполнено с помощью «жадного» алгоритма Евклидового расстояния. После сопоставления баллов предрасположенности получено 17 пар без статистически значимых различий по исходным параметрам (табл. 6, 7).

Таблица 3. Данные операционного периода
Table 3. Comparative statistics of the operating period

Параметр / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 30	p
Время ИК, мин / CPB, min, Me [Q1; Q3]	124 [98; 146]	101 [90; 115]	**0,008**
Время окклюзии аорты, мин / Aortic clamping, min, M ± SD	89,06 ± 23,85	73,20 ± 18,86	**0,016**
Протез / Prothesis, n (%): – биологический / biological – механический / mechanical	 10 (58,8) 7 (41,2)	 24 (80) 6 (20)	0,176
Диаметр протеза, мм / Valve size, mm, Me [Q1; Q3]	23 [21; 23]	24 [21; 25]	0,304
Кровопотеря интраоперационная, мл / Intraoperative blood loss, mL, Me [Q1; Q3]	300 [200; 300]	500 [400; 500]	**<0,001**
Кровопотеря за 24 ч, мл / Blood loss in 24 hours, mL, Me [Q1; Q3]	150 [100; 200]	302 [205; 375]	**<0,001**
Потребность в гемотрансфузиях / Need for blood transfusions, n (%)	2 (11,8)	13 (43,3)	**0,049**
ИВЛ, ч / AVL, h, Me [Q1; Q3]	4,5 [4; 5]	5 [4; 6]	0,678
Потребность в инотропной поддержке / Need for inotropic support, n (%)	3 (17,6)	6 (20)	1,000
Анализ боли по шкале ВАШ, баллы / VAS, points, Me [Q1; Q3]	3 [2; 3]	2 [2; 2,5]	0,241
Койко-дней нахождения в реанимации / Number of bed-days in the Intensive Care Unit, Me [Q1; Q3]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,745
Койко-дней с момента операции до выписки / Number of hospital days from surgery to discharge, Me [Q1; Q3]	12 [10; 14]	11 [9,25; 13,5]	0,824

Примечание: *ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение.*
Note: *AVL – artificial ventilation of the lungs; CPB – cardio-pulmonary bypass; VAS – visual analogue scale.*

Таблица 4. Послеоперационные эхокардиографические параметры
Table 4. Postoperative echocardiographic parameters

Показатель / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 30	p
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm, M ± SD	4,81 ± 0,56	5,04 ± 0,43	0,121
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm, M ± SD	3,04 ± 0,43	3,25 ± 0,37	0,085
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL, M ± SD	103,76 ± 29,05	94,60 ± 21,55	0,224
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, mL, Me [Q1; Q3]	36 [27; 43]	35 [28,2; 40,5]	0,790
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M ± SD	66,82 ± 6,00	61,77 ± 6,00	**0,008**
МЖП, см / Interventricular septum, cm, Me [Q1; Q3]	1,4 [1,3; 1,5]	1,2 [1,1; 1,3]	**0,023**
ЗСЛЖ, см / Posterior wall of the left ventricle, cm, Me [Q1; Q3]	1,4 [1,2; 1,4]	1,2 [1,1; 1,3]	0,120
$P_{макс}$, мм рт. ст. / P_{max}, mm Hg, M ± SD	19,06 ± 6,84	14,43 ± 4,61	**0,020**
$P_{сред}$, мм рт. ст. / P_{mean}, mm Hg, M ± SD	10,53 ± 4,42	7,53 ± 2,33	**0,017**
$P_{сист}$ ДЛА, мм рт. ст. / PeakPAP, mmHg, Me [Q1; Q3]	26 [23; 30]	26 [23; 32]	0,755
$P_{сред}$ ДЛА, мм рт. ст. / MeanPAP, mmHg, Me [Q1; Q3]	15 [14; 17]	16 [14; 20]	0, 493

Примечание: *ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; Рсред ДЛА – среднее давление легочной артерии; Рсист ДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса.*
Note: *EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; EF – ejection fraction; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; LV – left ventricular; PAP – pulmonary artery pressure.*

В послеоперационном периоде разницы в полученных эхокардиографических данных между группами не выявлено. Более длительное время искусственного кровообращения и окклюзии аорты сохранялось в группе правосторонней миниторакотомии, но без статистически значимых различий по времени ишемии миокарда. Интраоперационная кровопотеря и за 24 часа после операции была зна-

Таблица 5. Нежелательные события в госпитальном периоде
Table 5. Undesirable events

Параметр / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 30	p
Смерть / Death, n (%)	1 (5,9)	0 (0)	0,362
ОИМ / AMI, n (%)	1 (5,9)	0 (0)	0,362
Ревизии вследствие кровотечения / Revisions due to bleeding, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
ОНМК / ACA, n (%)	0	0	–
ФП, впервые возникшая / New onset AF, n (%)	5 (29,4)	7 (23,3)	0,733
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора / Implantation of a permanent pacemaker, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	1,000
Раневая инфекция / Wound infection, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Внутрибольничная пневмония / Hospital-acquired pneumonia, n (%)	3 (17,5)	2 (6,6)	0,297

Примечание: *ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий.*
Note: *ACA – acute cerebrovascular accident; AF – atrial fibrillation; AMI – acute myocardial infarction.*

Таблица 6. Дооперационные параметры после PSM-анализа
Table 6. Comparative statistics of preoperative parameters after PSM analysis

Показатель / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 17	p
Возраст, лет / Age, years, M ± SD	57,00 ± 15,46	63,88 ± 8,15	0,117
Пол / Gender, n (%)	Ж / W – 8 (47,1) М / M – 9 (52,9)	Ж / W – 7 (41,2) М / M – 10 (58,8)	1,000
Площадь поверхности тела, m² / Body surface area, m², M ± SD	1,83 ± 0,17	1,93 ± 0,17	0,062
ИМТ / BMI, M ± SD	27,69 ± 5,57	30,37 ± 4,12	0,121
Вид дисфункции / Type of dysfunction, n (%): – стеноз / stenosis – недостаточность / insufficiency	 14 (82,4) 3 (17,6)	 14 (82,4) 3 (17,6)	1,000
Морфология аортального клапана / Morphology, n (%): – трехстворчатый / tricuspid – двустворчатый (с рафой) / bicuspid (with raphe) – двустворчатый (0 тип) / bicuspid (0 Type)	 5 (29,4) 12 (70,6) 0 (0)	 8 (47,1) 8 (47,1) 1 (5,9)	0,288
Сопутствующие заболевания / Comorbidities			
ИБС / CAD, n (%)	5 (29,4)	2 (11,8)	0,398
Ожирение, степень / Obesity, stage, n (%): – 1 – 2 – 3	 6 (35,3) 0 (0) 1 (5,9)	 2 (11,8) 3 (17,6) 0 (0)	0,102
ХОБЛ / COPD, n (%)	2 (11,8)	1 (5,9)	1,000
ОНМК / ACA, n (%)	2 (11,8)	1 (5,9)	1,000
ХБП / CKD, n (%)	5 (29,4)	7 (41,2)	0,721
СД / DM, n (%)	3 (17,6)	5 (29,4)	0,688
МФА / MFA, n (%)	6 (35,3)	4 (23,5)	0,708
ФК по NYHA / FC NYHA, n (%): – I – II – III	 1 (5,9) 10 (58,8) 6 (35,3)	 2 (11,8) 12 (70,6) 3 (17,6)	0,469

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *ACA – acute cerebrovascular accident; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; MFA – multifocal atherosclerosis; NYHA – New-York Heart Association.*

чимо ниже в группе правосторонней миниторакотомии (табл. 8).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали сопоставимую безопасность обеих методик протезирования аортального клапана – передней правосторонней миниторакотомии и J-стернотомии. Однако по ряду ключевых параметров первое вмешательство имело преимущества.

Прежде всего, стоит отметить снижение объема кровопотери как во время операции, так и в первые сутки после правосторонней миниторакотомии. Средний объем интраоперационной кровопотери в данной группе составил 300 против 500 мл при J-стернотомии, а в первые 24 ч – 150 против 302 мл соответственно. Эти различия не только статистически значимы, но и имеют клиническое значение: меньшая кровопотеря ведет к снижению потребности в гемотрансфузиях (11,8 против 43,3%). Подобные результаты подтверждены и в других исследованиях. F. Bakhtiary с соавт. [6] указывают, что при правосторонней миниторакотомии частота ревизий по поводу кровотечений и объем переливаний крови были достоверно ниже, чем при JC. H. Shen и соавт. [9] также отмечают меньшую интраоперационную кровопотерю при использовании торакотомического доступа. Таким образом, сохранение целостности костного каркаса и ограниченное рассечение мягких тканей являются ключевыми факторами, обеспечивающими гемостатические преимущества правосторонней миниторакотомии.

Еще одним важным преимуществом данного подхода является снижение хирургической травмы за счет отсутствия стернотомии. Известно, что разрушение костной структуры грудины сопровождается повышенным риском инфекционных осложнений, замедленной реабилитацией и более выраженным болевым синдромом в отдаленном периоде [1, 7]. В нашем исследовании статистически

Таблица 7. Дооперационные эхокардиографические параметры после PSM-анализа
Table 7. Comparative statistics of preoperative parameters after PSM analysis

Показатель / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 17	p
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm, M ± SD	5,42 ± 0,74	5,42 ± 0,75	1,000
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm, M ± SD	3,35 ± 0,59	3,30 ± 0,55	0,812
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL, Me [Q1; Q3]	107 [97; 124]	114 [101; 154]	0,692
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, mL, M ± SD	41,35 ± 17,29	44,00 ± 18,60	0,670
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M ± SD	66,18 ± 8,12	65,94 ± 7,34	0,930
МЖП, см / Interventricular septum, cm, M ± SD	1,42 ± 0,23	1,34 ± 0,20	0,274
ЗСЛЖ, см / Posterior wall of the left ventricle, cm, M ± SD	1,28 ± 0,18	1,22 ± 0,16	0,328
Диаметр ФК АК, мм/ Diameter FR AV, mm, Me [Q1; Q3]	22 [20; 23]	22 [22; 24]	0,280
$P_{макс}$, мм рт. ст. / P_{max}, mm Hg, Me [Q1; Q3]	87 [73; 103]	84 [73; 89]	0,501
$P_{сред}$, мм рт. ст. / P_{mean}, mm Hg, Me [Q1; Q3]	54 [41; 61]	52 [43; 55]	0,743
Регургитация на АК, степень / Regurgitation AV, stage, Me [Q1; Q3]	1 [1; 2]	1 [0; 2]	0,118
$P_{сист}$ ДЛА, мм рт. ст. / Peak PAP, mmHg, M ± SD	32,56 ± 8,50	36,59 ± 7,89	0,168
$P_{сред}$ ДЛА, мм рт. ст. / Mean PAP, mmHg, M ± SD	20,53 ± 5,73	23,12 ± 5,29	0,187

Примечание: *АК – аортальный клапан; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; Рсред ДЛА – среднее давление легочной артерии; Рсист ДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса; ФК – фиброзное кольцо.*
Note: *AV – aortic valve; EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; EF – ejection fraction; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; FR – fibrous ring; LV – left ventricular; PAP – pulmonary artery pressure.*

Таблица 8. Данные операционного периода после PSM-анализа
Table 8. Comparative statistics of the operating period

Показатель / Parameter	Передняя правосторонняя миниторакотомия / Right anterior mini-thoracotomy, n = 17	J-стернотомия / J-sternotomy, n = 17	p
Время искусственного кровообращения, мин / Cardiopulmonary bypass, min, Me [Q1; Q3]	124 [98; 146]	101 [91; 114]	**0,009**
Время окклюзии аорты, мин / Aortic clamping, min, M ± SD	89,06 ± 23,85	75,29 ± 21,05	0,084
Интраоперационная кровопотеря, мл / Intraoperative blood loss, mL, Me [Q1; Q3]	300 [200; 300]	500 [400; 500]	**<0,001**
Кровопотеря за 24 ч, мл / Blood loss in 24 hours, mL, Me [Q1; Q3]	150 [100; 200]	309 [300; 378]	**<0,001**
Потребность в гемотрансфузиях / Need for blood transfusions, n (%)	2 (11,8)	7 (41,2)	0,118

значимых различий по интенсивности острой послеоперационной боли не выявлено, однако многочисленные данные литературы подтверждают, что в отдаленном периоде пациенты после правосторонней миниторакотомии имеют меньшую частоту хронического болевого синдрома и выше оценивают косметический результат операции [5, 8]. Для пациентов трудоспособного возраста эти факторы имеют особое значение, так как позволяют значительно ускорить возвращение к активной жизни.

Следует отдельно остановиться на функциональном состоянии сердца и эхокардиографических показателях. Несмотря на более высокие транспротезные градиенты при правосторонней миниторакотомии, клиническая значимость этих различий остается сомнительной. Средний градиент в данной группе составил 10,53 мм рт. ст. в сравнении с 7,53 мм рт. ст. при J-стернотомии, однако оба значения укладываются в диапазон, характеризующий полноценное функционирование протеза. Более того, в группе правосторонней миниторакотомии отмечена несколько более высокая фракция выброса левого желудочка (66,8 против 61,8% соответственно), что может отражать особенности ремоделирования миокарда у пациентов с исходной выраженной гипертрофией. Таким образом, выявленные гемодинамические различия не оказывают негативного влияния на клинические исходы.

Особого внимания заслуживает влияние выбранного доступа на послеоперационный период. В нашем исследовании различий в длительности искусственной вентиляции легких, времени пребывания в отделении интенсивной терапии и продолжительности госпитализации не выявлено. Однако данные крупных когортных исследований демонстрируют, что правосторонняя миниторакотомия может ассоциироваться с более быстрым восстановлением. Так, в работе H. Shen и соавт. [9] торакотомический доступ приводил к сокращению сроков госпитализации и пребывания в палате интенсивной терапии, несмотря на более длительное время искусственного кровообращения и операции в целом. Полученные нами результаты можно объяснить относительно небольшой выборкой, что ограничивает статистическую мощность анализа.

Косметический эффект и удовлетворенность пациента также являются неотъемлемыми составляющими современных подходов к хирургии аортального клапана. По данным M.H. Lim и соавт. [5], правосторонняя миниторакотомия ассоциирована с более высоким уровнем удовлетворенности пациентов эстетическим результатом, что особенно важно для лиц молодого и среднего возраста, в частности женщин. Таким образом, правосторонняя миниторакотомия не только отвечает требованиям клинической безопасности и эффективности, но и повышает субъективное качество жизни пациентов.

Отдельного упоминания заслуживает влияние выбранного доступа на частоту инфекционных осложнений. В нашем исследовании подобных событий не зарегистрировано, однако сохранность грудины при правосторонней миниторакотомии потенциально снижает риск медиастинита, который является одним из наиболее тяжелых осложнений кардиохирургических вмешательств [7]. Этот фактор становится особенно значимым у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом и ожирением, у которых риск инфекционных осложнений традиционно выше.

Суммируя полученные результаты и данные литературы, можно заключить, что правосторонняя миниторакотомия, в сравнении с J-стернотомией, сочетает в себе ряд преимуществ: меньшая интра- и послеоперационная кровопотеря, снижение потребности в гемотрансфузиях, сохранение костного каркаса, более благоприятный косметический результат и перспективы более быстрого восстановления качества жизни. Несмотря на техническую сложность, данный доступ может рассматриваться как предпочтительный у пациентов низкого и промежуточного хирургического риска, особенно в центрах с достаточным опытом выполнения подобных вмешательств.

Ограничения исследования

Ограничением исследования являются небольшой объем выборки и одноцентровый дизайн, что снижает возможность экстраполяции результатов на широкую популяцию. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения, которые позволят окончательно определить преимущества и потенциальные недостатки правосторонней миниторакотомии. В частности, представляет интерес изучение отдаленной выживаемости, качества жизни и частоты осложнений, связанных с функционированием клапанного протеза.

Заключение

Несмотря на техническую сложность, передняя правосторонняя миниторакотомия является безопасным и эффективным доступом для коррекции патологий аортального клапана, способствующим снижению кровопотери, потребности в гемотрансфузиях и более быстрой реабилитации пациента.

Конфликт интересов

И.В. Двадцатов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Т.Б. Печерина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Акимов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Двадцатов Иван Викторович, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории патологии миокарда и трансплантации сердца, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2243-1621

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией 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** 0000-0003-3882-709X

Печерина Тамара Борзалиевна, доктор медицинский наук, доцент главный врач, заведующая лабораторией патологии миокарда и трансплантации сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Акимов Артем Александрович, клинический ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-9187-0814

Author Information Form

Dvadtsatov Ivan V., PhD, Researcher in the Laboratory of Myocardial Pathology and Heart Transplantation, Cardiovascular Surgeon in the Cardiac Surgery Department No. 1 of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2243-1621

Tarasov Roman S., PhD, MD, Associate Professor, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Vascular Department of Cardiovascular Surgery of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Pecherina Tamara B., PhD, MD, Associate Professor, Chief Physician, Head of the Laboratory of Myocardial Pathology and Heart Transplantation at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Akimov Artem A., clinical resident in the specialty of cardiovascular surgery at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-9187-0814

Вклад авторов в статью

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

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

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

ААА – 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

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

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

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

AAA – 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

1. Harky A., Chan J., Soppa G., D Muir A. Aortic valve replacement: same operation, same outcomes but a smaller incision. Eur J Cardiothorac Surg. 2022;63(1):ezac585. doi: 10.1093/ejcts/ezac585.

2. MVelders B.J.J., Vriesendorp M.D., Reardon M.J., Rao V., Lange R., Patel H.J., Gearhart E., Sabik J.F. Klautz R.J.M. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement in Contemporary Practice: Clinical and Hemodynamic Performance from a Prospective Multicenter Trial. Thorac Cardiovasc Surg. 2023;71(5):387-397. doi: 10.1055/s-0042-1743593.

3. Russo G., Tang G.H.L., Sangiorgi G., Pedicino D., Enriquez-Sarano M., Maisano F., Taramasso M. Lifetime Management of Aortic Stenosis: Transcatheter Versus Surgical Treatment for Young and Low-Risk Patients. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(11):915-927. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012388

4. Tarantini G., Nai Fovino L., Gersh B.J. Transcatheter aortic valve implantation in lower-risk patients: what is the perspective? Eur Heart J. 2018;39(8):658-666. doi: 10.1093/eurheartj/ehx489.

5. Lim M.H., Lee C.H., Ju M.H., Je H.G. Right anterior mini-thoracotomy as first-line strategy for isolated aortic valve replacement: a retrospective study. J Thorac Dis. 2024;16(10):6664-6676. doi: 10.21037/jtd-24-928

6. Bakhtiary F., Salamate S., Amer M., Sirat S., Bayram A., Doss M., El-Sayed Ahmad A. Comparison of Right Anterior

Mini-Thoracotomy Versus Partial Upper Sternotomy in Aortic Valve Replacement. Adv Ther. 2022;39(9):4266-4284. doi: 10.1007/s12325-022-02263-6.

7. Караджа А. В., Шарифулин Р. М., Богачев-Прокофьев А. В., Чернявский А. М. Минимально инвазивный подход в хирургии корня аорты: особенности становления, современные реалии и будущие перспективы. Минимально инвазивная сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 1: 63-77.

8. Jovanovic M.M., Micovic S.V., Peric M.S., Zivkovic I.S., Krasic S.D., Milicevic O.S., Stankovic S.P., Vukovic P.M. Low-Risk Surgical Aortic Valve Replacement in the Era of Transcatheter Aortic Valve Implantation. Tex Heart Inst J. 2022;49(1):e207435. doi: 10.14503/THIJ-20-7435.

9. Shen H., Li D., Cheng N., Li L., Dong S., Shen H., Zhang L., Jiang S. Comparative efficacy of totally thoracoscopic, mini-thoracotomy, and mini-sternotomy approaches in aortic valve replacement. Sci Rep. 2024;14(1):17625. doi: 10.1038/s41598-024-67018-5.

REFERENCES

1. Harky A., Chan J., Soppa G., D Muir A. Aortic valve replacement: same operation, same outcomes but a smaller incision. Eur J Cardiothorac Surg. 2022;63(1):ezac585. doi: 10.1093/ejcts/ezac585.

2. MVelders B.J.J., Vriesendorp M.D., Reardon M.J., Rao V., Lange R., Patel H.J., Gearhart E., Sabik J.F. Klautz R.J.M. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement in Contemporary Practice: Clinical and Hemodynamic Performance from a Prospective Multicenter Trial. Thorac Cardiovasc Surg. 2023;71(5):387-397. doi: 10.1055/s-0042-1743593.

3. Russo G., Tang G.H.L., Sangiorgi G., Pedicino D., Enriquez-Sarano M., Maisano F., Taramasso M. Lifetime Management of Aortic Stenosis: Transcatheter Versus Surgical Treatment for Young and Low-Risk Patients. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(11):915-927. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012388

4. Tarantini G., Nai Fovino L., Gersh B.J. Transcatheter aortic valve implantation in lower-risk patients: what is the perspective? Eur Heart J. 2018;39(8):658-666. doi: 10.1093/eurheartj/ehx489.

5. Lim M.H., Lee C.H., Ju M.H., Je H.G. Right anterior mini-thoracotomy as first-line strategy for isolated aortic valve replacement: a retrospective study. J Thorac Dis. 2024;16(10):6664-6676. doi: 10.21037/jtd-24-928

6. Bakhtiary F., Salamate S., Amer M., Sirat S., Bayram A., Doss M., El-Sayed Ahmad A. Comparison of Right Anterior Mini-Thoracotomy Versus Partial Upper Sternotomy in Aortic Valve Replacement. Adv Ther. 2022;39(9):4266-4284. doi: 10.1007/s12325-022-02263-6.

7. Karadzha A. V., SHarifulin R. M., Bogachev-Prokof'ev A. V., CHernyavskij A. M. Minimal'no invazivnyj podhod v hirurgii kornya aorty: osobennosti stanovleniya, sovremennye realii i budushchie perspektivy. Minimal'no invazivnaya serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2023; 1: 63-77. (In Russian)

8. Jovanovic M.M., Micovic S.V., Peric M.S., Zivkovic I.S., Krasic S.D., Milicevic O.S., Stankovic S.P., Vukovic P.M. Low-Risk Surgical Aortic Valve Replacement in the Era of Transcatheter Aortic Valve Implantation. Tex Heart Inst J. 2022;49(1):e207435. doi: 10.14503/THIJ-20-7435.

9. Shen H., Li D., Cheng N., Li L., Dong S., Shen H., Zhang L., Jiang S. Comparative efficacy of totally thoracoscopic, mini-thoracotomy, and mini-sternotomy approaches in aortic valve replacement. Sci Rep. 2024;14(1):17625. doi: 10.1038/s41598-024-67018-5.

Для цитирования: *Двадцатов И.В., Акимов А.А., Тарасов Р.С., Печерина Т.Б. Сравнительный анализ непосредственных результатов протезирования аортального клапана посредством правосторонней миниторакотомии и J-стернотомии: псевдорандомизация. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 171-181. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-171-181*

To cite: *Dvadtsatov I.V., Akimov A.A., Tarasov R.S., Pecherina T.B. Comparative analysis of the immediate outcomes of aortic valve replacement via right anterior mini-thoracotomy and J-sternotomy: propensity score matching. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 171-181. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-171-181*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-182-193

ONLINE

КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ И В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КЛАПАНА СЕРДЦА

К.Р. Заракушев[1], Р.Н. Комаров[1], Б.М. Тлисов[1], Н.Б. Сейфатова[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 11999;
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинский просп., 8, Москва, Российская Федерация, 119049

Основные положения

• Актуальность исследования обусловлена высокой значимостью оптимизации хирургических подходов к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением клапанов. Сравнение методик реваскуляризации миокарда на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения позволяет определить тактику, обеспечивающую снижение интраоперационных рисков (сокращение времени пережатия аорты и искусственного кровообращения), уменьшение потребности в трансфузии крови, сокращение продолжительности операции и госпитализации, что в совокупности повышает безопасность вмешательства и улучшает результаты лечения данной сложной категории больных.

Цель	Сравнить результаты реваскуляризации миокарда на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения (ИК) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением аортального (АК) и митрального (МК) клапанов.
Материалы и методы	В исследование включены 132 пациента с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением клапана, которым одномоментно выполнены коронарное шунтирование (КШ) и коррекция порока клапана. Пациенты были разделены на четыре группы: КШ в условиях ИК и коррекция АК (n = 36) или МК (n = 31); КШ на работающем сердце и коррекция АК (n = 36) или МК (n = 29).
Результаты	КШ на работающем сердце, в сравнении с таковым под контролем ИК, продемонстрировало ряд преимуществ: сокращение времени пережатия аорты (АК: 106,4 ± 25,1 против 83,3 ± 24,7 мин, МК: 115,6 ± 21,9 против 84,07 ± 21,3 мин; $p < 0,05$), снижение длительности ИК (АК: 139,4 ± 26,8 против 123,5 ± 25 мин, МК: 166,2 ± 32,7 против 133,2 ± 34,9 мин; $p < 0,05$), сокращение общей продолжительности операции (АК: 336,1 ± 66,4 против 306,4 ± 71 мин, МК: 352,5 ± 100,7 против 298,1 ± 84 мин; $p < 0,05$). Также отмечена меньшая потребность в трансфузии крови и ее компонентов – свежезамороженной плазмы (АК: 2,56 ± 0,84 против 2,2 ± 0,47 дозы, МК: 2,81 ± 0,47 против 2,38 ± 0,56 дозы; $p < 0,05$) и эритроцитарной взвеси (АК: 2,36 ± 0,48 против 1,94 ± 0,53 дозы, МК: 2,23 ± 0,49 против 1,83 ± 0,35 дозы; $p < 0,05$), определена тенденция уменьшения койка-дня пребывания в стационаре (АК: 16,6 ± 6,68 против 13,7 ± 4,3 сут, МК: 17,5 ± 6,4 против 13,5 ± 4,8 сут).
Заключение	Коронарное шунтирование на работающем сердце у пациентов с сочетанным поражением клапанов сердца продемонстрировало ряд важных преимуществ, среди которых снижение времени пережатия аорты, искусственного кровообращения и продолжительности операции, а также уменьшение потребности в трансфузии и продолжительности пребывания в стационаре.

Ключевые слова	Коронарное шунтирование • Аортальный клапан • Митральный клапан • Ишемическая болезнь сердца • Реваскуляризация миокарда • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: *22.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.09.2025;* ***принята к печати:*** *07.10.2025*

Для корреспонденции: *Казбулат Рафикович Заракушев, kazbulat07@mail.ru; адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 11999*
Corresponding author: *Kazbulat R. Zarakushev, kazbulat07@mail.ru; address: 8–2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991*

OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT VALVULAR HEART DISEASE

K.R. Zarakushev[1], R.N. Komarov[1], B.M. Tlisov[1], N.B. Seifatova[2]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8–2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991; [2] A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, 135, Rublevskoe Hwy, Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

• The relevance of the study is determined by the high importance of optimizing surgical approaches to treating patients with coronary artery disease and concomitant valve lesions: comparing myocardial revascularization techniques on a beating heart (OPCABG) and under conditions of extracorporeal circulation (ONCABG) allows identifying a strategy that ensures a reduction in intraoperative risks (shortening the time of aortic clamping and extracorporeal circulation), decreasing the need for blood transfusion, and reducing the duration of surgery and hospital stay. This collectively enhances the safety of the intervention and improves treatment outcomes for this complex category of patients.

Aim	To compare the results of myocardial revascularisation (MR) in the working heart (OPCABG) with MR on cardiopulmonary bypass (ONCABG) in patients with coronary heart disease (CHD) and combined mitral and aortic valve damage.
Methods	The study included 132 patients with CAD and concomitant valvular heart disease who underwent one-stage revascularization and valve surgery. Patients were divided into 4 groups: ONCABG + AV (n = 36); OPCABG + AV (n = 36); ONCABG + MV (n = 31); OPCABG + MV (n = 29).
Results	The OPCABG technique demonstrated several advantages over the ONCABG technique: shorter aortic cross-clamp time (AV: 106,4 ± 25,1 min vs 83,3 ± 24,7 min / MV: 115,6 ± 21,9 min vs 84,07 ± 21,3 min, $p < 0.05$), reduced CPB time (AV: 139,4 ± 26,8 min vs 123,5 ± 25 min / MV: 166,2 ± 32,7 min vs 133,2 ± 34,9 min, $p < 0.05$), and shorter total operation time (AV: 336,1 ± 66,4 min vs 306,4 ± 71 min / MV: 352,5 ± 100,7 min vs 298,1 ± 84 min, $p = 0.07$). There was also a lower need for blood and blood product transfusions: packed red blood cells (AV: 2,56 ± 0,84 vs 2,2 ± 0,47 / MV: 2,81 ± 0,47 vs 2,38 ± 0,56); erythrocyte concentrate (AV: 2,36 ± 0,48 vs 1,94 ± 0,53 / MV: 2,23 ± 0,49 vs 1,83 ± 0,35), respectively $p < 0.05$, and a trend towards a shorter length of hospital stay (AV: 16,6 ± 6,68 vs 13,7 ± 4,3 / MV: 17,5 ± 6,4 vs 13,5 ± 4,8).
Conclusion	Coronary artery bypass grafting on the beating heart in patients with concomitant valvular heart disease demonstrated several important advantages: it is a safe and effective technique that can be successfully applied in clinical practice, which in turn reduces aortic cross-clamp time, cardiopulmonary bypass time, operation time, transfusion requirements, and length of hospital stay.

Keywords	Coronary bypass surgery • Aortic valve • Mitral valve • Coronary heart disease • Myocardial revascularization • Cardiopulmonary bypass time

Received: *22.05.2025;* ***received in revised form:*** *19.09.2025;* ***accepted:*** *07.10.2025*

Список сокращений

АК – аортальный клапан
ИК – искусственное кровообращение
КШ – коронарное шунтирование
МР – митральная регургитация
МК – митральный клапан

Введение

Ввиду увеличения средней продолжительности жизни на первый план выходят факторы, играющие ключевую роль в развитии дегенеративных пороков клапанов сердца [1]. Также наблюдается рост частоты ишемической болезни сердца в сочетании с заболеваниями клапанов сердца, особенно в развитых странах [1]. Дегенеративные заболевания аортального клапа-

на (АК), распространенность которых увеличивается с возрастом, являются ведущей причиной клапанных пороков, сопровождающих ишемическую болезнь сердца [1, 3]. Атеросклероз играет ведущую роль не только в развитии ишемической болезни сердца, но и аортального стеноза. У взрослых людей наиболее частой причиной последнего служит возрастная кальцификация АК [3]. Наличие кальцинированных клапанов, даже без обструкции, ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда [2]. Кальцификация клапанов обусловлена пролиферативными и воспалительными процессами, включающими отложение липидов, активацию ангиотензинпревращающего фермента, инфильтрацию макрофагами и Т-лимфоцитами [3]. Факторы риска кальцифицированного аортального стеноза схожи с таковыми атеросклероза сосудов: высокий уровень липопротеинов низкой плоскости и липопротеина(а), сахарный диабет, курение и гипертония.

Митральная регургитация (МР) может быть обусловлена как первичными поражениями митрального клапана (МК), так и вторичными изменениями, связанными с патологией миокарда. В обоих случаях коронарные артерии играют значительную роль и их поражение может приводить к МР или усугублять ее течение. Первичные поражения МК включают ревматическую болезнь сердца, пролапс, инфекционный эндокардит и дегенеративные изменения клапана. Ревматическая болезнь сердца остается актуальной причиной МР, особенно в развивающихся странах, с характерными изменениями створок, комиссур и хордальных структур [4].

Пролапс является наиболее распространенным первичным поражением МК в развитых странах. Данная патология характеризуется выпячиванием одной или обеих створок в полость левого предсердия во время систолы, что приводит к МР [5]. Согласно исследованию N.A. Guicciardi и соавт., пролапс МК встречается у 2–3% населения и может сопровождаться различной степенью МР [6].

Дегенеративные изменения МК, такие как миксоматозное перерождение, приводят к утолщению и удлинению створок и хорд, нарушая нормальную функцию клапана и способствуя регургитации [7]. Исследования показывают, что у пациентов с дегенеративными изменениями МК часто обнаруживается сопутствующее поражение коронарных артерий, что может усиливать симптомы и ухудшать исходы [8].

Инфекционный эндокардит может вызывать перфорацию или разрушение створок МК, приводя к острой или хронической МР. Своевременная диагностика и лечение данного состояния имеют решающее значение для предотвращения серьезных осложнений [9]. При этом бактерии могут поражать не только клапанный аппарат, но и эндотелий коронарных артерий, вызывая коронарит и усугубляя ишемию миокарда [10].

Вторичные (функциональные, ишемические) формы МР развиваются на фоне структурных и геометрических изменений левого желудочка, часто в сочетании с ишемической болезнью сердца. Папиллярные мышцы, являясь конечными сегментами коронарного кровоснабжения, чувствительны к ишемии, и их дисфункция (в том числе после папиллярного инфаркта) способствует МР [11]. При этом дилатация левого желудочка и изменения в форме коронарной геометрии (например, смещение папиллярных мышц и увеличение расстояния между ними) нарушают нормальное взаимодействие папиллярных мышц и хорд, усиливая натяжение створок (tethering) и усугубляя МР [12]. В частности, смещение папиллярных мышц и натяжение створок считаются основными механизмами при ишемической МР, а стабильность геометрии субвалвулярного аппарата (в том числе через уменьшение межпапиллярного расстояния) рассматривается как важный фактор снижения риска рецидива МР после коррекции [13].

МР разной степени выраженности встречается у значительной доли пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов на аортокоронарное шунтирование. Так, в одном из исследований данный показатель составил 28% [14]. У таких пациентов МР часто носит вторичный характер: развивается вследствие ишемического повреждения папиллярных мышц и/или дилатации митрального кольца. Кроме того, по данным G.A. Lamas и соавт., у 19,4% лиц МР выявлена после острого инфаркта миокарда и наличие даже легкой степени регургитации ассоциировано с ухудшением прогноза [15]. В обзоре P.K. Varma МР после инфаркта миокарда отмечена как относительно частое явление, усиливающее нагрузку на сердце и неблагоприятно влияющее на исход [16].

Таким образом, поражение коронарных артерий играет ключевую роль как в первичных, так и во вторичных заболеваниях МК. Коронарный атеросклероз может усугублять течение первичной МР и влиять на ее клиническое проявление. В случае вторичной МР ишемия миокарда напрямую вызывает изменения в клапанном аппарате через дисфункцию папиллярных мышц и ремоделирование левого желудочка. Понимание этой взаимосвязи имеет решающее значение для выбора оптимальной тактики лечения и улучшения прогноза у пациентов с МР [17]. Многие распространенные кардиохирургические операции, такие как коронарное шунтирование (КШ), протезирование АК и пластика или протезирование МК, требуют использования искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на то что эти процедуры выполняются у разных категорий пациентов и направлены на решение различных задач, показано, что длительность ИК и время зажима аорты независимо связаны с более высоким риском осложнений и летальности после операции [18]. Так, у пациентов, перенесших длительное ИК и зажим аорты, чаще наблюдается

тяжелая коагулопатия, вызванная ИК, что приводит к повышенной кровопотере и необходимости более частого переливания крови. Кроме того, у таких пациентов выше риск развития синдрома низкого сердечного выброса. Само по себе ИК может вызывать системную воспалительную реакцию, которая негативно влияет на исход операции [19].

Цель исследования – оценить результаты КШ на работающем сердце и в условиях ИК у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением аортального и митрального клапанов.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер и включало анализ данных пациентов, оперированных в 2015–2023 гг. в отделении кардиохирургии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В выборку вошли 132 пациента, соответствовавшие критериям включения и исключения.

Критерии включения: подтвержденный диагноз ишемической болезни сердца с поражением АК или МК, а также проведение одномоментного хирургического вмешательства – КШ и коррекции патологии клапанов сердца.

Критерии исключения: острый коронарный синдром на момент госпитализации, многоклапанное поражение сердца, требующее одновременной коррекции, а также патология восходящей аорты, требующая реконструкции. Из анализа также исключались больные, ранее перенесшие кардиохирургические операции, пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек, требующей заместительной терапии (диализа), с циррозом печени любой стадии, а также лица с выраженной дыхательной недостаточностью на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от типа операции: КШ с использованием ИК и кардиоплегии (до PSM n = 72, после PSM n = 67), КШ на работающем сердце (n = 65). Каждая из этих групп была дополнительно разделена на подгруппы в зависимости от коррекции клапанной патологии: КШ с применением ИК и коррекция АК (до PSM n = 41, после PSM n = 36) или МК (n = 31), КШ на работающем сердце с одновременной коррекцией АК (n = 36) или МК (n = 29).

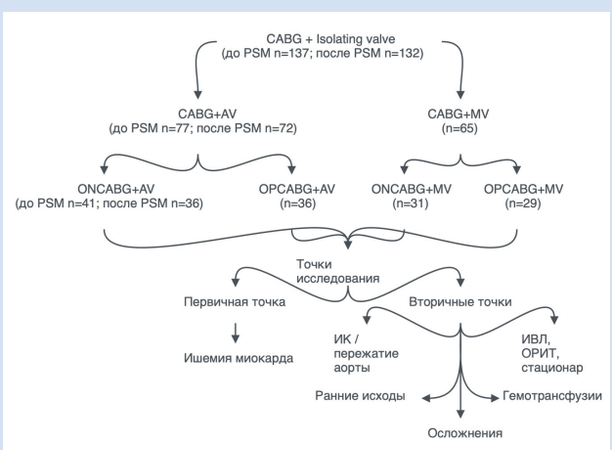
У пациентов с митральной патологией метод PSM показал отсутствие значимых межгрупповых различий. В подгруппах с аортальной патологией выявлены различия, однако после применения PSM удалось достичь баланса (ASMD < 0,25) (*рисунок*).

Первичной точкой исследования являлся анализ исходов коронарного шунтированияКШ и хирургической коррекции клапанных пороков клапанов сердца с приоритетным акцентомакцентом на продолжительностиь миокардиальной ишемии. Второстепенные задачи включали оценку влияния длительности искусственного кровообращенияИК и времени пережатия аорты на ранние послеоперационные результаты, в том числе продолжительность искусственной вентиляции леёгких, сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и общую длительность госпитализации. Дополнительно проводилсяпроведен анализ потребности в гемотрансфузиях, эхокардиографических параметров, а также частоты и структуры послеоперационных осложнений.

Доступ осуществлен через полную срединную стернотомию с выделением внутренней грудной артерии и одновременным забором аутовенозных графтов с нижних конечностей.

В группе КШ на работающем сердце левая внутренняя грудная артерия анастомозирована с передней межжелудочковой артерией, аутовенные шунты наложены на заднюю межжелудочковую артерию и ветвь тупого края. Далее был подключен аппарат ИК по схеме «аорта – верхняя и нижняя полые вены» с проведением селективной либо неселективной антеградной кардиоплегии. В зависимости от характера клапанного порока были выполнены пластика или протезирование. Во второй группе КШ и реконструкции на клапане проведены в условиях ИК и кардиоплегии.

После завершения клапанного этапа производительность ИК постепенно снижалась до его прекращения. На завершающем этапе во всех группах на пристеночно отжатой аорте были сформированы проксимальные аутовенозные анастомозы.



Дизайн исследования

Примечание: *ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; AV – аортальный клапан; CABG – коронарное шунтирование; MV – митральный клапан; ONCABG – коронарное шунтирование в условиях ИК; OPCABG – коронарное шунтирование на работающем сердце; PSM – метод статистического сопоставления.*

Design scheme

Note: *MV – mechanical ventilation; CPB – cardiopulmonary bypass; ICU – Intensive Care Unit; AV – aortic valve; CABG – coronary artery bypass grafting; MV – mitral valve; ONCABG – on-pump coronary artery bypass grafting; OPCABG – off-pump coronary artery bypass grafting; PSM – propensity score matching.*

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica (StatSoft, США). Проверка нормальности распределения осуществлена критерием Шапиро – Уилка. Количественные данные описаны в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD). Для сравнения количественных показателей использован t-тест Стьюдента. Качественные переменные приведены абсолютными значениями (n) и их процентными распределениями (%). Категориальные переменные проанализированы посредством χ^2-критерия или точного критерия Фишера.

Для минимизации систематических ошибок и повышения сопоставимости групп использован метод propensity score matching (PSM). Индекс склонности рассчитан с включением клинически значимых ковариат (тип клапанной патологии, возраст, пол, сопутствующие заболевания, EuroSCORE II, показатели функции почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет). Сопоставление проведено методом ближайшего соседа (1:1) с ограничением caliper в 0,2 стандартного отклонения логита. Баланс оценен по стандартизированной разнице средних (ASMD), где значения < 0,10 считались хорошим балансом, а < 0,25 – приемлемым.

В подгруппах пациентов с митральной патологией PSM-анализ не показал межгрупповых различий, что подтвердило исходную сопоставимость выборок. В подгруппах с аортальной патологией исходно отмечены статистически значимые различия (особенно в возрасте), однако после применения PSM удалось достичь приемлемого уровня баланса (ASMD < 0,25).

Для оценки предикторов ранней летальности и серьезных осложнений применена бинарная логистическая регрессия. В модель вошли определенные заранее клинически значимые параметры: возраст, EuroSCORE II, длительность ИК, время пережатия аорты, объем гемотрансфузий и осложнения.

Статистически значимыми считались результаты при уровне $p < 0,05$. Для визуализации данных использованы графики размаха, столбчатые диаграммы и таблицы сопряженности.

Результаты

Средний возраст пациентов с патологией АК был выше в группе ИК на работающем сердце по сравнению с КШ в условиях ИК (67,25 ± 5,3 против 66,1 ± 5,9 года, $p = 0,13$). Средний возраст пациентов с патологией МК между группами статистически значимо не различался. В обеих группах отмечен сопоставимый половой состав, с преобладанием мужчин.

Сопутствующие заболевания также не продемонстрировали статистически значимых различий между группами. Основные заболевания включали гипертоническую болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ожирение и другие состояния, характерные для этой когорты пациентов. Оценка рисков по шкале EuroSCORE II не показала статистически значимого различия между группами. Клинико-демографические данные пациентов представлены в табл. 1.

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее коронароангиографию для оценки коронарного русла, эхокардиографию для анализа сократительной функции и состояния клапанов, ультразвуковое исследование магистральных сосудов и органов брюшной полости, а также функциональные тесты дыхательной системы.

По результатам эхокардиографического исследования группы оказались сопоставимы, статистически значимых различий не выявлено. Этиологический анализ показал, что в группе пациентов с поражением АК преобладал аортальный стеноз, тогда как в группе пациентов с митральным поражением основным диагнозом была митральная недостаточность, преимущественно обусловленная пролапсом МК. При изучении данных коронароангиографии и ультразвукового исследования различий, имеющих статистическую значимость, между группами также не зафиксировано. Полный перечень проведенных инструментальных исследований представлен в табл. 2.

В группе КШ без ИК, в сравнении с КШ в условиях ИК, наблюдалось улучшение ряда ключевых интраоперационных показателей: общая продолжительность операции, время ИК и пережатия аорты были статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Анализ интраоперационных данных представлен в табл. 3.

В группе КШ на работающем сердце, по сравнению с таковым в условиях ИК, продемонстрированы снижение потребности в компонентах крови – свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы ($p < 0,05$), меньший объем кровопотери за первые сутки и сокращение длительности искусственной вентиляции легких. В обеих группах с одинаковой частотой встречались дисциркуляторная энцефалопатия, пароксизмы фибрилляции предсердий, нарушение атриовентрикулярной проводимости, требующее установки электрокардиостимулятора, раневые осложнения. В группе КШ в условиях ИК и одновременной коррекции МК чаще наблюдались гидроторакс, требовавший пункции или дренирования плевральных полостей, и послеоперационные кровотечения, требовавшие рестернотомии. Также в группе КШ на работающем сердце отмечено значимое сокращение общей длительности госпитализации и продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В группе КШ в условиях ИК и одновременной коррекции АК зарегистрированы четыре летальных исхода: один пациент умер на 10-е сут вследствие острого респираторного дистресс-синдрома, второй – на 13-е сут от панкреонекроза, третий – также на 13-е сут вследствие острой почечной недостаточности, четвертый – на 14-е сут в результате желудочно-кишечного кровотечения, осложненного острой почечной недостаточностью. В группе КШ в услови-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр / Parameter	КШ в условиях ИК и коррекция АК / ONCABG + AV, n = 36	КШ на работающем сердце и коррекция АК / OPCABG + AV, n = 36	КШ в условиях ИК и коррекция МК / ONCABG + MV, n = 31	КШ на работающем сердце и коррекция МК / OPCABG + MV, n = 29	p I + II / III + IV
Возраст, лет / Age, years, M ± SD	67,25 ± 5,3	69,2 ± 5,6	66,8 ± 6,7	63,9 ± 8,6	0,13 / 0,15
Мужчины / Male, n (%)	27 (75,0)	21 (58,3)	24 (77,4)	23 (79,3)	0,13 / 0,85
Женщины / Female, n (%)	9 (25,0)	15 (41,7)	7 (22,6)	6 (20,7)	–
Функциональный класс стенокардии по CSS / Angina pectoris according to CSS, n (%)					
II	5 (13,9)	8 (22,2)	7 (22,6)	4 (13,8)	0,35 / 0,37
III	31 (86,1)	27 (75)	23 (74,2)	25 (86,2)	0,23 / 0,24
IV	0	1 (2,8)	1 (3,2)	0	0,31 / 1
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA / Classification by NYHA, n (%)					
II	6 (16,7)	7 (19,4)	6 (19,4)	6 (20,7)	0,75 / 0,89
III	28 (77,7)	29 (80,6)	25 (80,6)	22 (75,9)	0,77 / 0,65
IV	2 (5,6)	0	0	1 (3,4)	0,15 / 0,48
Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases					
АГ / AH, n (%)	34 (94,4)	32 (88,9)	25 (80,6)	20 (69,0)	0,39 / 0,29
Нарушения ритма сердца / Arrhythmia n (%)	5 (13,9)	10 (27,8)	14 (45,2)	13 (44,8)	0,14 / 0,97
СКФ, мл/мин/1,73м^2 / GFR, mL/min/1.73m^2, M ± SD	67,0 ± 15,4	63,2 ± 14,2	70,3 ± 16,6	71,0 ± 21,3	0,28 / 0,72
СФК < 50 мл/мин / GFR mL/min, n (%)	5 (13,9)	7 (19,4)	4 (12,9)	4 (13,8)	0,52 / 0,91
ХОБЛ / COPD, n (%)	4 (11,1)	9 (25)	5 (16,1)	7 (24,1)	0,12 / 0,43
СД / DM, n (%)	6 (16,7)	7 (19,4)	5 (16,1)	5 (17,2)	0,75 / 0,9
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, M ± SD	27,0 ± 4,0	26,9 ± 3,8	27,5 ± 3,4	27,3 ± 5,0	0,61 / 0,88
Ожирение / Obesity, n (%)	7 (19,4)	7 (19,4)	8 (25,8)	7 (24,1)	1 / 0,88
ОНМК/ТИА в анамнезе / Stroke/TIA in the anamnesis, n (%)	5 (13,9)	4 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,3)	0,88 / 0,96
EuroSCORE II, баллы / Scores, M ± SD	3,4 ± 2,6	3,8 ± 1,7	3,3 ± 1,8	3,0 ± 1,7	0,45 / 0,43

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; АК – аортальный клапан; ИК – искусственное кровообращение; ИМТ – индекс массы тела; КШ – коронарное шунтирование; МК – митральный клапан; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CSS – Канадское общество сердечно-сосудистых заболеваний; EuroSCORE II – Европейская система оценки риска кардиохирургических операций; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *AH – arterial hypertension; AV – aortic valve; BMI – body mass index; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CSS – Canadian Cardiovascular Society; DM – diabetes mellitus; EuroSCORE II scale – European system for assessing the risk of cardiac surgery; GFR – glomerular filtration rate; MV – mitral valve; NYHA – New-York Heart Association; ONCABG – on-pump coronary artery bypass grafting; OPCABG – off-pump coronary artery bypass grafting; TIA – transient ischemic attack.*

Таблица 2. Данные инструментальных методов исследований
Table 2. Data from instrumental studies

Параметр / Parameter	КШ в условиях ИК и коррекция АК / ONCABG + AV, n = 36	КШ на работающем сердце и коррекция АК / OPCABG + AV, n = 36	КШ в условиях ИК и коррекция МК / ONCABG + MV, n = 31	КШ на работающем сердце и коррекция МК / OPCABG + MV, n = 29	p I + II / III + IV
Дооперационная ЭхоКГ / Preoperative echocardiography					
ПИКС / PICS, n (%)	11 (30,6)	10 (27,8)	10 (32,3)	7 (24,1)	0,79 / 0,48
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M ± SD	59,5 ± 8,6	58,06 ± 8,5	52,6 ± 8,5	55,8 ± 9,1	0,46 / 0,16
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м^2 / LV EDV/BSA, mL/m^2, M ± SD	68,9 ± 19,8	70,6 ± 23,9	67,2 ± 19,5	71,1 ± 21,7	0,74 / 0,47
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm, M ± SD	5,2 ± 0,7	5,1 ± 0,79	5,1 ± 0,65	5,2 ± 0,99	0,49 / 0,84
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL, M ± SD	132,1 ± 41,9	130,8 ± 44,7	132 ± 40,2	141 ± 47,1	0,89 / 0,42
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm, M ± SD	3,55 ± 0,59	3,3 ± 0,66	3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,8	0,2 / 0,44
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, cm, M ± SD	55,9 ± 23,3	48,8 ± 24	61,7 ± 21,8	63,5 ± 34,4	0,2 / 0,81
УО, мл / SV, mL, M ± SD	77 ± 25,3	73,9 ± 22,6	70,4 ± 25,3	75 ± 17,4	0,35 / 0,42
ЛП, мл / LA, mL, M ± SD	92,2 ± 33,1	86,0 ± 27,4	89,4 ± 37	104,3 ± 27,3	0,58 / 0,08

ТМЖП, см / IVST, cm, M ± SD	1,34 ± 0,19	1,34 ± 0,18	1,27 ± 0,15	1,26 ± 0,18	0,9 / 0,9
ТЗСЛЖ, см / LVPWTH, cm, M ± SD	0,95 ± 0,2	0,95 ± 0,21	0,88 ± 0,15	0,94 ± 0,21	0,95 / 0,23
ММЛЖ, г/м^2 / LVMI, g/m^2, M ± SD	236,1 ± 61,1	232,3 ± 68,4	217,2 ± 57,3	231,6 ± 87	0,8 / 0,45
Индекс ММЛЖ, г/м^2 / LVMI index, g/m^2, M ± SD	124,3 ± 30,1	125,6 ± 35,6	110,2 ± 27,4	119,6 ± 47,6	0,86 / 0,34
Фиброзное кольцо АК, см / AV annulus diameter, cm, M ± SD	2,2 ± 0,25	2,1 ± 0,22	–	–	0,55
Фиброзное кольцо МК, см / MV annulus diameter, cm, M ± SD	–	–	3,6 ± 0,32	3,8 ± 0,3	0,02
Синусы Вальсальвы / Sinus of Valsalva, cm, n (%)	3,5 ± 0,37	3,4 ± 0,35	–	–	0,87
AVA VTI, см^2 / cm^2, M ± SD	0,62 ± 0,19	0,67 ± 0,16	–	–	0,2
PHT, см^2 / cm, M ± SD	373,12 ± 107,3	343,8 ± 88,4	–	–	0,41
Vena contracta, см / cm, M ± SD	0,5 ± 0,19	0,53 ± 0,1	0,61 ± 0,18	0,66 ± 0,11	0,52 / 0,18
PISA, см / cm, M ± SD	–	–	1 ± 0,3	1,1 ± 0,16	0,05
Ero, см^2 / cm^2, M ± SD	–	–	0,33 ± 0,09	0,37 ± 0,05	0,08
Площадь МК, см / The area of the MV, cm M ± SD	–	–	0,9 ± 0,05	–	–
Пиковый градиент, мм рт. ст. / Peak gradient, mmHg, M ± SD	92,9 ± 37,9	87,1 ± 33,9	–	–	0,5
Средний градиент, мм рт. ст. / Mean pressure gradient, mmHg, M ± SD	52,1 ± 20,8	51,3 ± 20,5	2,9 ± 2,7	1,9 ± 0,4	0,87 / 0,05
V_{max}, см/с / cm/s, M ± SD	499,6 ± 63,8	487,4 ± 71,9	573 ± 66,3	568,7 ± 64,1	0,47 / 0,8
ТН > 1,5 степени / TR > 1,5 rank, n (%)	–	–	11 (35,5)	15 (51,7)	0,2
СДЛА, мм рт. ст. / SPAP, mmhg, M ± SD	32,7 ± 8	35,1 ± 9	40,4 ± 10,4	42,5 ± 12,3	0,23 / 0,48
ИЭ / IE, n (%)	2 (5,6)	0	–	–	0,15
Ревматический порок / Rheumatic disease, n (%)	2 (5,6)	0	2 (6,5)	0	0,15
Пролапс МК / MV prolapse, n (%)	–	–	23 (74,2)	23 (79,3)	0,64
Отрыв хорд МК / MV chordal detachment, n (%)	–	–	12 (38,7)	17 (58,6)	0,12
Болезнь Барлоу / Barlow's disease, n (%)	–	–	1 (3,2)	1 (3,4)	1
ИМР / IMR, n (%)	–	–	8 (25,8)	4 (13,8)	0,24
АН / AR 2,5–3, n (%)	4 (11,1)	4 (11,1)	–	–	1
Тяжелый аортальный стеноз / Severe aortic stenosis, n (%)	32 (88,9)	32 (88,9)	–	–	
МН / MR 2,5–3, n (%)	–	–	29 (93,5)	29 (100)	0,16
Тяжелый митральный стеноз / Severe mitral stenosis, n (%)	–	–	2 (6,5)	0	1
ППТ, м^2 / BSA, m^2, M ± SD	1,9 ± 0,17	1,8 ± 0,17	1,96 ± 0,14	1,95 ± 0,2	0,24 / 0,82
Ультразвуковое исследование артерий / Ultrasound of the arteries					
МФА / MFA, n (%)	10 (27,8)	4 (11,1)	8 (25,8)	5 (17,2)	0,07 / 0,42
Атеросклероз БЦА / Atherosclerosis of the BCA, n (%)	9 (25)	5 (13,9)	8 (25,8)	3 (10,3)	0,35 / 0,12
Атеросклероз артерий нижних конечностей / Atherosclerosis of lower limb arteries, n (%)	3 (8,3)	5 (13,9)	3 (9,7)	6 (20,7)	0,45 / 0,23
ПКА / CAD					
Однососудистое / One – vascular, n (%)	14 (38,9)	8 (22,2)	7 (22,6)	7 (24,1)	0,12 / 0,88
Двусосудистое / Two – vascular, n (%)	10 (27,8)	13 (36,1)	12 (38,7)	10 (34,5)	0,44 / 0,73
Многососудистое (три и более бассейна) / Multivessel (three or more pools), n (%)	12 (33,3)	15 (41,7)	12 (38,7)	12 (41,4)	0,46 / 0,83

Примечание: *АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИК – искусственное кровообращение; ИМР – ишемическая митральная регургитация; ИЭ – инфекционный эндокардит; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; КШ – коронарное шунтирование; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МН – митральная недостаточность; МФА – мультифокальный атеросклероз; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПКА – поражение коронарных артерий; ППТ – площадь поверхности тела; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТН – трикуспидальная недостаточность; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; AVA VTI – расчетная площадь открытия аортального клапана; Ero – эффективная площадь отверстия регургитации; PHT – время полураспада градиента давления аортальной регургитации; PISA – метод оценки тяжести регургитации (недостаточности клапана сердца) на основе площади проксимальной части потока регургитации; Vmax – максимальная скорость потока; Vena contracta – наиболее узкая часть струи регургитации.*

Note: *AR – aortic regurgitation; AV – aortic valve; AVA VTI (Aortic Valve Area Velocity Time Integra) – calculated aortic valve opening area; BCA – brachiocephalic arteries; BSA – body surface area; CAD – coronary artery disease; EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; Ero – effective area of the regurgitation hole; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; IE – infectious endocarditis; IMR – ischemic mitral regurgitation; IVST – interventricular septum thickness; LA – left atrium; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMI – left ventricule myocardial mass; LVPWth – left ventricular posterior wall thickness; MFA – multifocal atherosclerosis; MR – mitral regurgitation; MV – mitral valve; ONCABG – on-pump coronary artery bypass grafting; OPCABG – off-pump coronary artery bypass grafting; PHT (pressure half-time) – aortic regurgitation pressure gradient half-life; PICS – postinfarction cardiosclerosis; PISA (Proximal Isovelocity Surface Area) – method for assessing the severity of regurgitation (heart valve insufficiency) based on the area of the proximal part of the regurgitation flow; Vmax – maximum flow rate; SPAP – systolic pulmonary artery pressure; SV – stroke volume; TR – tricuspid regurgitation; Vena contracta – narrowest part of the regurgitation jet.*

ях ИК и коррекции МК зарегистрированы три случая: два пациента скончались на 7-е и 9-е сут вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, еще один – от комбинации инфаркта миокарда 2-го типа и острого нарушения мозгового кровообращения. В группе КШ на работающем сердце и одновременной коррекции МК отмечен один летальный исход: пациент погиб на 5-е сут после операции от нозокомиальной пневмонии, осложненной сепсисом.

Многофакторный регрессионный анализ показал направленное влияние длительности ИК и времени кросс-клампа на риск осложнений и ранней летальности. Однако из-за малого числа событий ассоциации не достигли статистической значимости, оставаясь лишь тенденцией повышения риска. После учета временных интервалов сам по себе тип операции (КШ с или без ИК) не демонстрировал независимого влияния. Эти результаты согласуются с предположением о том, что осложнения могут быть обусловлены увеличением длительности миокардиальной ишемии и использованием ИК, что, вероятно, способствует усилению системного воспалительного ответа. Результаты анализа послеоперационного периода представлены в табл. 4.

Обсуждение

Длительные ИК и ишемия миокарда являются значимыми факторами риска развития послеоперационных осложнений. Продолжительное ИК способствует усилению системного воспалительного ответа организма, что может привести к повреждению органов и тканей, включая почки, легкие и центральную нервную систему [20]. Ишемия миокарда во время операции вызывает метаболические нарушения в кардиомиоцитах, что отрицательно сказывается на функциональном состоянии сердца и повышает риск развития сердечной недостаточности в послеоперационном периоде [21].

A.L. Axtell и соавт. продемонстрировали, что увеличение времени ИК (в пересчете на каждые 10 минут) связано с возрастанием вероятности острой почечной недостаточности (отношение шансов 1,06 на каждые 10 минут увеличения времени off-

Таблица 3. Данные интраоперационного периода
Table 3. Intraoperative data

Параметр / Parameter	КШ в условиях ИК и коррекция АК / ONCABG + AV, n = 36	КШ на работающем сердце и коррекция АК / OPCABG + AV, n = 36	КШ в условиях ИК и коррекция МК / ONCABG + MV, n = 31	КШ на работающем сердце и коррекция МК / OPCABG + MV, n = 29	p I + II / III + IV
Использование ВГА / Use of the ITA, n (%)	22 (61,1)	29 (80,6)	21 (67,7)	23 (79,3)	0,07 / 0,31
Индекс реваскуляризации / Revascularization index, M ± SD	1,89 ± 0,85	2,1 ± 0,7	2,16 ± 0,89	2,17 ± 0,8	0,11 / 0,96
Механический протез / Mechanical prosthesis, n (%)	21 (58,3)	11 (30,6)	12 (38,7)	10 (34,5)	0,008 / 0,73
Биологический протез / Biological prosthesis, n (%)	15 (41,7)	25 (69,4)	10 (32,3)	12 (41,4)	0,018 / 0,46
Пластика клапана / Valve plastic, n (%)	–	–	9 (29)	7 (24,1)	0,65
Время пережатия, мин / Clamping time, min, M ± SD	107,7 ± 25,1	83,3 ± 24,7	115,6 ± 21,9	84,07 ± 21,3	< 0,001 / < 0,001
Время ИК, мин / CPB time, min, M ± SD	141,9 ± 27,8	123,5 ± 25	166,2 ± 32,7	133,2 ± 34,9	0,003 / 0,00
Длительность операции, мин / Operation duration, min, M ± SD	339,9 ± 66,9	306,4 ± 71	352,5 ± 100,7	298,1 ± 84	0,07 / 0,02

Примечание: *АК – аортальный клапан; ВГА – внутренняя грудная артерия; ИК – искусственное кровообращение; КШ – коронарное шунтирование; МК – митральный клапан.*
Note: *AV – aortic valve; CPB – cardiopulmonary bypass; ITA – internal thoracic artery; MV – mitral valve; ONCABG – on-pump coronary artery bypass grafting; OPCABG – off-pump coronary artery bypass grafting.*

Таблица 4. Данные послеоперационного периода
Table 4. Postoperative data

Параметр / Parameter	КШ в условиях ИК и коррекция АК / ONCABG + AV, n = 36	КШ на работающем сердце и коррекция АК / OPCABG + AV, n = 36	КШ в условиях ИК и коррекция МК / ONCABG + MV, n = 31	КШ на работающем сердце и коррекция МК / OPCABG + MV, n = 29	p I + II / III + IV
Использование СЗП, дозы / FFP, doses, M ± SD	2,56 ± 0,84	2,2 ± 0,47	2,81 ±,47	2,38 ± 0,56	0,03 / 0,002
Использование эритроцитарной взвеси, дозы / Whole blood, doses, M ± SD	2,36 ± 0,48	1,94 ± 0,53	2,23 ± 0,49	1,83 ± 0,53	0,001 / 0,004
Объем кровопотери за первые сутки, мл / Volume of blood loss during the first day, mL, M ± SD	353 ± 130,7	296,3 ± 228,3	380 ± 128,4	314,4 ± 62,9	0,2 / 0,01

Длительность ИВЛ, ч / Duration of ventilation, h, M ± SD	13,3 ± 1,5	12,8 ± 1,5	12,7 ± 2,6	11,9 ± 2,1	0,15 / 0,18
Длительность пребывания в ОРИТ, сут / Duration of stay in the ICU, day, M ± SD	2,19 ± 1,39	1,5 ± 0,9	2,4 ± 2,1	1,83 ± 1,49	0,03 / 0,2
Послеоперационная ЭхоКГ / Postoperative echocardiography					
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M ± SD	56,6 ± 9,7	57,2 ± 8,6	51,9 ± 7	53,9 ± 9	0,77 / 0,33
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm, M ± SD	4,6 ± 0,58	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,49	4,6 ± 0,44	0,94 / 0,98
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL, M ± SD	105,1 ± 30,4	99,6 ± 33,8	98,9 ± 24	106 ± 26,5	0,46 / 0,28
КРС ЛЖ, см / LV ESD, cm, M ± SD	3,3 ± 0,59	3,2 ± 0,6	3,3 ± 0,38	3,4 ± 0,55	0,33 / 0,8
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, cm, M ± SD	47 ± 20,1	44,3 ± 21,3	47,8 ± 12,5	50,2 ± 23,1	0,58 / 0,61
УО, мл / SV, mL, M ± SD	57,8 ± 17,8	55,3 ± 16,1	54 ± 16,9	55,8 ± 12,3	0,53 / 0,63
ЛП, мл / LA, mL, M ± SD	76,6 ± 20,8	79,1 ± 16,4	79,2 ± 26,5	84,6 ± 19	0,57 / 0,37
ТМЖП, см / IVST, cm, M ± SD	1,34 ± 0,19	1,34 ± 0,18	1,28 ± 0,17	1,26 ± 0,18	1 / 0,79
ТЗСЛЖ, см / LVPWth, cm, M ± SD	0,95 ± 0,2	0,95 ± 0,21	0,88 ± 0,15	0,9 ± 0,21	1 / 0,23
ММЛЖ, г/м^2 / LVMI, g/m^2, M ± SD	205,7 ± 52,6	194,8 ± 51,5	177,9 ± 42,5	190,3 ± 46,9	0,37 / 0,27
Индекс ММЛЖ, г/м^2 / LVMI index, g/m^2, M ± SD	108,5 ± 27,2	105,5 ± 28	90,3 ± 21,6	98,4 ± 27	0,64 / 0,2
Фиброзное кольцо АК, см / AV annulus diameter, cm, M ± SD	1,9 ± 0,35	2,1 ± 0,21	–	–	0,08
Фиброзное кольцо МК, см / MV annulus diameter, cm, M ± SD	–	–	1,1 ± 1,7	1 ± 1,6	0,71
Vena contracta, cm, M ± SD	–	–	0,35 ± 0,05	0,35 ± 0,05	1
Пиковый градиент, мм рт. ст. / Peak gradient, mmHg, M ± SD	20,2 ± 8,4	19,3 ± 6,9	7,1 ± 1,8	7,7 ± 2,7	0,32 / 0,44
Средний градиент, мм рт. ст. / Mean pressure gradient, mmHg, M ± SD	10,7 ± 4,5	9,8 ± 3,4	3,57 ± 1,2	3,52 ± 1,3	0,34 / 0,86
АН / AR > 1,5, n (%)	4 (11,1)	4 (11,1)	–	–	1
МН / MR > 1,5, n (%)	–	–	4 (12,9)	2 (6,9)	0,43
ТН / TR > 1,5 n (%)	–	–	13 (41,9)	15 (51,7)	0,44
СДЛА, мм рт. ст. / SPAP, mmhg, M ± SD	32,7 ± 5,2	33,8 ± 5,9	36,7 ± 7,9	34,2 ± 6	0,4 / 0,17
Послеоперационные осложнения / Postoperative complications					
Дискуляторная энцефалопатия / Disculatory encephalopathy, n (%)	3 (8,3)	2 (5,6)	3 (9,7)	2 (6,9)	0,64 / 0,69
Пароксизмы ФП в п/о периоде Paroxysms of AF in the p/o period, n (%)	2 (5,6)	7 (19,4)	8 (25,8)	5 (17,2)	0,07 / 0,42
Нарушение атриовентрикулярной проводимости / Atrioventricular conduction disorder, n (%)	3 (8,3)	2 (5,6)	2 (6,5)	1 (3,4)	0,64 / 1
Кровотечение, потребовавшее рестернотомии / Bleeding requiring resternotomy, n (%)	0	1 (2,8)	2 (6,5)	0	1 / 0,49
Раневые осложнения / Wound complications, n (%)	3 (8,3)	1 (2,8)	2 (6,5)	1 (3,4)	0,3 / 1
Гидроторакс, потребовавший пункции или дренирования плевральной полости / Hydrothorax, which required puncture or drainage of the pleural cavity, n (%)	7 (19,4)	10 (27,8)	8 (25,8)	2 (6,9)	0,4 / 0,05
Exitus letalis, n (%)	4 (11,1)	0	3 (9,7)	1 (3,4)	0,04 / 0,33
Койко-дней в стационаре / Bed-days in hospital					
Средний койко-день, сут / Average bed-day, day, M ± SD	23,5 ± 9,3	20,1 ± 6,6	22,1 ± 7,5	19,6 ± 7,6	0,08 / 0,19
Койко-дней после операции, сут / Bed-days after surgery, day, M ± SD	16,6 ± 6,8	13,7 ± 4,3	17,5 ± 6,4	13,5 ± 4,8	0,03 / 0,008

Примечание: *АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; КШ – коронарное шунтирование; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МН – митральная недостаточность; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СЗП – свежезамороженная плазма; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТН – трикуспидальная недостаточность; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ЭхоКГ – эхокардиография; Vena contracta – наиболее узкая часть струи регургитации.*

Note: *AF – atrial fibrillation; AR – aortic regurgitation; AV – aortic valve; EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; FFP – fresh frozen plasma; ICU – intensive care unit; IVST – interventricular septum thickness; LA – left atrium; LV – left ventricular; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMI – left ventricule myocardial mass; LVPWth – left ventricular posterior wall thickness; MR – mitral regurgitation; MV – mitral valve; ONCABG – on-pump coronary artery bypass grafting; OPCABG – off-pump coronary artery bypass grafting; SPAP – systolic pulmonary artery pressure; SV – stroke volume; TR – tricuspid regurgitation; Vena contracta – narrowest part of the regurgitation jet.*

pump) [22]. Кроме того, длительная ишемия миокарда способствует накоплению метаболитов и активации апоптотических путей в кардиомиоцитах, что усугубляет повреждение сердечной ткани [21].

Уменьшение времени ИК и пережатия аорты является важной стратегией для минимизации негативных последствий хирургического вмешательства на сердце. Использование методик, позволяющих сократить эти периоды, способствует снижению системного воспалительного ответа, уменьшению риска органной дисфункции и улучшению клинических исходов [19].

Коронарное шунтирование на работающем сердце у пациентов с сочетанным поражением клапанного аппарата приобретает все большее значение в современной кардиохирургии. Это обусловлено способностью метода снижать риски осложнений, связанные с использованием ИК и пережатием аорты. Осложнения, возникающие вследствие применения ИК, включают острую почечную недостаточность, острую дыхательную недостаточность, нарушения коагуляции и неврологические расстройства [23].

Сокращение продолжительности ИК и времени пережатия аорты напрямую связано с уменьшением системного воспалительного ответа организма, что подтверждено в ряде исследований. Так, согласно данным N. Al-Sarraf и соавт., время пережатия аорты является независимым предиктором заболеваемости и летальности у пациентов с разной степенью риска [24].

Пациенты, перенесшие КШ на работающем сердце, демонстрировали значительно меньшую продолжительность ИК и пережатия аорты по сравнению с лицами, которым было выполнено КШ под контролем ИК. Представленные нами данные согласуются с результатами исследований, согласно которым уменьшение времени ИК и пережатия аорты связано с более быстрым восстановлением пациентов, снижением частоты осложнений и уменьшением риска летального исхода [25]. В частности, J. Chalmers и соавт. обнаружили, что сокращение времени ИК при протезировании АК улучшает исходы пациентов, включая снижение продолжительности искусственной вентиляции легких и повышение ранней выживаемости [26].

В нашем исследовании пациенты, перенесшие КШ на работающем сердце, демонстрировали более быстрое восстановление, что проявлялось сокращением длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Хотя разница в общей продолжительности госпитализации между группами была незначительной, тенденция сокращения сроков пребывания в стационаре у пациентов, оперированных без ИК, была очевидна.

Летальность в группе КШ под контролем ИК и коррекции АК составила четыре случая, в группе КШ под контролем ИК и коррекции МК – три случая, тогда как в группе КШ на работающем сердце и одномоментной коррекции МК был зарегистрирован лишь один летальный исход. Предполагается, что эти различия связаны с уменьшением времени ишемии миокарда и отсутствием негативного влияния ИК на организм, что приводит к снижению системного воспалительного ответа и, соответственно, осложнений [27].

Осложнения в раннем послеоперационном периоде в группе КШ на работающем сердце встречались реже. В частности, был менее распространен гидроторакс, требующий плевральной пункции и дренирования. Отсутствие случаев гипокоагуляционного кровотечения в группе КШ на работающем сердце и коррекции МК может быть связано с меньшей активацией системы гемостаза и воспалительного ответа, обусловленных ИК [28]. Дополнительно, в частности в работе D. Fudulu и соавт., показано, что КШ на работающем сердце эффективнее снижает частоту периоперационных инсультов и когнитивных нарушений по сравнению с таковым вмешательством в условиях ИК [29]. Также отмечено, что у пациентов с высоким риском, включая пожилых и имеющих сопутствующие заболевания, КШ без ИК обеспечивает лучшие исходы и меньшую частоту осложнений [30].

Таким образом, КШ на работающем сердце является эффективным и безопасным методом хирургического лечения у пациентов с сочетанной патологией коронарных артерий и клапанного аппарата. Сокращение времени ИК и пережатия аорты способствует уменьшению рисков осложнений и улучшению исходов лечения, что подтверждается результатами настоящего и ряда других исследований [31].

Заключение

Реваскуляризация миокарда на работающем сердце в сочетании с коррекцией порока клапанов сердца обладает значимыми преимуществами по сравнению с вмешательствами в условиях ИК: меньшая ишемия миокарда, снижение потребности в гемотрансфузиях и сокращение сроков госпитализации. У пациентов, оперированных без использования ИК, отмечены лучшие интра- и послеоперационные показатели: меньшие время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, кровопотеря и длительность искусственной вентиляции легких. Частота послеоперационных осложнений в обеих группах была сопоставимой, при этом в группе КШ без ИК определена тенденция их снижения.

Конфликт интересов

К.Р. Заракушев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.М. Тлисов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Б. Сейфатова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Заракушев Казбулат Рафикович, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9831-5868

Комаров Роман Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** ORCID 0000-0002-3904-6415

Тлисов Борис Магометович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии Университетской клинической больницы № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4094-8771

Сейфатова Насиба Баходировна, ординатор первого года специальности «Кардиология» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-5588-4923

Author Information Form

Zarakushev Kazbulat R., Postgraduate Student of the Department of Cardiovascular Surgery at the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9831-5868

Komarov Roman N., PhD, MD, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery at the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

Tlisov Boris M., Phd, Doctor of Cardiovascular Surgery, Department of Cardiac Surgery at the Educational Clinical Hospital № 1 of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4094-8771

Seifatova Nasiba B., 1st year resident in Cardiology, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-5588-4923

Вклад авторов в статью

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

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

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

СНБ – 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

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

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

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

SNB – 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 / REFERENCES

1. Chen, Q. F., Shi, S., Wang, Y. F., Shi, J., Liu, C., Xu, T., Ni, C., Zhou, X., Lin, W., Peng, Y., & Zhou, X. D. (2024). Global, Regional, and National Burden of Valvular Heart Disease, 1990 to 2021. Journal of the American Heart Association, 13(24), e037991. https://doi.org/10.1161/JAHA.124.037991

2. Myasoedova, V. A., Franchi, M., De Giorgi, D., Bonomi, A., Valerio, V., Pirola, S., Andreani, N., Rusconi, V., Bertolini, F., Massaiu, I., Pontone, G., & Poggio, P. (2025). High-Intensity Statins Promote PCSK9 Secretion and aortic valve calcification in patients with severe aortic stenosis: In vitro and clinical evidence. Pharmacological research, 215, 107737. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107737

3. Santangelo, G., Antonini-Canterin, F., & Faggiano, P. (2025). Could the Hemodynamic Progression of Aortic Valve Stenosis be Slowed Pharmacologically? The Unsolved Dilemma. Reviews in cardiovascular medicine, 26(2), 26537. https://doi.org/10.31083/RCM26537

4. Neema, P. K., & Panidapu, N. (2025). The Mechanisms and Pathophysiology of Mitral Regurgitation: A Narrative Review. Annals of cardiac anaesthesia, 28(2), 109–118. https://doi.org/10.4103/aca.aca_221_24

5. Ronco, D., Buttiglione, G., Garatti, A., & Parolari, A. (2023). Biology of mitral valve prolapse: from general mechanisms to advanced molecular patterns-a narrative review. Frontiers in cardiovascular medicine, 10, 1128195. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1128195

6. Guicciardi, N. A., De Bonis, M., Di Resta, C., Ascione, G., Alfieri, O., Maisano, F., & Vergara, P. (2022). Genetic background

of mitral valve prolapse. Reviews in cardiovascular medicine, 23(3), 96. https://doi.org/10.31083/j.rcm2303096

7. Neto, F. L., Marques, L. C., & Aiello, V. D. (2018). Myxomatous degeneration of the mitral valve. Autopsy & case reports, 8(4), e2018058. https://doi.org/10.4322/acr.2018.058

8. Olofsson, B. O., Bjerle, P., Aberg, T., Osterman, G., & Jacobsson, K. A. (1985). Prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. Acta medica Scandinavica, 218(4), 365–371. https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1985.tb08860.x

9. Cabell, C. H., Abrutyn, E., & Karchmer, A. W. (2003). Cardiology patient page. Bacterial endocarditis: the disease, treatment, and prevention. Circulation, 107(20), e185–e187. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000071082.36561.F1

10. Mazzotta, R., Orlandi, M., Scheggi, V., Marchionni, N., & Stefàno, P. (2024). Coronary embolism in left-sided infective endocarditis. A retrospective analysis from a high-volume surgical centre and review of the literature. PloS one, 19(12), e0314718. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314718

11. Li, S., Wang, Z., Fu, W., Li, F., Gu, H., Cui, N., Lin, Y., Xie, M., & Yang, Y. (2024). Left Ventricular Papillary Muscle: Anatomy, Pathophysiology, and Multimodal Evaluation. Diagnostics (Basel, Switzerland), 14(12), 1270. https://doi.org/10.3390/diagnostics14121270

12. Gambardella, I., Spadaccio, C., Singh, S. S. A., Shingu, Y., Kunihara, T., Wakasa, S., & Nappi, F. (2024). Interpapillary muscle distance independently predicts recurrent mitral regurgitation. Journal of cardiothoracic surgery, 19(1), 147. https://doi.org/10.1186/s13019-024-02631-z

13. Li, R., Hu, M., Fang, J., Wei, X., & Wan, S. (2025). Improving Repair Durability in Severe Ischemic Mitral Regurgitation: Revisiting Patient Selection and Adjunctive Repair Techniques. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery, 37(3), 257–262. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2025.04.009

14. Wierup, P., Nielsen, S. L., Egeblad, H., Scherstén, H., Kimblad, P. O., Bech-Hansen, O., Roijer, A., Nilsson, F., Nielsen, P. H., Poulsen, S. H., & Mølgaard, H. (2009). The prevalence of moderate mitral regurgitation in patients undergoing CABG. Scandinavian cardiovascular journal : SCJ, 43(1), 46–49. https://doi.org/10.1080/14017430802430943

15. Lamas, G. A., Mitchell, G. F., Flaker, G. C., Smith, S. C., Jr, Gersh, B. J., Basta, L., Moyé, L., Braunwald, E., & Pfeffer, M. A. (1997). Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. Circulation, 96(3), 827–833. https://doi.org/10.1161/01.cir.96.3.827

16. Varma, P. K., Krishna, N., Jose, R. L., & Madkaiker, A. N. (2017). Ischemic mitral regurgitation. Annals of cardiac anaesthesia, 20(4), 432–439. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_58_17

17. Sugiura, A., Yamamoto, M., Saji, M., Asami, M., Enta, Y., Nakashima, M., Shirai, S., Izumo, M., Mizuno, S., Watanabe, Y., Amaki, M., Kodama, K., Yamaguchi, J., Nakajima, Y., Naganuma, T., Bota, H., Ohno, Y., Yamawaki, M., Ueno, H., Mizutani, K., … OCEAN-Mitral Investigators (2024). Cardiac Damage in Degenerative Mitral Regurgitation Treated With Transcatheter Mitral Edge-to-Edge Repair. Circulation. Cardiovascular interventions, 17(6), e013794. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013794

18. Durmaz, D., Gündöner, S., & Tekümit, H. (2025). Association of Aortic Cross-Clamping Time with Systemic Immune Inflammation and Systemic Inflammatory Response Indexes in Isolated Coronary Bypass Surgery. Brazilian journal of cardiovascular surgery, 40(5), e20240266. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2024-0266

19. Hu, J., Liu, Y., Huang, L., Song, M., & Zhu, G. (2023). Association between cardiopulmonary bypass time and mortality among patients with acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. BMC cardiovascular disorders, 23(1), 622. https://doi.org/10.1186/s12872-023-03664-3

20. Kant, S., Banerjee, D., Sabe, S. A., Sellke, F., & Feng, J. (2023). Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction. Frontiers in medicine, 10, 1110532. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1110532

21. He, J., Liu, D., Zhao, L., Zhou, D., Rong, J., Zhang, L., & Xia, Z. (2022). Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review). Experimental and therapeutic medicine, 23(6), 430. https://doi.org/10.3892/etm.2022.11357

22. Axtell, A. L., Fiedler, A. G., Melnitchouk, S., D'Alessandro, D. A., Villavicencio, M. A., Jassar, A. S., & Sundt, T. M., 3rd (2020). Correlation of cardiopulmonary bypass duration with acute renal failure after cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 159(1), 170–178.e2. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.01.072

23. Yang, X., Zhu, L., Pan, H., & Yang, Y. (2024). Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention. Renal failure, 46(1), 2331062. https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2331062

24. Al-Sarraf, N., Thalib, L., Hughes, A., Houlihan, M., Tolan, M., Young, V., & McGovern, E. (2011). Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. International journal of surgery (London, England), 9(1), 104–109. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.10.007

25. Polomsky, M., He, X., O'Brien, S. M., & Puskas, J. D. (2013). Outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Impact of preoperative risk. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 145(5), 1193–1198. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.002

26. Chalmers, J., Pullan, M., Mediratta, N., & Poullis, M. (2014). A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 19(1), 21–26. https://doi.org/10.1093/icvts/ivu102

27. Perazzo, Á., Mariani, S., Montenegro, G. L., Conci, L., Sepúlveda, D. P. L., Steffen, S. P., Gaiotto, F. A., Lorusso, R., Caldas, S., Neto, Lins, E. M., Leal, J. C. F., & Moraes, F. R., Neto (2025). Cardiopulmonary Bypass and Cross-Clamping Times in Aortic Valve Replacement Surgery by Ministernotomy with Sutureless Prosthesis Implantation Compared to Conventional Prosthesis: A Cross-Sectional Study. Brazilian journal of cardiovascular surgery, 40(2), e20240290. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2024-0290

28. Li, X., Wang, R., Sun, D., Yao, Y., Wang, T., Luo, G., Liu, M., Xu, J., Cheng, Z., Gao, Q., Wang, Y., Wu, C., Xu, G., Lv, T., Zou, J., & Yan, M. (2023). Risk Factors for Hypocoagulability After Cardiac Surgery: A Retrospective Study. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 29, 10760296231209927. https://doi.org/10.1177/10760296231209927

29. Fudulu, D., Benedetto, U., Pecchinenda, G. G., Chivasso, P., Bruno, V. D., Rapetto, F., Bryan, A., & Angelini, G. D. (2016). Current outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: evidence from randomized controlled trials. Journal of thoracic disease, 8(Suppl 10), S758–S771. https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.80

30. Toz, H., Kuserli, Y., Türkyılmaz, G., Kavala, A. A., & Türkyılmaz, S. (2025). Comparison of Long-term Outcomes of On-pump and Off-pump Techniques in Isolated Coronary Artery Bypass Surgery: A Cohort Study. Med J Bakirkoy, 21(3), 296–304. https://doi.org/10.4274/BMJ.galenos.2025.2025.4-15

31. Qin, H., Si, P., Hua, K., & Yang, X. (2024). The value of off-pump coronary artery bypass grafting in the surgery for combined valvular and coronary heart disease. Frontiers in medicine, 11, 1451778. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1451778

Для цитирования: *Заракушев К.Р., Комаров Р.Н., Тлисов Б.М., Сейфатова Н.Б. Коронарное шунтирование на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением клапана сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 182-193. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-182-193*

To cite: *Zarakushev K.R., Komarov R.N., Tlisov B.M., Seifatova N.B. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and concomitant valvular heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 182-193. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-182-193*

УДК 616.13-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-194-200

ONLINE

ОПЫТ БЕСФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТОВ В СОННУЮ АРТЕРИЮ ПОД КОНТРОЛЕМ ВСУЗИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Ю. Колесников, А.А. Арнт, А.Р. Шабаев, Ю.А. Кудрявцева, А.А. Михайлова, Н.А. Кочергин

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

Основные положения

• Контрастиндуцированная нефропатия – серьезное осложнение эндоваскулярных вмешательств, возникающее из-за введения контрастного вещества. Распространенность нефропатии достигает 30%, а эффективных методов лечения на сегодняшний день не существует.

• В исследовании предложена методика стентирования с использованием чрескожного и внутрисосудистого ультразвукового контроля, полностью исключающая применение контрастного вещества и флюороскопии, что позволяет избежать риска развития контрастиндуцированной нефропатии.

• Использование внутрисосудистого ультразвука взамен стандартной ангиографии потенциально позволяет сократить или полностью исключить рентгеноскопию и введение контрастного вещества при стентировании.

Цель	Оценить результаты стентирования с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) без применения контрастного вещества и флюороскопии в эксперименте на животных.
Материалы и методы	Шести овцам эдильбаевской породы под наркозом и контролем чрескожного ультразвукового исследования выполнены пункция общей сонной артерии и установка интродьюсера 6F. После системной гепаринизации (2 500 ЕД) заведены коронарный проводник и датчик ВСУЗИ для оценки референсного диаметра сосуда и подбора оптимального размера стента. Параллельно датчику ВСУЗИ дистальнее заведен стент на 0,5–1,0 см. После позиционирования под контролем чрескожного и внутрисосудистого УЗИ имплантирован стент в общую сонную артерию. При мальпозиции и/или недораскрытии стента выполнена постдилатация баллонном из-под стента (14–16 атм.) с повторной оценкой результата. Овцам имплантированы коронарные баллонорасширяемые стенты размером 5 × 8 или 4,5 × 10 мм.
Результаты	Во всех случаях достигнуто оптимальное раскрытие стента, участков мальпозиции или диссекции не выявлено В послеоперационном периоде всем животным назначена двойная антиагрегантная терапия. По данным контрольного УЗИ через 3 мес. после вмешательства стенты проходимы.
Заключение	Предложенная методика бесфлюороскопического стентирования потенциально может снизить или исключить необходимость рентгеноскопии и введения контрастного вещества при стентировании периферических артерий. Данная методика показала безопасность и эффективность в эксперименте на животных, однако требует проведения клинических исследований.

Ключевые слова Внутрисосудистое ультразвуковое исследование • Контраст-индуцированная нефропатия • Флюороскопия • Стентирование.

Поступила в редакцию: *20.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *13.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Алексей Юрьевич Колесников, inobi05@yandex.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alexey Yu. Kolesnikov, inobi05@yandex.ru; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

AN EXPERIMENT WITHOUT CONTRAST IMPLANTATION OF STENTS INTO THE CAROTID ARTERY OF SHEEP UNDER THE CONTROL OF IVUS IN AN EXPERIMENT

A.Yu. Kolesnikov, A.A. Arnt, A.R. Shabaev, Yu.A. Kudryavceva, A.A. Mikhaylova, N.A. Kochergin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Contrast induced nephropathy is a serious complication of endovascular procedures caused by the administration of contrast media; its incidence reaches 30 %, and no effective treatments for contrast induced nephropathy currently exist.

• The study proposes an innovative stenting technique using external and intravascular ultrasound guidance that completely eliminates the use of contrast media and fluoroscopy, thereby avoiding the risk of developing contrast induced nephropathy.

• The use of intravascular ultrasound as a substitute for conventional angiography has the potential to reduce or completely eliminate the need for fluoroscopy and contrast media during stenting; this technique has demonstrated safety and efficacy, but requires further clinical research.

Aim	To develop a technique for contrast-free and fluoroscopic stenting in an experiment using intravascular ultrasound.
Methods	In the experiment, six healthy sheep of the Edilbaev's breed, under general anesthesia and under the control of percutaneous ultrasound, underwent puncture of the common carotid artery. After systemic heparinization (2 500 units), a IVUS sensor was installed to assess the reference diameter of the vessel and select the required stent size. In parallel to the sensor, the stent is placed 0.5–1.0 cm distally. After positioning, the IVUS sensor was inserted into a conductive catheter for further monitoring. The stent was implanted with a nominal pressure (9–10 atm), after which the IVUS was monitored, and when a malformation was detected, postdilation with a balloon from under the stent (14–16 atm.) was performed with a re-evaluation of the result. Coronary balloon-expandable stents were implanted in sheep, sizes 5 × 8 mm and 4.5 × 10 mm were used.
Results	Suturing of the puncture site was performed using an Angio-seal device. In the postoperative period, all animals were prescribed double antiplatelet therapy. On a control ultrasound 3 months after stenting, the stents are passable.
Conclusion	The problem of reducing the fluoroscopy time and the amount of contrast used remains one of the most urgent today. The use of IVUS, as a replacement for the usual angiography, can potentially lead to a decrease or even complete absence of X-ray and CA during stenting. The technique demonstrated above has shown its safety and viability. However, this methodology requires further clinical studies.

Keywords	Contrast-induced nephropathy • Intravascular ultrasound • Fluoroscopy • Stenting

Received: *20.09.2025;* ***received in revised form:*** *13.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
КИН – ультразвуковое исследование
УЗИ – контрастиндуцированная нефропатия

Введение

Атеросклероз – комплексное мультифакториальное заболевание, включающее множество клинических вариантов течения, таких как стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и хроническая артериальная недостаточность конечностей [1]. Инфаркт миокарда и инсульт являются наиболее частыми причинами смерти пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов во всем мире [2]. В целом ишемической болезнью сердца страдают более 244 млн человек [3]. Хирургическое лечение пациентов с атеросклеротическим поражением сводится к реваскуляризации.

На сегодняшний день используют как «открытые» (шунтирование и протезирование сосудов), так и эндоваскулярные методики. Интервенционные способы лечения остаются предпочтительными, так как характеризуются малой инвазивностью и быстрой реабилитацией больных, однако требуют введения контрастного вещества и флюороскопического контроля, которые обеспечивают визуализацию [4].

Наиболее распространенным осложнением эндоваскулярного вмешательства служит контрастиндуцированная нефропатия (КИН), приводящая к снижению функции почек через 48–72 ч после операции. КИН определяется при повышении сывороточного креатинина на ≥ 26,5 мкмоль/л, или более чем на 25% от исходного уровня [5]. Доля КИН варьирует от 0,6 до 2,3% у пациентов без ранее диагностированной почечной недостаточности и возрастает до 30% при наличии таких факторов риска, как пожилой возраст, сахарный диабет, ранее существовавшая почечная дисфункция, а также сердечная недостаточность [6]. КИН ассоциирована с ростом частоты развития неблагоприятных событий, увеличивает финансовые затраты и время пребывания пациентов в стационаре [5].

Хотя распространенность КИН зависит от сопутствующей патологии, объем контрастного вещества является основным фактором, способствующим развитию нефропатии независимо от исходного состояния пациента [7].

На сегодняшний день специфических методов лечения КИН не существует [8]. Тактика ведения пациентов направлена на профилактику как до, так и во время операции [5]. Профилактические меры включают адекватную гидратацию перед вмешательством, использование низкоосмолярных контрастных веществ во время процедуры, а также минимизацию их объема [4].

Необходимость сокращения продолжительности рентгеноскопии и, соответственно, лучевой нагрузки, а также количества контраста остается актуальной задачей рентгенэндоваскулярной хирургии. Воздействие ионизирующего излучения и постоянная необходимость использования специализированных средств индивидуальной защиты (тяжелый свинцовый фартук) связаны с развитием неблагоприятных событий среди медицинского персонала, включая нарушения опорно-двигательного аппарата, образование катаракты, репродуктивную дисфункцию и повышение риска развития злокачественных новообразований. Кроме того, вмешательства под флюороскопическим контролем противопоказаны при беременности [9].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) обеспечивает достаточное пространственное разрешение и глубину проникновения для визуализации артерий. С помощью ВСУЗИ оператор получает изображение стенки сосуда, что позволяет подобрать оптимальный стент и оценить результаты стентирования. Применение ВСУЗИ во время вмешательства способно минимизировать объем контрастного вещества, а также может быть дополнением к рентгеноскопическому контролю стентирования [10].

Цель исследования – оценить результаты стентирования с использованием чрескожного и внутрисосудистого ультразвука без применения контрастного вещества и флюороскопии в эксперименте на животных.

Материалы и методы

Представленное пилотное исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 1 от 26.01.2024г). У шести овец эдильбаевской породы, выбранных для участия в данном эксперименте, отсутствовали атеросклеротические поражения сонных артерий.

Результаты

Под наркозом и контролем чрескожного ультразвукового исследования (УЗИ) выполнена пункция общей сонной артерии с установкой интродьюсера 6F. После системного введения гепарина (2 500 ЕД) заведен коронарный проводник с датчиком ВСУЗИ для оценки референсного диаметра сосуда (рис. 1) и подбора необходимого размера стента (в соответствии с диаметром медиального слоя общей сонной артерии).

Далее под контролем УЗИ заведен дополнительный коронарный проводник со стентом. Как только проксимальная кромка стента была видна на ВСУЗИ, датчик вручную был подтянут к интродьюсеру (рис. 2).

После позиционирования под контролем чрескожного и внутрисосудистого УЗИ в общую сонную артерию имплантированы коронарные баллонно-расширяемые стенты размером 5 × 8 или 4,5 × 10 мм. При мальпозиции и/или недораскрытии стента проведена постдилатация баллонном из-под стента (14–16 атм.) с повторной оценкой результата. Методом ВСУЗИ оценены площадь раскрытия, аппозиция, а также наличие диссекций. Во всех случаях до-

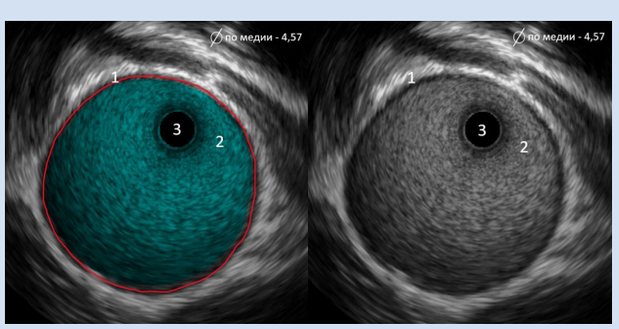


Рисунок 1. ВСУЗИ перед имплантацией стента (*1* – медиа сосуда, *2* – сосудистый просвет, *3* – датчик ВСУЗИ в просвете сосуда)

Figure 1. IVUS Before Stent Implantation (*1* – vascular media, *2* – vascular lumen, *3* – IVUS probe in the vessel lumen)

стигнуто оптимальное раскрытие стента, участков мальпозиции или диссекции не выявлено (рис. 3).

Ушивание места пункции проведено с использованием устройства Angio-Seal (Terumo, Япония).

В послеоперационном периоде всем животным назначена двойная дезагрегантная терапия, состоявшая из приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в течение 6 мес. с момента имплантации стента. По данным контрольного УЗИ (через 3 мес. после вмешательства) стенты проходимы (рис. 4). В послеоперационном периоде тромбозов, гематом и инфекционных осложнений не зарегистрировано.

Обсуждение

В исследовании использована овечья модель, в наибольшей степени подходящая для тестирования сердечно-сосудистых имплантатов *in vivo*, так как позволяет моделировать наихудший случай вследствие повышенной склонности сосудов овец к кальцификации, а крови – к гиперкоагуляции. Помимо этого, овцы считаются оптимальной животной моделью для оценки роста, проходимости, эндотелизации, тромборезистентности и постимплантационной визуализации сердечно-сосудистых изделий [11, 12]. Представленная нами методика может служить альтернативным способом визуализации при стентировании периферических артерий, не требующим введения контрастного вещества и флюороскопического контроля.

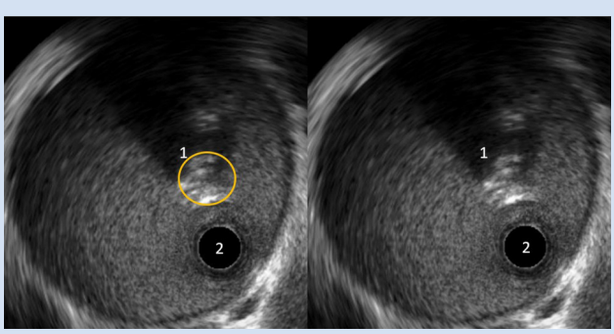


Рисунок 2. Расположение стента (*1*) по отношению к датчику ВСУЗИ (*2*) при его позиционировании
Figure 2. Stent positioning (*1*) relative to the IVUS probe (*2*) during stent placement

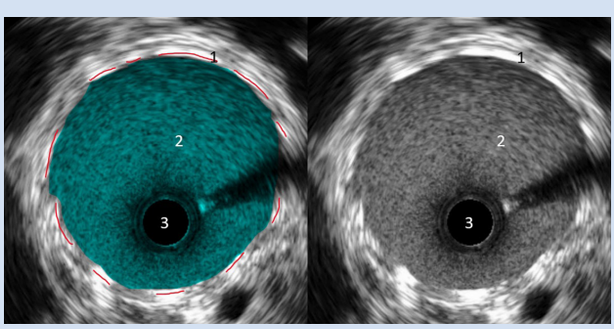


Рисунок 3. ВСУЗИ после имплантации стента, оптимальный результат (*1* – страты стента, *2* – просвет сосуда, *3* – датчик ВСУЗИ)
Figure 3. IVUS after stent implantation: optimal result (*1* – stent struts; *2* – vascular lumen; *3* – IVUS probe)

Стентирование под контролем ангиографии остается «золотым стандартом» лечения, однако требует введения контрастного вещества, которое может привести к развитию КИН. Это особенно актуально для пациентов с хронической болезнью почек. ВСУЗИ является альтернативным инструментом оценки поражения до вмешательства и результатов стентирования [13]. J. Zhang и соавт. оценена безопасность и эффективность имплантации стентов под контролем ВСУЗИ в сравнении со стандартной ангиографией у пациентов с хронической болезнью почек. В исследование вошли 1 443 пациента, из которых 723 было выполнено чрескожное коронарное вмешательство под контролем ВСУЗИ, а 720 – стентирование под ангиографическим контролем. Первичной конечной точкой исследования явилась недостаточность целевого сосуда через 12 мес.: инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть и повторная реваскуляризация целевого сосуда. Установлено, что использование ВСУЗИ способствовало значительному снижению риска недостаточности целевого сосуда [14]. Однако в данной работе не был оценен риск возникновения КИН в послеоперационном периоде.

Исследование MOZART включало сравнение результатов чрескожного коронарного вмешательства под контролем ангиографии и стентирования с использованием ВСУЗИ. Целью работы было оценить влияние ВСУЗИ на конечный объем контрастного вещества у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Включенные в исследование больные (83 человека), которые были рандомизированы на две группы с учетом метода контроля вмешательства. В обеих группа проведена гидратационная терапия. Ограничения в объеме использовании контрастного вещества в обеих группах отсутствовали. Так, использование ВСУЗИ демонстрировало значительное снижение объема контрастного вещества

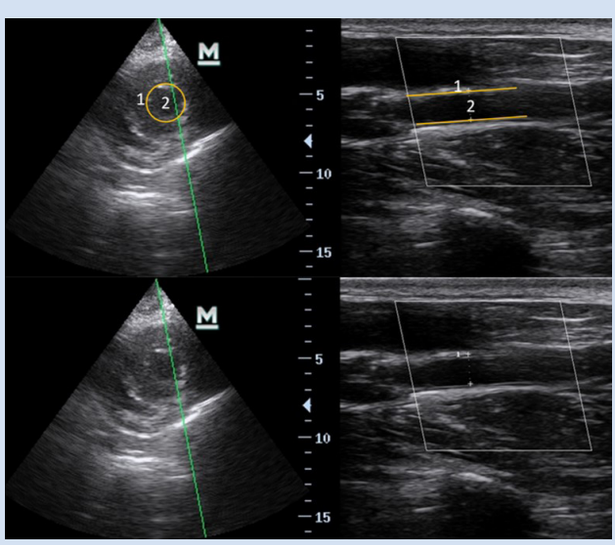


Рисунок 4. Данные чрескожного УЗИ через 3 мес. после стентирования (*1* – стент, *2* – просвет сосуда)
Figure 4. External ultrasound findings 3 months after stenting (*1* – stent, *2* – vascular lumen)

(средний объем 20 мл) по сравнению с ангиографией (средний объем 64,5 мл). Также было подтверждено, что с уменьшением объема контрастного вещества частота развития КИН снижается [7, 15].

В 2023 г. было выполнено успешное чрескожное коронарное вмешательство под контролем ВСУЗИ пациенту с сахарным диабетом 2-го типа и скоростью клубочковой фильтрации 29 мл/мин с использованием минимального объема КВ (12 мл). Продемонстрировано, что ВСУЗИ в дополнение к ангиографии способствовало предотвращению развития КИН [16]. Основными недостатками представленного случая явились необходимость введения контрастного вещества и использование флюороскопического контроля.

В 2020 г. группа ученых во главе с M. Nair представленный единственный случай стентирования без использования флюороскопии. Пациенту 42 лет было выполнено чрескожное коронарное вмешательство с минимальным объемом контрастного вещества (15 мл) без рентгеноскопического контроля. Основным методом визуализации послужила электроанатомическая картографическая система (NavX™). Процедура прошла без осложнений [17]. На примере этого случая ученые продемонстрировали, что выполнение стентирования возможно не только под контролем флюороскопии, однако введение контрастного вещества оказалось необходимым.

Заключение

Использование ВСУЗИ вместо стандартной ангиографии потенциально позволяет снизить или даже исключить необходимость рентгеноскопии и введения контрастного вещества при стентировании. Продемонстрированная методика показала безопасность и эффективность в эксперименте на животных, однако требует проведения клинических исследований.

Конфликт интересов

А.Ю. Колесников заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Арнт заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0003 «Разработка новых изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии. Переход к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению. Создание системы обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Колесников Алексей Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6247-1287

Арнт Анастасия Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2438-0506

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

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор медицинских 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

Author Information Form

Kolesnikov Alexey Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6247-1287

Arnt Anastasia A., Junior Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2438-0506

Shabaev Amin R., Junior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Kudryavtseva Yulia A., PhD, MD, Chief Researcher, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Кочергин Никита Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Kochergin Nikita A., PhD, Head of the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

KNA – 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

1. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. Life Sci. 2020 Oct 15;259:118379. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118379. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32890604.

2. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. J Vasc Surg. 2011 Aug;54(2):575-9. doi: 10.1016/j.jvs.2011.04.047. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21741789.

3. Novak JE, Handa R. Contrast Nephropathy Associated with Percutaneous Coronary Angiography and Intervention. Cardiol Clin. 2019 Aug;37(3):287-296. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.004. Epub 2019 May 9. PMID: 31279422.

4. Wojtasińska A, Frąk W, Lisińska W, Sapeda N, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Novel Insights into the Molecular Mechanisms of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2023 Aug 30;24(17):13434. doi: 10.3390/ijms241713434. PMID: 37686238; PMCID: PMC10487483.

5. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. Cell. 2022 May 12;185(10):1630-1645. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.004. Epub 2022 May 2. PMID: 35504280; PMCID: PMC9119695.

6. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, Mehta A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 27;68(13):1465-1473. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.099. PMID: 27659469.

7. Mariani J Jr, Guedes C, Soares P, Zalc S, Campos CM, Lopes AC, Spadaro AG, Perin MA, Filho AE, Takimura CK, Ribeiro E, Kalil-Filho R, Edelman ER, Serruys PW, Lemos PA. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interv. 2014 Nov;7(11):1287-93. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.024. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25326742; PMCID: PMC4637944.

8. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. Kidney Int. 2003 Jul;64(1):128-39. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00059.x. PMID: 12787403.

9. Sbruzzi G, Quadros AS, Ribeiro RA, Abelin AP, Berwanger O, Plentz RD, Schann BD. Intracoronary ultrasound-guided stenting improves outcomes: a meta-analysis of randomized trials. Arq Bras Cardiol. 2012 Jan;98(1):35-44. English, Portuguese, Spanish. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000118. Epub 2011 Dec 13. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2012 Jan;98(1):1. PMID: 22328316.

10. G.J. Dugbartey, A.N. Redington, Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical effects, Am J Physiol Renal Physiol 314 (3) (2018) F319–f328, https://doi.org/10.1152/ ajprenal.00130.2017.

11. Thomas LV, Lekshmi V, Nair PD. Tissue engineered vascular grafts – preclinical aspects. Int J Cardiol. 2013; 167 (4): 1091–1100. PMID: 23040078. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.069.

12. Swartz DD, Andreadis ST. Animal models for vascular tissue-engineering. Curr Opin Biotechnol. 2013; 24 (5): 916–925. doi: 10.1016/j.copbio.2013.05.005. PMID:23769861.

13. Hibi K, Kimura K, Umemura S. Clinical utility and significance of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions. Circ J. 2015;79(1):24-33. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1044. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25744628.

14. Zhang J, Gao X, Ge Z, Han L, Lu S, Qian X, Li Q, Lu Q, Chen C, Chen SL; ULTIMATE Investigators. Impact of intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation on patients with chronic kidney disease: Results from ULTIMATE trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Jun 1;93(7):1184-1193. doi: 10.1002/ccd.28308. Epub 2019 May 22. PMID: 31116913.

15. Кочергин Н.А., Ганюков В.И. Рандомизированное исследование превентивной реваскуляризации нестабильных бляшек коронарных артерий у больных хронической ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4S):104-110. doi 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-104-110

16. Васильев Д.К., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б., Шаноян А.С. Клинический случай стентирования коронарной артерии под контролем ВСУЗИ у больного с хронической почечной недостаточностью. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):342–347. doi: 10.24060/2076-3093-2023-13-4-342-347

17. Nair M, Singal G, Yaduvanshi A, Kataria V. First in man: percutaneous coronary angioplasty using non-fluoroscopic electro-anatomic mapping. Int J Cardiovasc Imaging. 2020 Jul;36(7):1189-1190. doi: 10.1007/s10554-020-01830-8. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236907.

REFERENCES

1. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. Life Sci. 2020 Oct 15;259:118379. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118379. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32890604.

2. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. J Vasc Surg. 2011 Aug;54(2):575-9. doi: 10.1016/j.jvs.2011.04.047. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21741789.

3. Novak JE, Handa R. Contrast Nephropathy Associated with Percutaneous Coronary Angiography and Intervention. Cardiol Clin. 2019 Aug;37(3):287-296. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.004. Epub 2019 May 9. PMID: 31279422.

4. Wojtasińska A, Frąk W, Lisińska W, Sapeda N, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Novel Insights into the Molecular Mechanisms of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2023 Aug 30;24(17):13434. doi: 10.3390/ijms241713434. PMID: 37686238; PMCID: PMC10487483.

5. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. Cell. 2022 May 12;185(10):1630-1645. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.004. Epub 2022 May 2. PMID: 35504280; PMCID: PMC9119695.

6. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, Mehta A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 27;68(13):1465-1473. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.099. PMID: 27659469.

7. Mariani J Jr, Guedes C, Soares P, Zalc S, Campos CM, Lopes AC, Spadaro AG, Perin MA, Filho AE, Takimura CK, Ribeiro E, Kalil-Filho R, Edelman ER, Serruys PW, Lemos PA. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interv. 2014 Nov;7(11):1287-93. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.024. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25326742; PMCID: PMC4637944.

8. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. Kidney Int. 2003 Jul;64(1):128-39. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00059.x. PMID: 12787403.

9. Sbruzzi G, Quadros AS, Ribeiro RA, Abelin AP, Berwanger O, Plentz RD, Schann BD. Intracoronary ultrasound-guided stenting improves outcomes: a meta-analysis of randomized trials. Arq Bras Cardiol. 2012 Jan;98(1):35-44. English, Portuguese, Spanish. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000118. Epub 2011 Dec 13. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2012 Jan;98(1):1. PMID: 22328316.

10. G.J. Dugbartey, A.N. Redington, Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical effects, Am J Physiol Renal Physiol 314 (3) (2018) F319–f328, https://doi.org/10.1152/ ajprenal.00130.2017.

11. Thomas LV, Lekshmi V, Nair PD. Tissue engineered vascular grafts – preclinical aspects. Int J Cardiol. 2013; 167 (4): 1091–1100. PMID: 23040078. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.069.

12. Swartz DD, Andreadis ST. Animal models for vascular tissue-engineering. Curr Opin Biotechnol. 2013; 24 (5): 916–925. doi: 10.1016/j.copbio.2013.05.005. PMID:23769861.

13. Hibi K, Kimura K, Umemura S. Clinical utility and significance of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions. Circ J. 2015;79(1):24-33. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1044. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25744628.

14. Zhang J, Gao X, Ge Z, Han L, Lu S, Qian X, Li Q, Lu Q, Chen C, Chen SL; ULTIMATE Investigators. Impact of intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation on patients with chronic kidney disease: Results from ULTIMATE trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Jun 1;93(7):1184-1193. doi: 10.1002/ccd.28308. Epub 2019 May 22. PMID: 31116913.

15. Kochergin N.A., Ganyukov V.I. A randomized study of preventive revascularization of unstable coronary artery plaques in patients with chronic ischemic heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases 2019;8(4S):104-110 (In Russ). doi 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-104-110

16. Vasiliev D.K., Rudenko B.A., Feshchenko D.A., Shukurov F.B., Shanoyan A.S. A clinical case of coronary artery stenting under IVUS guidance in a patient with chronic renal failure. Creative Surgery and Oncology.2023;13(4):342–347. doi: 10.24060/2076-3093-2023-13-4-342-347 (In Russ)

17. Nair M, Singal G, Yaduvanshi A, Kataria V. First in man: percutaneous coronary angioplasty using non-fluoroscopic electro-anatomic mapping. Int J Cardiovasc Imaging. 2020 Jul;36(7):1189-1190. doi: 10.1007/s10554-020-01830-8. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236907.

Для цитирования: *Колесников А.Ю., Арнт А.А., Шабаев А.Р., Кудрявцева Ю.А., Михайлова А.А., Кочергин Н.А. Опыт бесфлюороскопической имплантации стентов в сонную артерию под контролем ВСУЗИ в эксперименте. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 194-200. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-194-200*

To cite: *Kolesnikov A.Yu., Arnt A.A., Shabaev A.R., Kudryavceva Yu.A., Mikhaylova A.A., Kochergin N.A. An experiment without contrast implantation of stents into the carotid artery of sheep under the control of IVUS in an experiment. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 194-200. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-194-200*

УДК 616.13-77:577.11
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-201-212

ONLINE

ORIGINAL STUDIES

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПОЛИМЕРНЫХ ЗАПЛАТ С ПРОАНГИОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ И АТРОМБОГЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ НА МОДЕЛИ ПРИМАТА

Е.А. Сенокосова, А.В. Миронов, Е.С. Сардин, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, В.Г. Матвеева, Е.А. Торгунакова, Т.Ю. Сергеева, Р.А. Мухамадияров, Л.В. Антонова

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

• Проходимость полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным покрытием в локации бедренных артерий павианов составила 80% спустя 6 мес. после имплантации. Гиперплазия неоинтимы, аневризматическое расширение, воспаление или кальцификация не обнаружены. На внутренней поверхности проходимых заплат сформировалась неоинтима, покрытая эндотелиальным монослоем на всем протяжении. Отсутствовала выраженная биорезорбция полимерной стенки.

Цель	Доклинические испытания полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием на модели приматов с оценкой их долгосрочной проходимости и ремоделирования.
Материалы и методы	Полимерные заплаты изготовлены методом эмульсионного электроспиннинга из композиции поликапролактона и полиуретана с комплексом проангиогенных факторов. На поверхности заплат сформировано гидрогелевое покрытие с илопростом и гепарином. Полимерные заплаты имплантированы в бедренную артерию пяти взрослым самцам павианов на срок 6 мес. Ультразвуковое исследование проходимости бедренных артерий с имплантированными заплатами выполнено спустя 5 сут, 1, 3 и 6 мес. после имплантации. Эксплантированные заплаты с прилежащими участками бедренных артерий исследованы с помощью стереомикроскопии и сканирующей электронной микроскопии, гистологического и иммунофлуоресцентного исследований.
Результаты	Проходимость полимерных заплат спустя 6 мес. после имплантации составила 80,0%. Доказано отсутствие гиперплазии неоинтимы и аневризматического расширения стенки заплат. Полимерные заплаты не имели выраженной биорезорбции за исследуемый период. Во всех проходимых заплатах сформировалась неоинтима без признаков гиперплазии, на всем протяжении заплат покрытая эндотелиальным монослоем. Снаружи заплат сформировалась хорошо васкуляризированная неоадвентиция.
Заключение	Через 6 мес. после имплантации полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием в бедренные артерии павианов констатирована их проходимость в 80,0% случаев с формированием эндотелиального монослоя, неоинтимы и неоадвентиции на фоне отсутствия выраженной резорбции полимерной стенки заплат. Признаков сопутствующего воспаления, кальцификации и аневризмообразования не выявлено.

Ключевые слова Полимерные заплаты для артериальной реконструкции • Электроспиннинг • Полиуретан • Поликапролактон, проангиогенные факторы • Павианы

Поступила в редакцию: *21.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.11.2025;* ***принята к печати:*** *13.12.2025*

Для корреспонденции: *Евгения Андреевна Сенокосова, sergeewa.ew@yandex.ru адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgeniya A. Senokosova, sergeewa.ew@yandex.ru address: 6, Academician Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

RESULTS OF PRECLINICAL STUDIES OF POLYMER PATCHES WITH PROANGIOGENIC FACTORS AND ANTI-TROMBOGENIC COATING ON A PRIMATE MODEL

E.A. Senokosova, A.V. Mironov, E.S. Sardin, E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, V.G. Matveeva, E.A. Torgunakova, T.Yu. Sergeeva, R.A. Mukhamadiyarov, L.V. Antonova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases," 6, Academician Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Patency of polymer patches with pro-angiogenic factors and anti-thrombogenic coating in the femoral artery of baboons reached 80% at 6 months post-implantation. No intimal hyperplasia, aneurysmal dilation, inflammation, or calcification was observed. In all patent patches, neointima formed on the luminal surface, fully lined by an endothelial monolayer; pronounced bioreabsorption of the polymer wall was absent. Thus, the patches demonstrated high functionality and biocompatibility upon long-term implantation.

Aim	To conduct preclinical trials of polymer patches with proangiogenic factors and an anti-thrombotic drug coating in a primate model, assessing their long-term patency and remodeling.
Methods	Polymer patches were fabricated using emulsion electrospinning from a polycaprolactone-polyurethane composite with a complex of proangiogenic factors. The surface of the patches featured a hydrogel coating incorporating iloprost and heparin. The polymer patches were implanted into the femoral artery of five adult male baboons for 6 months. Ultrasound examination of the femoral artery patency with the implanted patches was performed 5 days, 1, 3, and 6 months after implantation. Explanted patches and adjacent femoral artery segments were examined using stereomicroscopy and scanning electron microscopy, as well as histological and immunofluorescence studies. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism 8.
Results	The patency rate of polymer patches at 6 months post-implantation was 80.0%. The absence of neointimal hyperplasia and aneurysmal dilation of the patch wall was confirmed. After 6 months of implantation, the polymer patches showed no significant bioresorption. In all patent patches, a neointima developed without signs of hyperplasia, which was fully covered by an endothelial monolayer along the entire length of the patch. A well-vascularized neoadventitia had formed on the outer surface of the patches.
Conclusion	At 6 months post-implantation of polymer patches with proangiogenic factors and an anti-thrombotic coating into the femoral arteries of baboons, patency rate was 80.0%. The patent patches exhibited the formation of an endothelial monolayer, neointima, and neoadventitia, with no significant resorption of the polymer wall. No signs of concomitant inflammation, calcification, or aneurysm formation were detected.

Keywords	Polymer patches for arterial reconstruction • Electrospinning • Polyurethane • Polycaprolactone • Proangiogenic factors • Baboons

Received: *21.10.2025;* ***received in revised form:*** *14.11.2025;* ***accepted:*** *13.12.2025*

Список сокращений

Г – нефракционированный гепарин
И – антиагрегант илопрост
ПКЛ – поли(ε-капролактон)
ПУ – полиуретан
РФ – ростовые факторы

Введение

В структуре смертности населения острое нарушение мозгового кровообращения занимает второе место после ишемической болезни сердца. Основной причиной развития данного нарушения по ишемическому типу является стеноз брахиоцефальных артерий [1]. Ключевым хирургическим методом профилактики развития данного состояния принято считать каротидную эндартерэктомию [2, 3]. Протяженность стеноза внутренней сонной артерии более чем 2,5 см, высокая бифуркация общей сонной артерии, стенозирующие и окклюзирующие поражения противоположного бассейна вызывают значительные трудности при проведении эверсионной эндар-

терэктомии [4, 5]. Кроме того, использование синтетических и ксеноперикардиальных заплат сопровождается появлением таких осложнений пери- и постоперационного периода, как рестеноз, длительный гемостаз, гиперплазия неоинтимы и кальцификация, инфицирование заплат [6–10]. Таким образом, поиск решений для создания идеальной сосудистой заплаты остается актуальным.

Современная тканевая инженерия предлагает широкий выбор материалов и методов, позволяющих создавать не просто анатомически замещающие медицинские изделия, а изделия с функциональной активностью [11, 12]. Тканеинженерный матрикс для восстановления тканей кровеносных сосудов должен обладать не только схожими структурными и физико-механическими характеристиками, но и способностью быстрой эндотелизации для предупреждения тромбообразования [13–15]. В ряде наших предыдущих исследований показана эффективность доставки различных биомолекул в составе биодеградируемого сосудистого протеза с целью регуляции процесса регенерации сосудистой ткани [16–19].

В НИИ КПССЗ (Кемерово) разработана оригинальная технология создания функционально активной полимерной заплаты для артериальной реконструкции, устойчивой к аневризмообразованию [20]. Согласно данной технологии, полимерная заплата состоит из биодеградируемого полимера поли(ε-капролактон)а (ПКЛ) и термопластичного полиуретана (ПУ). Инкорпорирование в полимерное волокно в процессе эмульсионного электроспиннинга комплекса проангиогенных факторов (РФ), а именно сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантной молекулы (SDF-1a), направлено на формирование новообразованной сосудистой ткани в зоне локации полимерной заплаты после ее имплантации. Поверхностное лекарственного покрытие, включающее антикоагулянт нефракционированный гепарин (Г) и антиагрегант илопрост (И), призвано защитить высокопористую поверхность полимерной заплаты от адгезии тромбоцитов и запуска процессов тромбообразования для обеспечения долгосрочной проходимости артерий с имплантированными полимерными заплатами.

Ранее были представлены результаты оценки физико-механических свойств, гемосовместимости и цитотоксичности матриксов на основе ПКЛ и ПУ, а также функциональной активности атромбогенного лекарственного покрытия в составе полимерных матриксов ПКЛ/ПУ [21, 22].

Окончательная оценка дееспособности прототипа медицинского изделия определяется результатами доклинических испытаний, которые позволяют в условиях целостного организма проверить биосовместимость и долгосрочную эффективность разработанной конструкции. Поэтому выбор животной модели, максимально приближенной к человеку, является приоритетным.

Эволюционное родство обезьян с человеком, объединенных в отряде приматов, и анатомо-физиологическое сходство позволяют переносить результаты экспериментов непосредственно или с минимальной коррекцией на людей и рассматривать полученные данные как наиболее точное отражение закономерностей, происходящих в человеческом организме [23]. Приматы демонстрируют значительное сходство с человеком с точки зрения физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, реактивности и патофизиологии системы крови [23–27].

Цель настоящего исследования – доклинические испытания полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием на модели приматов с оценкой их долгосрочной проходимости и ремоделирования.

Материалы и методы

Изготовление полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ$^{Г/И}$

Полимерные заплаты изготавливали методом эмульсионного электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (MECC, Япония) из единого раствора, включающего 5,2% поли(ε-поликапролактон)а (440744, Sigma-Aldrich, США), 3,25% полиуретана – (EG80-A, Lubrizol Advanced Materials, США), 0,65% плюроника (F-127, Sigma-Aldrich, США), комплекса вводимых одномоментно проангиогенных ростовых факторов в конечной концентрации 10 мкг/мл каждого: фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor / VEGF, PSG010-100, ООО «СайСторЛаб», Россия), фактора роста фибробластов (Fibroblast growth factor / bFGF, PSG060-100, ООО «СайСторЛаб») и хемоаттрактантной молекулы SDF-1α (Stromal cell-derived factor-1 / SDF-1α, SRP3276). В роли растворителя выступил хлороформ (АО «Вектон», Россия).

Параметры электроспиннинга: напряжение – 22 кВ, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, время очистки иглы – 30 с, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 15 см, диаметр намоточного коллектора – 8,0 мм. На поверхности полимерных заплат формировали гидрогелевое покрытие из 10% водного раствора поливинилпирролидона (PanReac AppliChem, Испания). Образцы выдерживали в приготовленном растворе в течение 30 мин с дальнейшим удалением излишнего поливинилпирролидона до освобождения внутреннего просвета от раствора поливинилпирролидона с последующим высушиванием на воздухе при комнатной температуре. Далее заплаты помещали в стеклянные пробирки, заполняли аргоном и подвергали ионизирующему излучению с общей дозой поглощения 15 кГр с использованием импульсного линейно-

го ускорителя ИЛУ-10 с энергией пучка 5МэВ 50 кВТ (Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Россия). Данное облучение также способствует стерилизации полимерных заплат. Далее уже в стерильных условиях к поверхности заплат методом комплексообразования присоединяли илопрост (И, Вентавис, BERLIMED, S.A., Испания) и нефракционированный гепарин (Г, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), выдерживая заплаты в течение 30 мин в глициновом растворе pH 2,3–2,6, содержащем вышеуказанные лекарственные препараты в концентрациях 0,4 мкг/мл и 125 МЕ/мл соответственно. После высушивания получали полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$.

Имплантация полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ в бедренную артерию приматов

Доклинические испытания полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ выполнены на модели павианов возрастом от 9 до 17 лет и весом от 18 до 38 кг посредством имплантации заплат в бедренные артерии. Программа испытаний была одобрена локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из протокола № 5 от 10.04.2023).

До операции животных содержали в индивидуальных клетках в отдельном изоляторе. Последнее кормление животных перед операцией проводили накануне вечером. Премедикацию выполняли препаратом золетил в объеме 0,5 мл. За 12 ч до операции животные однократно получили нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг.

При проведении операций на приматах использовано следующее оборудование: наркозно-дыхательный аппарат Avance CS2 с принадлежностями (GE HEALTHCARE, США), операционный хирургический микроскоп серии OPMI VARIO 700 с принадлежностями (Carl Zeiss Medites AG 2014, Германия), электрокоагулятор AUTOCON III 400 BiVascularSafe с принадлежностями (Karl Storz SE & Co. KG, Германия).

Полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ эллипсовидной формы с шириной 3,0 мм в самом широком участке и длиной 3,5 см были имплантированы в бедренные артерии павианов по схеме «одно животное – одна полимерная заплата». Всего имплантировано пять заплат.

Анестезиологическое пособие: премедикация – золетил 1,0 мл внутримышечно; интубация трахеи эндотрахеальной трубкой диаметром 7,0; поддержание наркоза – севоран 1,2–1,4 об %. Мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, SpO_2.

Основной этап имплантации: доступ к бедренной артерии; системная гепаринизация 3000–5000 ЕД в/в; пережатие бедренной артерии, продольный разрез стенки бедренной артерии длиной 3,5 см. Имплантация заплаты с использованием техники обвивного шва нитью Prolene 8/0 (Ethicon, США). Стандартный протокол профилактики воздушной эмболии и запуск кровотока; ушивание раны нитью Vicril 3,0 + 2,0 (Ethicon, США); обработка шва кожным антисептиком, эниксум – подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,2 мл; экстубация.

Интраоперационное медикаментозное ведение: инфузия 0,9% NaCl 900 мл – в/в капельно; цефтриаксон 1,0 г – в/в капельно.

Послеоперационное медикаментозное ведение: цефтриаксон 1,0 г – 2 р/сут в/м в течение 7 сут; эниксум – подкожно 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл в течение 30 дней; клопидогрел 75 мг per os – 30 дней.

Послеоперационное ультразвуковое исследование с функцией доплера проходимости бедренных артерий с имплантированными полимерными заплатами выполнено спустя 5 сут, 1, 3 и 6 мес. после имплантации с использованием ультразвуковой диагностической медицинской системы Vivid E95 (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия).

Через 6 мес. после имплантации под наркотизацией животных с использованием внутримышечной инъекции 1,0 мл золетила полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ с прилежащими участками бедренных артерий эксплантированы. На культи бедренных артерий наложены лигатуры нитью лавсан 4,0 (ООО «Линтекс», Россия) с последующим повторным ушиванием раны бедра нитью Vicril 3,0 + 2,0 (Ethicon, США) и обработкой шва кожным антисептиком. В послеоперационном периоде – цефтриаксон 1,0 г 2 р/сут в/м в течение 7 сут.

Эксплантированные образцы полимерных заплат с прилежащими участками бедренных артерий помещали в (pH 7,4) 10% забуференный формалин (B06-001/M, BioVitrum, Россия) для гистологического окрашивания и сканирующей электронной микроскопии и далее хранили при комнатной температуре. Образцы для конфокальной микроскопии помещали в жидкий азот с дальнейшим хранением при –140 °C до момента проведения исследования.

Стереомикроскопия

Макроскопический анализ полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ через 6 мес. после имплантации проведен на стереомикроскопе SZ51 (Olympus, Япония) при увеличении ×8 и ×10.

Гистологическое исследование

Эксплантированные образцы полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ фиксировали в (pH 7,4) 10% забуференном формалине (B06-001/M, BioVitrum, Россия) в течение 24 ч, затем промывали проточной водой для удаления фиксирующего раствора. Далее образцы обезвоживали в шести порциях IsoPrep (06-002/M, BioVitrum, Россия) по 30 мин в каждой порции, оставляя в последней порции на ночь. Далее пропитывали образцы тремя порциями парафина при 56 °C в те-

чение 60 мин в каждой порции. Пропитанные образцы заливали гистомиксом (247, BioVitrum, Россия). Затем изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротома (HM 325, Thermo Scientific, США) и помещали их на предметные стекла (10138105PB, BioVitrum, Россия), сушили в суховоздушном термостате (ТВ-80-1, АО «ГРПЗ», Россия) в течение ночи при 37 °С. После полного высыхания образцы депарафинизировали в трех порциях о-ксилола (103118, АО «ЛенРеактив», Россия) в течение 1–2 мин и дегидратировали в трех порциях 96% спирта в течение 1–2 мин. Далее срезы окрашивали гематоксилин-эозином путем помещения их в раствор гематоксилина Гарриса (05-004, BioVitrum, Россия) на 3 мин, с последующей промывкой образцов в проточной воде 3–5 мин для подсинения. Затем срезы погружали в водно-спиртовой раствор эозина (05-011/L, BioVitrum, Россия) на 2 мин и промывали в дистиллированной воде в течение 1 мин. После срезы дегидратировали в серии спиртов от 70 до 96% по 10–20 с в каждой порции. Просветление срезов проводили в о-ксилоле 3 мин. Присутствие аморфного кальция или его кристаллических фракций определяли при помощи окрашивания образцов ализариновым красным С (011043ЛР, НПО «Алькор», Россия). Стекла со срезами эксплантированных образцов полимерных заплат погружали в 2% водный раствор ализаринового красного С на 70 с, промывали в трех порциях дистиллированной воды, затем проводили окрашивание ядер клеток флюоресцентным красителем Dapi (BMD0015, Sigma-Aldrich, США) 10 мкг/мл в течение 30 мин в темноте. После образцы отмывали в трех порциях дистиллированной воды. На последнем этапе после всех видов окрашивания срезы заключали в монтирующую среду «Витрогель» (12–005, BioVitrum, Россия) и исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении объективов ×10, ×20.

Сканирующая электронная микроскопия

Образцы эксплантированных полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ с прилежащими участками бедренных артерии фиксировали в забуференном (pH 7,4) 10% водном растворе формалина (B06-001/M, BioVitrum, Россия). После суточной фиксации в формалине (две смены раствора формалина по 12 ч каждая) материал постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (7563, Sigma-Aldrich, США) в 0,1М фосфатном буфере (10010001, Gibco, США) в течение 12 ч, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 ч. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95% этанол, все по две смены, каждая смена по 15 мин), окрашивали 2% уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95% этаноле (5 ч), обезвоживали 99,7% IsoPrep (06-002/M, BioVitrum, Россия) в течение 5 ч и ацетоном (ОКП241811ОНО, ООО «АО Реахим», Россия) в течение 1 ч, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (14910, Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1:1 (6 ч). После этого образцы переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (40300085, Electron Microscopy Sciences, США) при 60 °С. Затем образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (60799, Struers, США). Далее проводили контрастирование образцов цитратом свинца по Рейнольдсу в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. После этого проводили напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica, Германия). Визуализацию структуры поверхности образцов выполняли в процессе сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах на электронном микроскопе (S-3400N, Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Конфокальная микроскопия

Для иммунофлуоресцентного исследования из эксплантированных полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ с прилежащими участками бедренных артерий изготавливали криосрезы при помощи криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific, США) толщиной 8 мкм и помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием из поли-L-лизина (HDAS002A-W/45, Jiangsu Huida Medical Instruments Co, Китай). Полученные препараты фиксировали в 4% растворе параформальдегида в течение 10 мин, затем проводили окрашивание специфическими первичными кроличьими антителами к коллагену IV типа (1:200, ab6586, Abcam, Великобритания) и мышиными антителами к коллагену I типа (1:1000, ab 6308, Abcam, Великобритания), овечьими антителами к фактору фон Виллебранда (vWF, 1:100, ab 8822, Abcam, Великобритания) и мышиными антителами к CD31(1:100, ab 119339, Abcam, Великобритания), а также мышиными антителами к α-актину (1:0000, ab7817, Abcam, Великобритания) и кроличьими антителами к виментину (vimentin; 1:100, ab925547, Abcam, Великобритания). В течение ночи срезы инкубировались с первичными антителами при температуре 4 °С, после этого проводили окрашивание вторичными антителами осла к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (1:500, 21206, Thermo Fisher, США), и антителами осла к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (1:500, 31570, Thermo Fisher Scientific, США). Инкубацию с вторичными антителами про-

водили в течение 2 ч при комнатной температуре. После каждого этапа окрашивания препараты тщательно промывали фосфатно-солевым буфером с добавлением 0,1% Tween (P9416, Sigma-Aldrich, США). Для контрастирования ядер клеток образцы инкубировали с красителем DAPI (10 мкг/мл, D9542, Sigma-Aldrich, США) в течение 40 мин. Для избавления от автофлюоресценции окрашенные срезы обрабатывали Autofluorescence Eliminator Reagent (3384870, Millipore, США) по методике производителя. Завершающим этапом препараты заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды ProLong (2690611, Thermo Fisher, США). Препараты анализировали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе (LSM 700, Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Характер распределения данных в выборках оценивали по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me (Q1; Q3)).

Результаты

Хирургические свойства полимерных заплат и послеоперационный мониторинг проходимости

Полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ представляли собой упругий и эластичный матрикс толщиной 540 мкм (рис. 1).

Для придания необходимой формы полимерную заплату ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ формовали ножницами. При имплантации заплата беспрепятственно прокалывалась нитью Prolene 8.0 без признаков разрывов, прорезываний или расслоения материала в местах проколов. После запуска кровотока гемостаз достигался в течение 1 мин без просачивания крови через стенку заплаты. Вид зоны имплантации и ушитая рана спустя 3 сут после операции представлены на рис. 2.

Согласно данным УЗИ 100,0% проходимость бедренных артерий с полимерными заплатами ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ сохранялась в течение первых 5 сут. К концу первого месяца после имплантации было отмечено снижение проходимости до 80,0%, и по мере наблюдения к 6 мес. этот уровень оставался неизменным. Осложнений в виде аневризматических расширений или сужения просвета в зоне имплантации заплат не установлено. На рис. 3 отражена динамика проходимости сосудистых заплат.

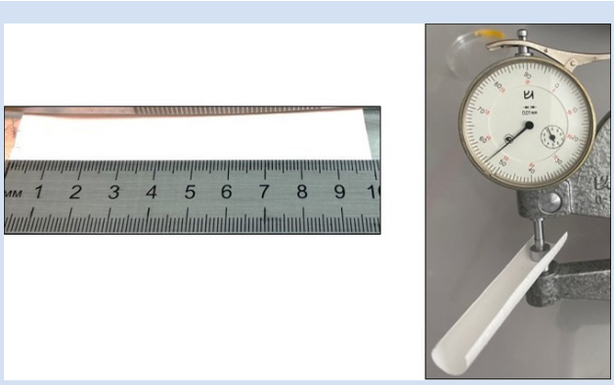


Рисунок 1. Полимерная заплата ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ – общий вид изделия и толщина

Figure 1. PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ polymeric patch – general view and thickness of the product

Результаты стереомикроскопии эксплантированных полимерных заплат

По результатам стереомикроскопии, полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$, эксплантированные из бедренных артерий павианов через 6 мес. после имплантации, были окутаны тонкой, мягкой новообразованной тканью (рис. 4, *А*). На внутренней поверхности заплат визуализировалась гладкая неоинтима без признаков гиперплазии. На внешней поверхности полимерных заплат сформировалась неоадвентиция. Толщина стенки ремоделированных заплат в совокупности с неоинтимой и неоадвентицией не превышала толщину стенки бедренной артерии павиана (см. рис. 4, *А*). В целом общий вид ремоделированной полимерной заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$, имплантированной в стенку бедренной артерии, был схож с внешним видом прилежащего участка бедренной артерии без полимерной заплаты (см. рис. 4, *В*).

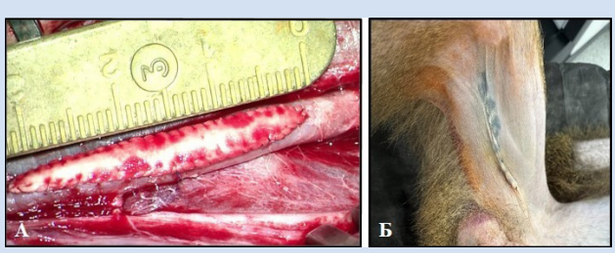


Рисунок 2. Имплантация полимерной заплаты в бедренную артерию павиана: *А* – вид имплантированной заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ после запуска кровотока; *В* – послеоперационный шов в средней трети внутренней поверхности бедра павиана спустя 3 сут после имплантации

Figure 2. Implantation of a PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ vascular patch into the baboon femoral artery: *A* – view of the implanted PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ patch after blood flow reperfusion; *B* – postoperative suture on the medial surface of the baboon's thigh at 3-day post-implantation

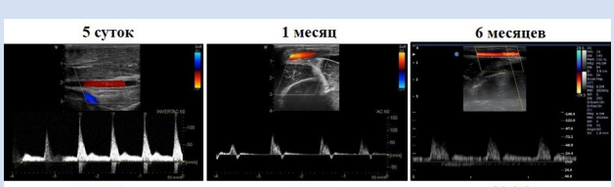


Рисунок 3. Результаты ультразвукового исследования проходимости бедренных артерий павианов с имплантированными полимерными заплатами ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$

Figure 3. Results of ultrasound assessment of the patency of PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ vascular patches implanted into the baboon femoral artery at different time points post-implantation

Результаты морфологического исследования эксплантированных полимерных заплат

Согласно данным гистологического исследования, через 6 мес. после имплантации в бедренную артерию павианов стенки полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ практически не подверглись биорезорбции (рис. 5). На внутренней поверхности заплат сформировалась неоинтима толщиной 300 (280; 320) мкм, выстланная эндотелиальным слоем на всем протяжении. С внешней стороны заплату окружала неоадвентиция 250 (220; 240) мкм. В совокупности с полимерной стенкой заплаты толщина ремоделированной заплаты составила 1 100 (1 000; 1 300) мкм. Толщина участка бедренной артерии павиана, примыкавшей к имплантированной заплате, достоверно не отличалась от толщины ремоделированной заплаты. Однако следует отметить, что в центральной части заплат признаков гиперплазии неоинтимы не выявлено, тогда как ближе к проксимальному и дистальному краям имплантированных заплат на стыке с бедренной артерией определена умеренная гиперплазия неоинтимы как заплаты, так и стенки бедренной артерии (см. рис. 5).

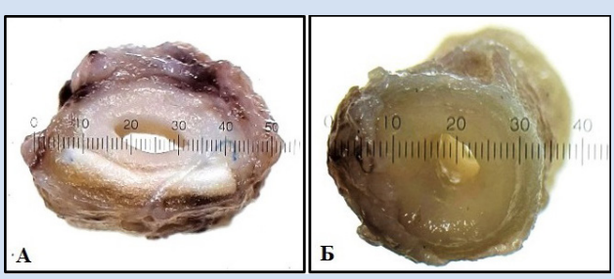


Рисунок 4. Результаты стереомикроскопии: *А* – полимерная заплата ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ через 6 мес. после имплантации в бедренную артерию павиана; *В* – прилежащий участок спазмированной бедренной артерии павиана без заплаты. Увеличение ×10

Figure 4. Stereomicroscopy results: *A* – PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ polymer patch at 6 months post-implantation into the baboon femoral artery; *B* – adjacent section of the spasmodic femoral artery of a baboon without a patch. Magnification ×10

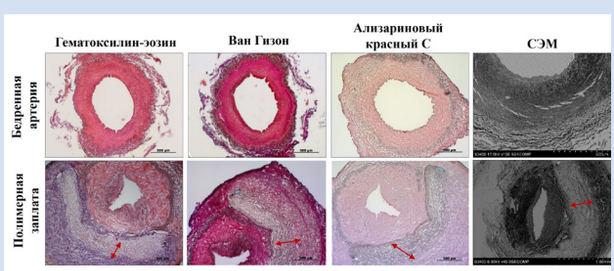


Рисунок 5. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии эксплантированных полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ и прилежащих участков бедренных артерий павианов. Линейка = 500 мкм для изображений образцов, окрашенных гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, ализариновым красным С; для снимков СЭМ – ув. ×80 и ×45 соответственно. Красной стрелкой обозначена стенка полимерной заплаты

Figure 5. The results of histological assessment and scanning electron microscopy of explanted PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ vascular patches. Scale bar = 500 microns for images of hematoxylin and eosin, Van Gieson, Alisarin Red C; magnification ×80 and ×45 used for images of SEM. The polymer wall indicated by red arrow

При исследовании стенки заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ были идентифицированы продольные коллагеновые тяжи и небольшое количество макрофагов, фибробластоподобных и гигантских многоядерных клеток. Неоадвентиция также содержала коллаген и аналогичный клеточный состав. В стенках исследуемых образцов отсутствовал эластин, воспалительных изменений и кальцификации не выявлено.

Результаты иммунофлуоресцентного анализа показали, что внутренняя поверхность проходимых заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ на всем протяжении представлена неоинтимой. На ее поверхности обнаружены непрерывный монослой зрелых эндотелиальных клеток, экспрессирующий маркер CD31 и продуцирующий vWF (рис. 6). Стоит отметить, что прилегающие участки бедренных артерий не имели столь качественной эндотелизации. Таким образом, разница в качестве эндотелизации нативных артерий возрастных павианов и внутренней поверхности полимерных заплат косвенно отражает функциональную активность проангиогенных факторов, инкорпорированных в состав полимерных заплат с целью повышения качества ремоделирования и эндотелизации.

Гладкомышечный и мезенхимальный маркеры

Спустя 6 мес. после имплантации на внутренней поверхности неоинтимы полимерных заплат были обнаружены виментин-положительные клетки, а распространение маркера соответствовало нативной артерии. Клетки, формирующие неоинтиму, в умеренной степени экспрессировали виментин и α-актин (рис. 7).

Коллагены I и IV типов

Коллаген IV типа в качестве основного компонента базальной мембраны присутствовал во всех

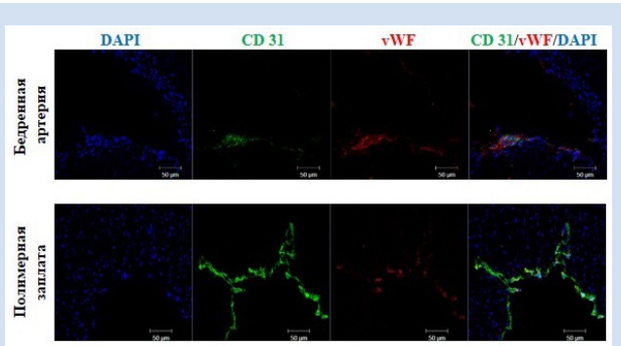


Рисунок 6. Иммунофлуоресцентное исследование полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ с выявлением маркеров зрелых эндотелиальных клеток: фактора фон Виллебранда (vWF) (зеленое свечение) и CD31^{+} (красное свечение); ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 6. Results of immunofluorescence study of PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ vascular patches for markers of mature endothelial cells Willebrand factor vWF (green light) and CD31^{+} (red light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 50 microns

проходимых заплатах ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$, покрывая поверхность неоинтимы. В ее глубоких слоях коллаген IV типа распределялся неравномерно, определен в виде отдельных волокон. (рис. 8).

Обсуждение

Реконструкция сосудистой стенки заплатой является «золотым стандартом» хирургического лечения критического сужения просвета сосуда и наиболее часто применяется при каротидной эндартерэктомии [1]. На сегодняшний день на рынке медицинских изделий представлены заплаты из различных синтетических и биологических материалов: ePTFE, полиэтилентерефталата (Dacron) и ксеноперикарда. Однако использование существующих заплат все же связано с возникновением ряда осложнений: аневризмообразованием, острым или хроническим воспалением, кальцификацией, негативным ремоделированием и постимплантационным стенозом [8]. В совокупности развитие этих осложнений приводит к необходимости повторного хирургического вмешательства, что может усложнять течение основного заболевания у коморбидных пациентов.

В связи с этим по-прежнему актуальна разработка медицинских изделий, обладающих максимальной комплаентностью с артериальной стенкой и долгосрочной эффективностью после имплантации в сосудистое русло. В настоящее время активно ведутся исследования по созданию новых материалов, обладающих высокой совместимостью с организмом и способных инициировать восстановление утраченного участка органа, ткани и его функции [28]. Наиболее перспективные разработки в данной области создаются методами тканевой инженерии [29].

В настоящем исследовании по результатам доклинических испытаний на приматах доказаны функциональная активность и долгосрочная проходимость полимерной заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$, в состав которой входят проангиогенные факторы, стимулирующие формирование новообразованной сосудистой ткани в процессе ремоделирования стенки заплаты, и атромбогенное лекарственное покрытие, защищающее высокопористую поверхность заплаты от тромбообразования.

Спустя 6 мес. после имплантации полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ в бедренные артерии павианов подтверждены не только функциональная активность комплекса проангиогенных факторов, выраженная формированием полноценного эндотелиального слоя, неоинтимы и неоадвентиции, но и долгосрочная эффективность, представленная высоким процентом проходимости бедренных артерий с имплантированными заплатами через 6 мес. после вмешательства.

Заключение

Через полгода после имплантации в бедренные артерии павианов полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием констатировано формирование элементов новообразованной сосудистой ткани в зоне локации заплат без признаков сопутствующего воспаления, кальцификации и критической биорезорбции полимерной стенки заплат. Наглядно продемонстрирована сохранность биологической активности инкорпорированных проангиогенных факторов, что способствовало формированию полноценного эндотелиального монослоя.

Конфликт интересов

Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Сардин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Сергеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А.

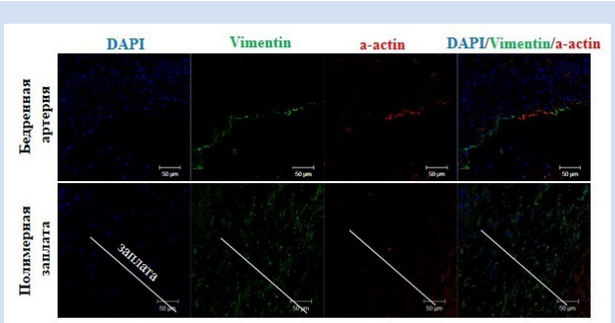


Рисунок 7. Иммунофлуоресцентное исследование полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ с выявлением a-actin (красное свечение) и vimentin (зеленое свечение); ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 7. The results of immunofluorescence study of PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ vascular patches for markers a-action (red light) and vimentin (green light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 50 microns

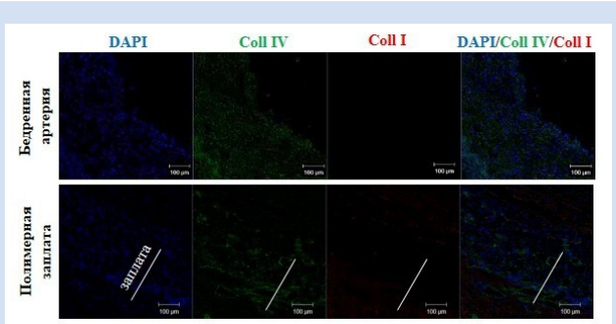


Рисунок 8. Результаты иммунофлуоресцентного исследования полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/$^{Г/И}$ с выявлением коллагена I (красное свечение) и IV (зеленое свечение) типов; ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 100 мкм

Figure 8. Results of immunofluorescence study of PCL/PU/GF/$^{Н/Л}$ vascular patches for markers of type I collagen (red light) and type IV collagen (green light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 100 microns

Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках 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».

Информация об авторах

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Миронов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Сардин Егор Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

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

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

Сергеева Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Author Information Form

Senokosova Evgeniya A., PhD in Biological Sciences, 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

Mironov Andrey V., PhD in Medical Sciences, Junior Researcher at 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** 0000-0002-8846-5077

Sardin Egor S., Junior Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Krivkina Evgeniya O., Junior Researcher at 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** 0000-0002-2500-2147

Khanova Mariam Yu., PhD in Biological Sciences, Researcher at 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** 0000-0002-8826-9244

Matveeva Vera G., PhD in Medical Sciences, Senior Researcher at 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** 0000-0002-4146-3373

Torgunakova Evgeniya 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** 0000-0002-2500-2147

Sergeeva Tatyana Yu., PhD in Medical Sciences, Ultrasound Diagnostic Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation

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

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD in Biological Sciences, Senior Researcher at the 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** 0000-0002-5558-3229

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

Antonova Larisa V., MD, PhD in Medical Sciences, Head of the Laboratory 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

Вклад авторов в статью

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

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

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

КЕО – 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

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 исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

АЛВ – 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

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

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

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

KEO – 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

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

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

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

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

ALV –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

1. 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.

2. Карпенко А.А., Кужугет Р.А., Стародубцев В.Б., Игнатенко П.В., Ким И.Н., Горбатых В.Н. Непосредственные и отдаленные результаты различных методов реконструкции каротидной бифуркации. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;17(1): 21-24. doi: 10.21688/1681-3472-2013-1-21-24.

3. Marsman M.S., Wetterslev J., Jahrome A.K., Gluud C., Moll F.L., Keus F., Koning G.G. Carotid endarterectomy with patch angioplasty versus primary closure in patients with symptomatic

and significant stenosis: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Systematic reviews. 2021;10(1):139. doi: 10.1186/s13643-021-01692-8.

4. Marsman M.S., Wetterslev J., Vriens P.W.H.E., Bleys R.L.A.W., Jahrome A.K., Moll F.L., Keus F., Koning G.G. Eversion technique versus conventional endarterectomy with patch angioplasty in carotid surgery: protocol for a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ Open. 2020;10(4):e030503. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030503.

5. Davidovic L.B., Tomic I.Z. Eversion Carotid Endarterectomy : A Short Review. J Korean Neurosurg Soc. 2020;63(3):373-379. doi: 10.3340/jkns.2019.0201.

6. Weber S.S., Annenberg A.J., Wright C.B., Braverman T.S., Mesh C.L. Early pseudoaneurysm degeneration in biologic extracellular matrix patch for carotid repair. J Vasc Surg. 2014;59(4):1116-8. doi: 10.1016/j.jvs.2013.05.012.

7. Alawy M., Tawfick W., ElKassaby M., Shalaby A., Zaki M., Hynes N., Sultan S. Late Dacron Patch Inflammatory Reaction after Carotid Endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54(4):423-429. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.015.

8. Edenfield L., Blazick E., Eldrup-Jorgensen J., Healey C., Bloch P., Hawkins R., Aranson N., Nolan B. Outcomes of carotid endarterectomy in the Vascular Quality Initiative based on patch type. J Vasc Surg. 2020;71(4):1260-1267. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.063.

9. Allen K.B., Adams J.D., Badylak S.F., Garrett H.E., Mouawad N.J., Oweida S.W., Parikshak M., Sultan P.K. Extracellular Matrix Patches for Endarterectomy Repair. Front Cardiovasc Med. 2021;8:631750. doi: 10.3389/fcvm.2021.631750.

10. Haddad F., Wehbe M.R., Hmedeh C., Homsi M., Nasreddine R., Hoballah J.J. Bilateral Carotid Patch Infection Occurring 12 years Following Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2020;65:285.e11-285.e15. doi: 10.1016/j.avsg.2019.11.005.

11. Abdulghani S., Mitchell G.R. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. Biomolecules. 2019;9(11):750. doi: 10.3390/biom9110750.

12. Abalymov A., Parakhonskiy B., Skirtach A.G. Polymer- and Hybrid-Based Biomaterials for Interstitial, Connective, Vascular, Nerve, Visceral and Musculoskeletal Tissue Engineering. Polymers (Basel). 2020;12(3):620. doi: 10.3390/polym12030620.

13. Theus A.S., Tomov M.L., Cetnar A., Lima B., Nish J., McCoy K., Mahmoudi M., Serpooshan V. Biomaterial approaches for cardiovascular tissue engineering. emergent mater. Emergent Materials. 2019;2 (2):193-207. doi: 10.1007/s42247-019-00039-3.

14. V. Sevostianova V.V., Antonova L.V., Mironov A.V., Yuzhalina.E., Silnikov V.N., Glushkova T.V., Godovikova T.S., Krivkina E.O., et al. Biodegradable Patches for Arterial Reconstruction Modified with RGD Peptides: Results of an Experimental Study. 2020;5(34):621700-21711. doi: 10.1021/acsomega.0c02593.

15. Zhuang Y., Zhang C., Cheng M., Huang J., Liu Q., Yuan G., Lin K., Hongbo Yu. Challenges and strategies for in situ endothelialization and long-term lumen patency of vascular grafts. 2020;6(6):1791-1809. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.11.028.

16. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):25-36. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

17. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Биодеградируемый сосудистый протез малого диаметра: виды модифицирования биологически активными молекулами и RGD-пептидами. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(1):86-96. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-86-96.

18. Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostianova V.V., Mironov A.V., Rezvova M.A., Shabaev A.R., Tkachenko V.O., Krutitskiy S.S., et al. Tissue-engineered carotid artery interposition grafts demonstrate high primary patency and promote vascular tissue regeneration in the ovine model. Polymers. 2021;13(16):2637. doi: 10.3390/polym13162637.

19. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Сардин Е.С., Сергеева Т.Ю., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Торгунакова Е.А., Мухамадияров Р.А., Антонова Л.В. Результаты преклинических испытаний протезов кровеносных сосудов малого диаметра на модели примата. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4):90-103. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103.

20. Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Прокудина Е.С., Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Способ изготовления функционально активной полимерной заплаты для артериальной реконструкции, устойчивой к аневризмообразованию. Патент на изобретение №2835436. Приоритет №2024106292 от 06.03.2024. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 25 февраля 2025 г.

21. Senokosova E.A., Prokudina E.S., Krivkina E.O., Glushkova T.V., Velikanova E.A., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Matveeva V.G., Antonova L.V. Composite tissue-engineered small-diameter vascular grafts based on polycaprolactone and polyurethane with growth factors and atrombogenic drug coatings: surface ultrastructure, physical and mechanical properties. Sovremennye tehnologii v medicine 2024;16(5):18. doi: 10.17691/stm2024.16.5.02.

22. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Акентьева Т.Н., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Тканеинженерный протез кровеносного сосуда: оценка качества материала и функциональной активности атромбогенного лекарственного покрытия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024; 13(3): 193-201. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-193-201.

23. Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Глушкова Т.В., Кривкина Е.О., Антонова Л. В. Оценка цитотоксичности полимерных матриксов, пригодных для изготовления сосудистых протезов малого диаметра. Фундаментальная и клиническая медицина. 2024;9(2): 20-27. doi: 10.23946/2500-0764-2024-9-2-20-27.

24. Лапин Б.А., Данилова И.Г. Перспективные направления экспериментального использования обезьян. Вестник Российской академии наук. 2020;90(1):40-46. doi: 10.31857/S0869587320010077.

25. Taylor C.B., Cox G.E., Manalo-estrella P., Southworth J., Patton D.E., Cathcart C. Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. Arch Pathol. 1962;74:16-34.

26. Clarkson T.B., Lehner N.D., Bullock B.C. Lofland H.B., Wagner W.D. Atherosclerosis in new world monkeys. Primates Med. 1976;9:90-144.

27. Didisheim R., Dewanjee M.K., Kaye M.P., Frisk C.S., Fass D.N., Wahner H.W., Tirrell M.V., Zollman P.E. Nonpredict ability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1984;30:370-376.

28. Toong D.W.Y., Toh H.W., Ng J.C.K., Wong P.E.H., Leo H.L., Venkatraman S., Tan L.P., Ang H.Y., Huang Y. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. Int J Mol Sci. 2020;21(10):3444. doi: 10.3390/ijms21103444.

29. Iwaki R., Shoji T., Matsuzaki Y., Ulziibayar A., Shinoka T. Current status of developing tissue engineering vascular technologies. Expert Opin. Biol. Ther. 2022;22(3): 433-440. doi: 10.1080/14712598.2021.1960976.

REFERENCES

1. 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. (In Russian)

2. Karpenko A., Kuzhuget R., Starodubtsev V., Ignatenko P., Kim I., Gorbatykh V. Immediate and long-term outcomes of carotid bifurcation remodeling. Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya. 2013; 17(1), 21–24.doi: 10.21688/1681-3472-2013-1-21-24. (In Russian)

3. Marsman M.S., Wetterslev J., Jahrome A.K., Gluud C., Moll F.L., Keus F., Koning G.G. Carotid endarterectomy with patch angioplasty versus primary closure in patients with symptomatic and significant stenosis: a systematic review with meta-analyses and

trial sequential analysis of randomized clinical trials. Systematic reviews. 2021;10(1):139. doi: 10.1186/s13643-021-01692-8.

4. Marsman M.S., Wetterslev J., Vriens P.W.H.E., Bleys R.L.A.W., Jahrome A.K., Moll F.L., Keus F., Koning G.G. Eversion technique versus conventional endarterectomy with patch angioplasty in carotid surgery: protocol for a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ Open. 2020;10(4):e030503. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030503.

5. Davidovic L.B., Tomic I.Z. Eversion Carotid Endarterectomy : A Short Review. J Korean Neurosurg Soc. 2020;63(3):373-379. doi: 10.3340/jkns.2019.0201.

6. Weber S.S., Annenberg A.J., Wright C.B., Braverman T.S., Mesh C.L. Early pseudoaneurysm degeneration in biologic extracellular matrix patch for carotid repair. J Vasc Surg. 2014;59(4):1116-8. doi: 10.1016/j.jvs.2013.05.012.

7. Alawy M., Tawfick W., ElKassaby M., Shalaby A., Zaki M., Hynes N., Sultan S. Late Dacron Patch Inflammatory Reaction after Carotid Endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54(4):423-429. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.015.

8. Edenfield L., Blazick E., Eldrup-Jorgensen J., Healey C., Bloch P., Hawkins R., Aranson N., Nolan B. Outcomes of carotid endarterectomy in the Vascular Quality Initiative based on patch type. J Vasc Surg. 2020;71(4):1260-1267. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.063.

9. Allen K.B., Adams J.D., Badylak S.F., Garrett H.E., Mouawad N.J., Oweida S.W., Parikshak M., Sultan P.K. Extracellular Matrix Patches for Endarterectomy Repair. Front Cardiovasc Med. 2021;8:631750. doi: 10.3389/fcvm.2021.631750.

10. Haddad F., Wehbe M.R., Hmedeh C., Homsi M., Nasreddine R., Hoballah J.J. Bilateral Carotid Patch Infection Occurring 12 years Following Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2020;65:285.e11-285.e15. doi: 10.1016/j.avsg.2019.11.005.

11. Abdulghani S., Mitchell G.R. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. Biomolecules. 2019;9(11):750. doi: 10.3390/biom9110750.

12. Abalymov A., Parakhonskiy B., Skirtach A.G. Polymer- and Hybrid-Based Biomaterials for Interstitial, Connective, Vascular, Nerve, Visceral and Musculoskeletal Tissue Engineering. Polymers (Basel). 2020;12(3):620. doi: 10.3390/polym12030620.

13. Theus A.S., Tomov M.L., Cetnar A., Lima B., Nish J., McCoy K., Mahmoudi M., Serpooshan V. Biomaterial approaches for cardiovascular tissue engineering. emergent mater. Emergent Materials. 2019;2 (2):193-207. doi: 10.1007/s42247-019-00039-3.

14. V. Sevostianova V.V., Antonova L.V., Mironov A.V., Yuzhalina.E., Silnikov V.N., Glushkova T.V., Godovikova T.S., Krivkina E.O., et al. Biodegradable Patches for Arterial Reconstruction Modified with RGD Peptides: Results of an Experimental Study. 2020;5(34):621700-21711. doi: 10.1021/acsomega.0c02593.

15. Zhuang Y., Zhang C., Cheng M., Huang J., Liu Q., Yuan G., Lin K., Hongbo Yu. Challenges and strategies for in situ endothelialization and long-term lumen patency of vascular grafts. 2020;6(6):1791-1809. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.11.028.

16. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):25-36. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

17. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Antonova L.V., Barbarash L.S. Biodegradable small-diameter vascular graft: types of modification with bioactive molecules and RGD peptides. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(1):86-96. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-86-96. (In Russian)

18. Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostianova V.V., Mironov A.V., Rezvova M.A., Shabaev A.R., Tkachenko V.O., Krutitskiy S.S., et al. Tissue-engineered carotid artery interposition grafts demonstrate high primary patency and promote vascular tissue regeneration in the ovine model. Polymers. 2021;13(16):2637. doi: 10.3390/polym13162637.

19. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4):90-103. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103. (In Russan)

20. Antonova L.V., Senokosova E.A., Prokudina E.S., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Hanova M.YU. Sposob izgotovleniya funkcional'no aktivnoj polimernoj zaplaty dlya arterial'noj rekonstrukcii, ustojchivoj k anevrizmoobrazovaniyu. Patent RU 2835436. 25.02.2025. (In Russian)

21. Senokosova E.A., Prokudina E.S., Krivkina E.O., Glushkova T.V., Velikanova E.A., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Matveeva V.G., Antonova L.V. Composite tissue-engineered small-diameter vascular grafts based on polycaprolactone and polyurethane with growth factors and atrombogenic drug coatings: surface ultrastructure, physical and mechanical properties. Sovremennye tehnologii v medicine 2024;16(5):18. doi: 10.17691/stm2024.16.5.02.

22. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Akentieva T.N., Glushkova T.V., Koshelev V.A., Khanova M.Yu., Antonova L.V. Tissue-engineered vascular graft: assessment of material quality and activity of anti-trombogenic coating. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3):193-201. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-193-201. (In Russian)

23. Velikanova E.A., Senokosova E.A., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Antonova L.V. Cytotoxicity of Polymer Scaffolds Suitable for Manufacturing of Small-Diameter Vascular Grafts. Fundamental and Clinical Medicine. 2024;9(2):20-27. doi: 10.23946/2500-0764-2024-9-2-20-27. (In Russian)

24. Lapin B.A., Danilova I.G. Perspektivnye napravleniya eksperimental'nogo ispol'zovaniya obez'yan. Vestnik Rossijskoj akademii nauk. 2020;90(1):40-46. doi: 10.31857/S0869587320010077 In Russian)

25. Taylor C.B., Cox G.E., Manalo-estrella P., Southworth J., Patton D.E., Cathcart C. Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. Arch Pathol. 1962;74:16-34.

26. Clarkson T.B., Lehner N.D., Bullock B.C. Lofland H.B., Wagner W.D. Atherosclerosis in new world monkeys. Primates Med. 1976;9:90-144.

27. Didisheim R., Dewanjee M.K., Kaye M.P., Frisk C.S., Fass D.N., Wahner H.W., Tirrell M.V., Zollman P.E. Nonpredict ability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1984;30:370-376.

28. Toong D.W.Y., Toh H.W., Ng J.C.K., Wong P.E.H., Leo H.L., Venkatraman S., Tan L.P., Ang H.Y., Huang Y. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. Int J Mol Sci. 2020;21(10):3444. doi: 10.3390/ijms21103444.

29. Iwaki R., Shoji T., Matsuzaki Y., Ulziibayar A., Shinoka T. Current status of developing tissue engineering vascular technologies. Expert Opin. Biol. Ther. 2022;22(3): 433-440. doi: 10.1080/14712598.2021.1960976.

Для цитирования: *Сенокосова Е.А., Миронов А.В., Сардин Е.С., Кривкина Е.О., Ханова М.Ю., Матвеева В.Г., Торгунакова Е.А., Сергеева Т.Ю., Мухамадияров Р.А., Антонова Л.В. Результаты доклинических испытаний полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием на модели примата. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 201-212. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-201-212*

To cite: *Senokosova E.A., Mironov A.V., Sardin E.S., Krivkina E.O., Khanova M.Yu., Matveeva V.G., Torgunakova E.A., Sergeeva T.Yu., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical studies of polymer patches with proangiogenic factors and anti-trombogenic coating on a primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 201-212. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-201-212*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-213-235
ONLINE

ORIGINAL STUDIES

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И МОНОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИ РЕЛЕВАНТНОГО КАЛЬЦИЕВОГО СТРЕССА

Д.К. Шишкова, Ю.О. Юрьева, М.Ю. Синицкий, А.В. Синицкая, В.Е. Маркова, А.И. Лазебная, А.В. Фролов, А.Г. Кутихин

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

• Патофизиологически релевантный кальциевый стресс (5 мкг кальция на 1 мл) независимо от источника (свободные ионы кальция, кальципротеиновые мономеры или частицы) приводит к повышению выделения эндотелиальными клетками в культуральную среду провоспалительных цитокинов, растворимых форм эндотелиальных рецепторов и проангиогенных факторов.

• Воздействие фетуиновых кальципротеиновых мономеров и частиц на моноциты в вышеуказанной концентрации вызывало повышение экспрессии генов рецепторов связывания с эндотелиальными клетками, увеличение выделения моноцитами провоспалительных и протромботических молекул и адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам в условиях пульсирующего потока.

• Продемонстрировано, что внутривенное введение крысам Wistar фетуиновых кальципротеиновых мономеров и кальципротеиновых частиц в вышеуказанной концентрации вызывает более выраженный провоспалительный сдвиг, чем свободные ионы Ca^{2+}, и индуцирует повышение выделения растворимых форм эндотелиальных рецепторов, провоспалительных молекул, протромботических молекул, биоактивных матрикинов и маркеров повреждения печени.

Цель	Определить патологические эффекты воздействия ионов кальция (Ca^{2+}), кальципротеиновых мономеров (КПМ-Ф) и кальципротеиновых частиц (КПЧ-Ф) на эндотелиальные клетки и моноциты.
Материалы и методы	Первичные эндотелиальные клетки (ЭК) коронарной и внутренней грудной артерий, а также моноциты человека были инкубированы с Ca^{2+} (с использованием $CaCl_2$ в качестве донора), КПМ-Ф и КПЧ-Ф для индукции патофизиологически релевантного кальциевого стресса (5 мкг кальция на 1 мл, что соответствует 10%-ному повышению уровня Ca^{2+}) с последующим анализом уровня генной экспрессии и содержания провоспалительных молекул в культуральной среде посредством дот-блот-профилирования. Анализ адгезии ЭК к моноцитам проводили после их сокультивирования в условиях 24-часового воздействия пульсирующего потока. Для оценки системного воспалительного ответа выполняли внутривенные инъекции $CaCl_2$, КПМ-Ф и КПЧ-Ф крысам Wistar с дальнейшим измерением содержания провоспалительных молекул в сыворотке методом дот-блоттинга.
Результаты	Кальциевый стресс независимо от источника (Ca^{2+}, КПМ-Ф или КПЧ-Ф) приводил к повышению выделения ЭК в культуральную среду: провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, MCP-1/CCL2, CCL5/RANTES, GM-CSF, CXCL1/GROα, MIF); растворимых форм эндотелиальных рецепторов (CD31/PECAM-1, CD105/ENG, CD147/BSG, CD106/VCAM-1), свидетельствующих о клеточной гибели или патологическом слущивании данных рецепторов; проангиогенных факторов (ангиогенин, ангиопоэтин-2, HGF, PDGF, SDF-1α). Воздействие КПЧ-Ф на моноциты вызывало повышение экспрессии генов рецепторов связывания ЭК (ITGB1, ITGA4, SELPG), а воздействие КПМ-Ф и КПЧ-Ф – увеличение выделения моноцитами провоспалительных (липокалин-2/NGAL, MMP-9, миелопероксидаза), проангиогенных (ангиогенин, BDNF) и протромботических молекул (uPAR, PAI-1, тромбоспондин-1). Посредством светлопольной микроскопии была показана повышенная адгезия моноцитов к ЭК после их 24-часовой совместной инкубации в системе пульсирующего потока с Ca^{2+},

Для корреспонденции: *Дарья Кирилловна Шишкова, shishkovadk@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Daria K. Shishkova, shishkovadk@gmail.com; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

	КПМ-Ф или КПЧ-Ф. Внутривенное введение крысам КПМ-Ф или КПЧ-Ф вызывало повышение выделения растворимых форм эндотелиальных рецепторов (VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54), провоспалительных молекул (CXCL7, CCL11/эотаксин, FLT3LG), протромботических молекул (PAI-1), матрикинов (фибулин-3, остеопонтин, эндостатин, CCN3, MMP-3), гепатокинов (гепассоцин, фетуин-A, RBP4, IGF-1, IGFBP-2/3/5/6) и белков путей метаболизма (резистин, RAGE, липокалин-2/NGAL).
Заключение	Полученные результаты свидетельствуют о патофизиологической значимости провоспалительной активации ЭК и моноцитов под воздействием кальциевого стресса в контексте развития дисфункции эндотелия.
Ключевые слова	Эндотелиальные клетки • Моноциты • Ионы кальция • Кальципротеиновые мономеры • Кальципротеиновые частицы • Провоспалительные цитокины • Дисфункция эндотелия

Поступила в редакцию: *12.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *30.09.2025;* ***принята к печати:*** *12.10.2025*

PRO-INFLAMMATORY ACTIVATION OF ENDOTHELIAL CELLS AND MONOCYTES AT CALCIUM STRESS

D.K. Shishkova, Yu.O. Yurieva, M.Yu. Sinitsky, A.V. Sinitskaya, V.E. Markova, A.I. Lazebnaya, A.V. Frolov, A.G. Kutikhin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Pathophysiological calcium stress (5 μg calcium per 1 mL) causes the release of pro-inflammatory cytokines, soluble membrane receptor forms, and pro-angiogenic factors into the cell culture medium by endothelial cells regardless of the stress source (free calcium ions, calciprotein monomers, and calciprotein particles).

• Exposure of monocytes to fetuin-centric calciprotein monomers and calciprotein particles (5 μg calcium per 1 mL) increased the expression of endothelial cell-ligating receptors, elevated the release of pro-inflammatory and pro-thrombotic molecules, and induced adhesion of monocytes to endothelial cells under the pulsatile flow.

• Intravenous administration of fetuin-centric calciprotein monomers and calciprotein particles (5 μg calcium per 1 mL) to Wistar rats induced higher pro-inflammatory response then free calcium ions, and increases the release of soluble endothelial receptor forms, pro-inflammatory molecules, pro-thrombotic molecules, bioactive matrikines, and hepatokines.

Aim	To define the pathological effects of free calcium ions (Ca^{2+}), fetuin-centric calciprotein monomers (CPM-F), and fetuin-centric calciprotein particles (CPP-F) on endothelial cells (ECs) and monocytes.
Methods	Primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) and human monocytes were incubated with Ca^{2+} (using $CaCl_2$ as a donor), calciprotein monomers, and calciprotein particles to induce pathophysiological calcium stress (5 μg per 1 mL, equal to ≈ 10% increase in Ca^{2+}) with the following analysis of the gene expression and measurement of the pro-inflammatory molecules in the cell culture medium by dot blot profiling. Adhesion of ECs to monocytes was performed after their co-culture under the 24 hours of pulsatile flow. Systemic inflammatory response was conducted by the intravenous injections of $CaCl_2$, CPM-F, and CPP-F to Wistar rats with the subsequent measurement of pro-inflammatory molecules in the serum by dot blotting.
Results	Regardless of the calcium stress mode (Ca^{2+}, CPM-F, or CPP-F), it has led to the increased release of: 1) pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, MCP-1/CCL2, CCL5/RANTES, GM-CSF, CXCL1/GROα, MIF); 2) soluble endothelial receptor forms (CD31/PECAM-1, CD105/ENG, CD147/BSG, CD106/VCAM-1)

indicating cell death or pathological shedding of these receptors; 3) pro-angiogenic factors (angiogenin, angiopoietin-2, HGF, PDGF, SDF-1α) into the cell culture medium by ECs. Exposure of monocytes to CPP-F elevated the expression of the genes encoding EC-ligating receptors (ITGB1, ITGA4, SELPG), whilst treatment with CPM-F and CPP-F increased the release of pro-inflammatory (lipocalin-2/NGAL, MMP-9, and myeloperoxidase), pro-angiogenic (angiogenic, BDNF), and pro-thrombotic (uPAR, PAI-1, thrombospondin-1) molecules by monocytes. After 24 hours of co-incubation in the pulsatile flow system, monocytes showed an increased adhesion to ECs upon the treatment with Ca^{2+}, CPM-F, or CPP-F. Intravenous administration of CPM-F or CPP-F to Wistar rats elevated an increased release of soluble endothelial receptor forms (VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54), pro-inflammatory molecules (CXCL7, CCL11/eotaxin, FLT3LG), pro-thrombotic molecules (PAI-1), matrikines (fibulin-3, osteopontin, endostatin, CCN3, MMP-3), hepatokines (hepassocin, fetuin-A, RBP4, IGF-1, IGFBP-2/3/5/6), and proteins of metabolic pathways (resistin, RAGE, lipocalin-2/NGAL).

Conclusion Our results indicate the pathophysiological relevance of endothelial and monocyte activation under calcium stress in context of endothelial dysfunction.

Keywords Endothelial cells • Monocytes • Calcium ions • Calciprotein monomers • Calciprotein particles • Pro-inflammatory cytokines • Endothelial dysfunction

Received: *12.09.2025;* ***received in revised form:*** *30.09.2025;* ***accepted:*** *12.10.2025*

Список сокращений

БСФ – бычий сывороточный фетуин-А
ВГА – внутренняя грудная артерия
КА – коронарная артерия
КПМ – кальципротеиновые мономеры
КПЧ – кальципротеиновые частицы
ФБС – это фетальная бычья сыворотка
ФСБД – фосфатно-солевой буфер по Дульбекко
ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Кальципротеиновые мономеры (КПМ) и кальципротеиновые частицы (КПЧ) являются неотъемлемыми звеньями минерального гомеостаза, представляя собой две различные формы фосфорсвязанного кальция крови. КПМ (диаметром 9–10 мкм) образуются при связывании фетуином-А формируемого в крови фосфата кальция и циркулируют в коллоидном состоянии, постепенно агрегируя в первичные (аморфные) сферические КПЧ (диаметром 30–100 мкм), которые далее при нарушениях минерального гомеостаза трансформируются во вторичные (кристаллические) веретеновидные или игольчатые КПЧ (диаметром 100–300 нм) в результате аморфно-кристаллического перехода [1–3]. В процессе циркуляции в крови КПМ интернализируются синусоидными эндотелиальными клетками (ЭК) печени и ЭК прочих кровеносных сосудов [4, 5], в то время как КПЧ поглощаются всеми вышеуказанными ЭК, циркулирующими моноцитами, а также резидентными макрофагами печени и селезенки [4–9]. Большинство КПМ, однако, остаются в циркуляции и выводятся почками, в силу малого диаметра свободно проходя через клубочковый фильтрационный барьер в отличие от КПЧ [1, 4]. Количественная оценка КПЧ в исследованиях *in vitro*, как правило, проводится посредством расчета массы кальция на 1 мл культуральной среды для объективного отражения кальциевого стресса [5, 7, 9].

В предыдущих исследованиях нашей группой показано, что воздействие КПЧ в супрафизиологических дозах (25 мкг кальция на 1 мл) вызывает эндотелиотоксические эффекты [10, 11] и провоспалительную активацию ЭК, которая сопровождается повышением экспрессии соответствующих молекул клеточной адгезии (VCAM1 и ICAM1) и увеличением выделения провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактора привлечения моноцитов MCP-1/CCL2, фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), а также хемокинов CXCL1, CXCL5 и CCL20) [9, 10, 12, 13]. Воздействие физиологических доз альбуминовых КПЧ (10 мкг кальция на 1 мл, вызывающее повышение молярной концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) в культуральной среде на 10% по аналогии с межквартильным интервалом молярной концентрации Ca^{2+} в популяции) приводило к аналогичным результатам [5]. Помимо этого, действие КПЧ также индуцирует экспрессию генов транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода (*SNAI1, SNAI2, TWIST1* и *ZEB1*), что отражает реакцию ЭК на стресс и свидетельствует о развитии их дисфункции [5, 12, 13]. Вместе с тем альбуминовые КПМ и свободные ионы кальция (Ca^{2+}) не оказывали подобного влияния на ЭК, что указывает на то, что из всех циркулирующих депо кальция дисфункцию эндотелия вызывают именно КПЧ [5].

Тем не менее дозы кальция, использованные в ранее опубликованных исследованиях по моделированию кальциевого стресса, могут быть завышенными вследствие высокой минеральной емкости альбумина, связывающего значительную долю ионов кальция из-за множества отрицательно заряженных аминокислот на своей поверхности и чрезвычайно высокой концентрации в сыворотке крови (~42 г/л) [14, 15]. Вероятно, наличие альбумина в биохимической системе для синтеза КПЧ требует добавления избыточного количества кальция (в виде $CaCl_2$) для достижения искомого повышения молярной концентрации Ca^{2+} на 10%, необходимого для моделирования патофизиологически и клинически релевантного кальциевого стресса. Таким образом, даже примененная нами ранее доза кальция в 10 мкг/мл может оказаться избыточной с учетом того, что расчетная масса ионов кальция, необходимая для повышения молярной концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови человека на 10% (~0,12 ммоль/л), составляет ~4,8 мкг/мл. С учетом многократно более низкой концентрации фетуина-А в сыворотке крови человека (~1 г/л) масса кальция, необходимая для повышения его молярной концентрации на 10%, в фетуинсодержащем растворе может оказаться существенно ниже, чем в альбуминсодержащем (10 мкг/мл). Принимая во внимание центральную роль фетуина-А в формировании КПМ и КПЧ в организме человека [1, 3], можно предположить, что фетуиновые КПМ и КПЧ (КПМ-Ф и КПЧ-Ф) могут оказаться более физиологически релевантными, чем альбуминовые, для изучения дифференциальных патологических эффектов различных видов кальциевого стресса.

Ранее нашей группой и зарубежными учеными был разработан метод одновременного синтеза КПМ и КПЧ в результате перенасыщения солями кальция и фосфора белоксодержащего физиологического раствора [4, 5, 16]. В нашем варианте указанный метод подразумевает ультрацентрифугирование для отделения КПЧ от КПМ и Ca^{2+} и последующую ультрафильтрацию для отделения КПМ (которые остаются в ретентате) от Ca^{2+}, которые оказываются в фильтрате [5, 16]. Таким образом, становится возможным получение КПМ и КПЧ из одного источника, при этом высокая концентрация белка в ретентате (за счет отсутствия его попадания в фильтрат) и отсутствие в нем свободных ионов кальция и фосфора препятствуют агрегации КПМ и формированию КПЧ [5, 16]. Распределение кальция между фракцией свободных ионов и альбуминовыми КПМ/КПЧ составило 1:1, что соответствует таковому в крови человека и свидетельствует о физиологической релевантности данного метода синтеза и фракционирования потенциальных источников кальциевого стресса [16]. Успешное получение и проведение экспериментов на альбуминовых КПМ и КПЧ позволило предположить, что данный метод может быть применен и для синтеза КПМ-Ф и КПЧ-Ф с целью анализа влияния различных видов кальциевого стресса на ЭК и моноциты, интернализирующие КПЧ в организме человека.

Цель данного исследования – сравнительный анализ эффектов физиологически релевантного кальциевого стресса (5 мкг/мл) при его достижении путем добавления Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф к культурам ЭК и моноцитов, а также при их внутривенном введении крысам Wistar.

Материалы и методы

Искусственный синтез КПМ-Ф и КПЧ-Ф

С целью приготовления биохимической системы для параллельного синтеза КПМ-Ф и КПЧ-Ф навеску в 8 мг бычьего сывороточного фетуина-А (БСФ, CAS 9014-81-7, F3385, Sigma-Aldrich, США) ресуспендировали в 4 мл стерильного физиологического раствора NaCl (154 ммоль/л, 7647-14-5, «Гротекс», ООО «ФармЛайн», Россия) и далее последовательно добавляли 2 мл раствора Na_2HPO_4 (24 ммоль/л, CAS 7558-79-4, 94046, Sigma-Aldrich, США) и 2 мл раствора $CaCl_2$ (40 ммоль/л, CAS 10043-52-4, 21115, Sigma-Aldrich, США) с ресуспендированием после добавления каждого реактива. Итоговая концентрация БСФ в смеси составляла 1 мг/мл (что соответствует медианной концентрации фетуина-А в популяции), $CaCl_2$ – 10 ммоль/л, Na_2HPO_4 – 6 ммоль/л, итоговая масса кальция – 3 200 мкг. После этого смесь аликвотировали по 8 пробиркам (по 1 мл смеси в каждой, Ac-ACT-017-L-B-S, Accumax Lab Devices, Индия), которые помещали в предварительно нагретый до 37 °C твердотельный термостат («Термит», ООО «ДНК-Технология», Россия) и инкубировали в течение 10 мин. В результате проведенной процедуры в рабочей смеси образовывались КПМ-Ф и КПЧ-Ф, а также оставались Ca^{2+}.

Далее рабочую смесь аликвотировали по 4 стерильным ультрацентрифужным пробиркам (по 2 мл на одну пробирку, 8 мл на цикл, 347357, Beckman Coulter, США) и производили ультрацентрифугирование при 200 000 × g (OPTIMA MAX-XP, Beckman Coulter, США) в течение часа. После выполнения данной процедуры осадок представлял собой сформированные КПЧ-Ф, а надосадок – КПМ-Ф и Ca^{2+}. Надосадок переносили в новые пробирки, а осадок (КПЧ-Ф) в каждой из 4 ультрацентрифужных пробирок ресуспендировали в 100 мкл воды для инъекций (7732-18-5, «Гротекс», ООО «ФармЛайн», Россия) и далее сливали в одну пробирку для последующей визуализации (при помощи сканирующей электронной микроскопии) и дальнейших экспериментов.

Разделение КПМ-Ф и Ca^{2+} осуществлялось при

помощи ультрафильтрации. Надосадок после ультрацентрифугирования в стерильных условиях ресуспендировали и аликвотировали из расчета 4 мл на один центрифужный концентратор с порогом отсечения молекулярной массы (MWCO) 30 кДа (FTT130150, Guangzhou Jet Bio-Filtration Co., Ltd, Китай). Центрифугирование надосадка осуществляли при 1 800 × g в течение 25 мин при комнатной температуре. После этого 0,5 мл оставалось внутри концентратора (обессоленный ретентат, содержащий КПМ-Ф), а 3,5 мл – в центрифужной пробирке (фильтрат, содержащий Ca^{2+}).

Измерение концентрации кальция и фетуина-А в КПМ-Ф, КПЧ-Ф и Ca^{2+}

Для измерения концентрации кальция в КПЧ-Ф, надосадке (рабочая смесь КПМ-Ф и Ca^{2+} после ультрацентрифугирования), КПМ-Ф (ретентат после ультрафильтрации) и Ca^{2+} (фильтрат после ультрафильтрации) аликвоту КПЧ-Ф разводили в 15 раз, аликвоту надосадка – в 5 раз, аликвоту КПМ-Ф – в 25 раз, аликвоту Ca^{2+} – в 10 раз. Колориметрическое определение концентрации кальция в КПЧ-Ф, надосадке, КПМ-Ф и Ca^{2+} проводили при помощи набора CalciScore (C001, AppScience Products, Россия), основанного на реакции ортокрезолфталеинкомплексона с ионами кальция в щелочной среде, согласно инструкциям производителя. Для измерения концентрации БСФ в надосадке, КПМ-Ф и Ca^{2+} аликвоту КПМ-Ф разводили в 25 раз, аликвоты надосадка и Ca^{2+} дополнительно не разводили. После ресуспендирования 25 мкл из каждого разведения использовали в качестве образца при измерении концентрации фетуина-А колориметрическим методом при помощи набора BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкциям производителя. Измерения проводили на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, США) на длине волны 575 нм (кальций) и 562 нм (фетуин-А).

Сканирующая электронная микроскопия КПЧ-Ф

Для визуализации синтезированных КПЧ-Ф при помощи сканирующей электронной микроскопии суспензию КПЧ-Ф из каждого синтеза разводили в воде для инъекций в 200 раз и визуализировали на сканирующем электронном микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме вторичных электронов с ускоряющим напряжением 10 или 30 кВ.

Культивирование ЭК

Для экспериментов с ЭК использовали коммерческие культуры первичных ЭК атерочувствительной коронарной артерии человека (HCAEC, или ЭК-КА, 300K-05a, Cell Applications, США) и первичных ЭК атерорезистентной внутренней грудной артерии человека (HITAEC, или ЭК-ВГА, 308K-05a, Cell Applications, США). Все эксперименты проводили параллельно на обеих линиях ЭК. Согласно информации поставщика, первичные ЭК человека были получены из здоровых артерий доноров с криоконсервацией на втором пассаже (500 000 клеток на виалу). Для проведения экспериментов ЭК размораживали и культивировали во флаконах Т-75 (708003, Wuxi NEST Biotechnology Co., Ltd., Китай) в среде для устойчивой пролиферации ЭК EndoBoost (EB1, AppScience Products, Россия). После двух пассажей ЭК рассевали в проточные камеры (80126, Ibidi, Германия) либо в 6-луночные планшеты (N-703001, Wuxi NEST Biotechnology Co., Ltd, Китай) и культивировали до достижения конфлюэнтности. Пассажирование (пересев) ЭК осуществляли с использованием 0,25% раствора трипсина и этилендиаминтетрауксусной кислоты (трипсин-ЭДТА, П043п, ООО НПП «ПанЭко», Россия) и 10% ФБС (FBS-HI-11A, Capricorn Scientific) для ингибирования трипсина. Непосредственно перед проведением экспериментов сывороточную среду EndoBoost заменяли на бессывороточную для поддержания физиологического состояния ЭК EndoLife (EL1, AppScience Products, Россия) с промежуточным двукратным промыванием ЭК фосфатно-солевым буфером по Дульбекко (DPBS, или ФСБД, здесь и далее – без кальция и магния, 1.2.4.7, ООО «БиолоТ») для отмывки от остаточных компонентов ФБС во избежание неспецифической кросс-реакции с бычьими антигенами при дот-блоттинге.

Выделение моноцитов

Для экспериментов с моноцитами была использована свежая периферическая кровь 8 условно здоровых доноров (сотрудников научного коллектива), из которой предварительно производилось выделение мононуклеарных клеток периферической крови при помощи стандартного разделения в градиенте фиколла (1,077 г/см^3, P053E, ООО НПП «ПанЭко», Россия). Далее из мононуклеарных клеток периферической крови проводилось выделение собственно моноцитов путем негативной магнитной сепарации с использованием магнита EasySep Magnet (18000, STEMCELL Technologies, Канада) и набора для выделения моноцитов EasySep Human Monocyte Isolation Kit (19359, STEMCELL Technologies, Канада) в соответствии с инструкциями производителя. Подсчет моноцитов осуществляли с использованием автоматического счетчика клеток Countess II (Thermo Fisher Scientific, США) и соответствующих одноразовых стекол для подсчета клеток (C10312, Thermo Fisher Scientific, США).

Подбор физиологической дозы кальция для добавления к клеточным культурам и введения лабораторным животным

Подбор дозы добавляемого к ЭК и моноцитам кальция осуществляли путем добавления 1,25, 2,5, 5, 10 или 12,5 мкг кальция (в составе CaCl2), растворенного в водном растворе БСФ с концентрацией 28 мг/мл (средняя концентрация фетуина-А в ретентате), на 1 мл бессывороточной среды EndoLife, или добавления 2,0, 2,5, 3,125, 3,75 или 5 мкг кальция, растворенного в водном растворе БСФ с концентрацией 28 мг/мл, на 1 мл сыворотки крысы Wistar с последующим ресуспендированием, инкубацией смеси в течение часа и измерением молярной концентрации Ca^{2+} (Konelab 70i, Thermo Fisher Scientific, США) в сравнении с контрольной средой EndoLife или сывороткой крысы без добавления $CaCl_2$. Для последующих экспериментов использовалась доза в 5 мкг кальция на 1 мл, повышающая молярную концентрацию Ca^{2+} в бессывороточной среде EndoLife или в сыворотке крысы на 10% (в 1,1 раза), поскольку именно такое повышение (на 0,10–0,14 ммоль/л, либо 4,0–5,6 мкг/мл, в среднем 0,12 ммоль/л, либо 4,8 мкг/мл) составляет межквартильный интервал (разницу между рисковым верхним и протективным нижним квартилями) по Ca^{2+} у здоровых людей, пациентов с инфарктом миокарда и с ишемическим инсультом.

Анализ молекулярного ответа ЭК на добавление Ca^{2+}, КПМ-Ф И КПЧ-Ф

Для изучения реакции ЭК на инкубацию с равными концентрациями Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф к предварительно высаженным в 6-луночные планшеты конфлюэнтным культурам первичных ЭК-КА и ЭК-ВГА человека добавляли Ca^{2+} (с использованием CaCl2 в качестве донора), КПМ-Ф или КПЧ-Ф в дозировке 5 мкг кальция на 1 мл бессывороточной среды EndoLife (10 мкг кальция на лунку 6-луночного планшета, n = 18 лунок на группу) и проводили инкубацию в течение 24 ч. В качестве контрольной группы использовали клетки, к которым добавляли аналогичный объем ФСБД. В каждую из лунок также добавлялось соответствующее средней концентрации фетуина-А в ретентате количество БСФ (0,33 мг) во избежание нивелирования возможных протективных эффектов данного белка. Замену сывороточной среды EndoBoost на бессывороточную среду EndoLife осуществляли непосредственно перед проведением эксперимента. После 24-часовой инкубации с избыточной дозой кальция проводили микрофотосъемку клеток при помощи фазово-контрастной микроскопии. Далее культуральную среду отбирали, центрифугировали при 2 000 × g для осаждения клеточного дебриса, переносили в новые микропробирки с низким связыванием белка (Ac-ACT-017-L-B-S, Accumax Lab Devices, Индия) и замораживали при −80 °C для последующей оценки содержания цитокинов при помощи дот-блоттинга.

Анализ молекулярного и функционального ответа моноцитов на добавление Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф

Инкубацию моноцитов человека с равными концентрациями Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф проводили в закрытой системе пульсирующего потока (Ibidi Pump System Quad, Ibidi, Германия) и набора коннекторов для перфузии (Perfusion Set Yellow/Green, 10964, Ibidi, Германия) в течение 24 ч. Четыре экспериментальные группы были распределены по четырем модулям системы пульсирующего потока. В каждом из модулей к циркулирующим в бессывороточной культуральной среде EndoLife моноцитам (350 000 моноцитов на модуль системы пульсирующего потока) добавляли Ca^{2+} (с использованием CaCl2 в качестве донора), КПМ-Ф или КПЧ-Ф в дозировке 5 мкг кальция на 1 мл среды EndoLife (75 мкг кальция на модуль) с последующей инкубацией в течение 24 ча. В качестве контрольной группы использовали клетки, к которым добавляли аналогичный объем ФСБД. В каждый из модулей системы пульсирующего потока также добавлялось соответствующее средней концентрации фетуина-А в ретентате количество БСФ (2,47 мг) во избежание нивелирования возможных протективных эффектов данного белка. После 24-часовой инкубации с избыточной дозой кальция культуральную среду отбирали, центрифугировали при 220 × g (5804R, Eppendorf, Германия) для осаждения моноцитов и далее при 2 000 × g для осаждения клеточного дебриса с последующим замораживанием при −80 °C для последующей оценки содержания цитокинов при помощи дот-блоттинга и иммуноферментного анализа. Осадок моноцитов промывали холодным раствором ФСБД (4 °C) и лизировали тризолом (15596018, Thermo Fisher Scientific, США) для выделения РНК в соответствии с инструкцией производителя. С учетом донор-зависимого характера моноцитарного провоспалительного ответа эксперимент повторяли 4 раза с использованием периферической крови от разных доноров (сотрудников научного коллектива).

Для анализа адгезии лейкоцитов к эндотелию выделенные моноциты аккуратно ресуспендировали в 2 мл среды EndoLife с последующим добавлением к этой суспензии 10 мкл красителя ядер CellTracker Green (25 мкмоль/л, C7025, Thermo Fisher Scientific, США) и инкубацией в течение 30 мин с трехкратным ресуспендированием (один раз в 10 мин). После центрифугирования и однократной отмывки от несвязавшегося красителя при 220 × g (5804R, Eppendorf, Германия) в течение 5 мин осадок меченных CellTracker Green моноцитов рав-

номерно распределяли по модулям системы пульсирующего потока (350,000 моноцитов на модуль), каждый из которых был подключен к проточной камере (80126, Ibidi, Германия) с конфлюэнтными культурами ЭК-ВГА, пассаж которых осуществляли не позднее чем за 24 ч до начала эксперимента для прочной адгезии ЭК к культуральному пластику. Далее в каждый из модулей пульсирующего потока к циркулирующим в среде EndoLife моноцитам добавляли Ca^{2+} (с использованием CaCl2 в качестве донора), КПМ-Ф или КПЧ-Ф в дозировке 5 мкг кальция на 1 мл среды EndoLife (75 мкг кальция на модуль) с последующей инкубацией в течение 24 ч. В качестве контрольной группы использовали клетки, к которым добавляли аналогичный объем ФСБД. В каждый из модулей системы пульсирующего потока также добавлялось соответствующее средней концентрации фетуина-А в ретентате количество БСФ (2,47 мг) во избежание нивелирования возможных протективных эффектов данного белка. После 24 ч сокультивирования меченных CellTracker Green моноцитов с ЭК-ВГА проточные камеры пятикратно промывали в среде EndoLife для отмывки от несвязавшихся моноцитов и окрашивали в среде EndoLife с красителем ядер Hoechst 33342 (5 мкг/мл, H3570, Thermo Fisher Scientific, США) в течение 20 мин. Таким образом, Hoechst 33342 (краситель ядер с синим свечением) окрашивал и ЭК, и моноциты, а CellTracker Green (краситель ядер с зеленым свечением) только моноциты. Далее проточные камеры трижды промывали в среде EndoLife для повторной отмывки от несвязавшихся моноцитов и несвязавшегося красителя с последующей визуализацией при помощи эпифлюоресцентной микроскопии на инвертированном микроскопе AxioObserver.Z1. При микрофотосъемке снимали по 15 полей зрения на проточную камеру (60 полей зрения на все экспериментальные группы за каждый запуск системы пульсирующего потока).

Анализ генной экспрессии

Обратную транскрипцию выделенной РНК выполняли с использованием набора для синтеза кДНК M-MuLV–RH First Strand cDNA Synthesis Kit (R01-250, ЗАО «Евроген», Россия) и обратной транскриптазы M-MuLV–RH (R03-50, ЗАО «Евроген», Россия). Измерение генной экспрессии проводили при помощи количественной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции с использованием самостоятельно разработанных праймеров (500 нмоль/л каждый, ЗАО «Евроген», Россия; табл. 1), кДНК (20 нг) и мастер-микса BioMaster HS-qPCR Lo-ROX SYBR (MHR031-

Таблица 1. Последовательности праймеров для количественной полимеразной цепной реакции 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		
IL1B	5′-TGGCTTATTACAGTGGCAATG-3′	5′-GTGGTGGTCGGAGATTCG-3′
CXCL8	5′-CAGAGACAGCAGAGCACAC-3′	5′-AGTTCTTTAGCACTCCTTGGC-3′
IL18	5′-TCGGGAAGAGGAAAGGAACCTC-3′	5′-CTACTGGTTCAGCAGCCATCT-3′
CCL2	5′-TTCTGTGCCTGCTGCTCATAG-3′	5′-AGGTGACTGGGGCATTGATTG-3′
CXCL1	5′-GCTTGCCTCAATCCTGCATCC-3′	5′-ACAATCCAGGTGGCCTCTGC-3′
MIF	5′-GGTGTCCGAGAAGTCAGGCA-3′	5′-GGGGCACGTTGGTGTTTACG-3′
TNF	5′-ATGAGCACTGAAAGCATGATCC-3′	5′-GAGGGCTGATTAGAGAGAGGTC-3′
Рецепторы к провоспалительным цитокинам / Receptors to pro-inflammatory cytokines		
IL1R1	5′-GGCTGAAAAGCATAGAGGGAAC-3′	5′-CTGGGCTCACAATCACAGG-3′
IL1R2	5′-TGGCACCTACGTCTGCACTACT-3′	5′-TTGCGGGTATGAGATGAACG-3′
IL6R	5′-GCACGCCTTGGACAGAATCC-3′	5′-ACTGGGAGGCTTGTCGCATT-3′
TNFRSF1B	5′-GTCCACACGATCCCAACAC-3′	5′-CACACCCACAATCAGTCCAA-3′
CD40	5′-TGTCCATCAGCAGGAGACTG-3′	5′-ACCCTTCCAGAACCCTTGTT-3′
CD40LG	5′-CCAGGTGCTTCGGTGTTTGT-3′	5′-ATGGCTCACTTGGCTTGGAT-3′
Молекулы клеточной адгезии (рецепторы эндотелиальных клеток для лейкоцитов) / Cell adhesion molecules (leukocyte receptors for endothelial cells)		
ITGA4	5′-TCGGAAAGAATCCCGGCCAGA-3′	5′-CCTGGCTGTCTGGAAAGTGTG-3′
ITGB1	5′-GTGAATGCCAAAGCGAAGGC-3′	5′-ACCAACACGCCCTTCATTGC-3′
ITGB2	5′-GACAGCAAGTGGACTCCGA-3′	5′-GCTGCTGACCTTGAACTTCG-3′
ITGAM	5′-TTCTGGCTCCTTCCAGCCAT-3′	5′-CCCCTTGCGTTCTCTTGGAA-3′
SELPG	5′-ACAGGCTGAGTCCTTGTCGCTA-3′	5′-AGGAGTTGCAGAAACATGGCA-3′
Гены «домашнего хозяйства» / Housekeeping genes		
ACTB	5′-CATCGAGCACGGCATCGTCA-3′	5′-TAGCACAGCCTGGACAGCAAC-3′
GAPDH	5′-AGCCACATCGCTCAGACAC-3′	5′-GCCCAATACGACCAAATCC-3′
B2M	5′-TCCATCCGACATTGAAGTTG-3′	5′-CGGCAGGCATACTCATCTT-3′

2040, ООО «Биолабмикс», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Для каждой биологической повторности (n = 18, по числу лунок в эксперименте) при измерении уровня генной экспрессии выполняли три технических повторности. Количественный анализ уровней мРНК генов интереса в лизате моноцитов человека (измерение относительных уровней транскриптов генов *IL1B, CXCL8, IL18, CCL2, CXCL1, MIF, TNF, IL1R1, IL1R2, IL6R, TNFRSF1B, CD40, CD40LG, ITGA, ITGB1, ITGB2, ITGAM, SELPG*) проводили посредством пересчета их экспрессии относительно экспрессии референсных генов (*ACTB, GAPDH* и *B2M*) по методу $2^{-\Delta Ct}$. Для расчета кратности изменения экспрессии (fold change) относительно группы сравнения (инкубированные с ФСБД клетки) проводили расчет показателя $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения от среднего. Статистическую значимость различий между группами оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением различий между экспериментальными группами и контрольной группой по критерию Даннета.

Дот-блот-профилирование

Для повышения концентрации цитокинов при дот-блот-профилировании производили обогащение бессывороточной среды EndoLife до равных объемов (для среды от ЭК – в 3 раза, с 3 до 1 мл; для среды от моноцитов – в 7 раз, от 14 до 2 мл) в каждой из экспериментальных групп при помощи ее вакуумного центрифужного концентрирования (HyperVAC-LITE, Gyrozen Co. Ltd, Южная Корея). Скрининговый полуколичественный анализ содержания цитокинов, выделяемых ЭК и моноцитами в культуральную среду, выполняли с использованием наборов для дот-блот-профилирования Proteome Profiler Human XL Cytokine Array Kit (ARY022B, R&D Systems, США) 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, США). Денситометрический анализ хемилюминесцентной съемки результатов дот-блоттинга выполняли в программе ImageJ (National Institutes of Health, США) 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 как при дот-блоттинге, так и при иммуноферментном анализе.

Анализ системного воспалительного ответа крыс Wistar на добавление Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф

В хвостовую вену самцов крыс Wistar (масса 500 г, объем циркулирующей крови ~32,5 мл из расчета 6,5% от массы тела крысы) добавляли Ca^{2+} (с использованием $CaCl_2$ в качестве донора), КПМ-Ф или КПЧ-Ф в дозировке 5 мкг кальция на 1 мл циркулирующей крови крысы (162,5 мкг кальция на крысу) и проводили инкубацию в течение часа. В качестве контрольной группы использовали крыс, в хвостовую вену которых вводили аналогичный объем ФСБД. В состав каждой из инъекций также добавлялось соответствующее средней концентрации фетуина-А в ретентате количество БСФ (7,08 мг) во избежание нивелирования возможных протективных эффектов данного белка. После одночасового наблюдения крыс выводили из эксперимента под изофлурановым наркозом и забирали кровь из почечной вены с ее последующим центрифугированием при 1 700 × g в течение 15 мин для выделения сыворотки (MiniSpin Plus, Eppendorf, Германия). С учетом индивидуальных различий в интенсивности системного воспалительного ответа эксперимент повторяли 5 раз (по 5 крыс на экспериментальную группу, всего 20 крыс). Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови крыс выполняли с использованием наборов для дот-блот-профилирования Proteome Profiler Rat XL Cytokine Array (ARY030, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя (1 мл необогащенной культуральной среды на образец). Хемилюминесцентную детекцию результатов дот-блоттинга проводили при помощи системы визуализации Odyssey XF (LI-COR Biosciences, США). Денситометрический анализ хемилюминесцентной съемки результатов дот-блоттинга выполняли в программе ImageJ (National Institutes of Health, США) по вышеуказанному алгоритму.

Результаты

Аналогично ранее проведенным экспериментам с альбуминовыми КПМ и КПЧ при моделировании минерального стресса была получена система, в которой ионы кальция были свободно распределены по трем состояниям: циркулируя в свободном виде (Ca^{2+}) либо находясь в составе КПМ-Ф (коллоидное первичное депо) или КПЧ-Ф (корпускулярное вторичное депо). Сканирующая электронная микроскопия продемонстрировала сферическую форму

КПЧ-Ф и их визуальное сходство с КПЧ, выделенными ранее из атеросклеротических бляшек и сыворотки крови, подтверждая ведущую роль фетуина-А в синтезе КПЧ (рис. 1).

В результате последовательного ультрацентрифугирования и ультрафильтрации были получены корпускулярные КПЧ-Ф (осадок после ультрацентрифугирования), коллоидные КПМ-Ф (ретентат) и Ca^{2+} (фильтрат). По аналогии с экспериментами прошлого года для всех последующих экспериментов с КПМ-Ф и КПЧ-Ф была использована доза добавляемого кальция, вызывающая повышение молярной концентрации Ca^{2+} (относительно контрольной среды без добавления кальция) на 10% (что соответствует относительной разнице между рисковым верхним и протективным нижним квартилем по этому показателю в популяции). *In vitro* моделирование с $CaCl_2$ в качестве донора Ca^{2+} показало, что искомое повышение молярной концентрации Ca^{2+} на 10% в бессывороточной культуральной среде для ЭК и моноцитов EndoLife и в сыворотке крови крысы при добавлении средней концентрации фетуина-А в ретентате (28 мг/мл) достигалось посредством добавления кальция в концентрации 5 мкг/мл (рис. 2). Именно концентрация в 5 мкг кальция на 1 мл культуральной среды или сыворотки крови и была далее выбрана для проведения экспериментов по оценке интернализации КПМ-Ф и КПЧ-Ф ЭК, а также по анализу патогенных эффектов добавляемого в различных формах (Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф) кальция для ЭК, моноцитов и крыс. Следует отметить, что физиологическое повышение молярной концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови человека на 10% (~0,12 ммоль/л) также соответствует выбранной экспериментальной концентрации кальция (4,8, то есть ~5 мкг/мл). Для объективного исследования воздействия различных видов кальциевого стресса все эксперименты включали четыре экспериментальные группы: 1) контрольный раствор ФСБД; 2) свободные ионы кальция (Ca^{2+}, с использованием CaCl2 в качестве донора); 3) КПМ-Ф; 4) КПЧ-Ф.

Далее проведено полуколичественное профилирование широкого спектра провоспалительных молекул в аналогичных условиях. После дополнительного обогащения культуральной среды методом дот-блот-профилирования удалось выявить еще несколько молекул, выделение которых ЭК-КА и ЭК-ВГА также повышалось при воздействии КПМ-Ф и КПЧ-Ф (рис. 3, 4; табл. 2). В числе данных молекул были растворимые формы мембранных рецепторов ЭК CD105 (эндоглин) и CD147 (басигин), а также фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF). В сравнении с ЭК-КА ЭК-ВГА продемонстрировали существенно более выраженный ответ на воздействие КПМ-Ф и КПЧ-Ф (см. рис. 4; табл. 2). В частности, ЭК-ВГА характеризовались повышением выделения в культуральную среду провоспалительных цитокинов

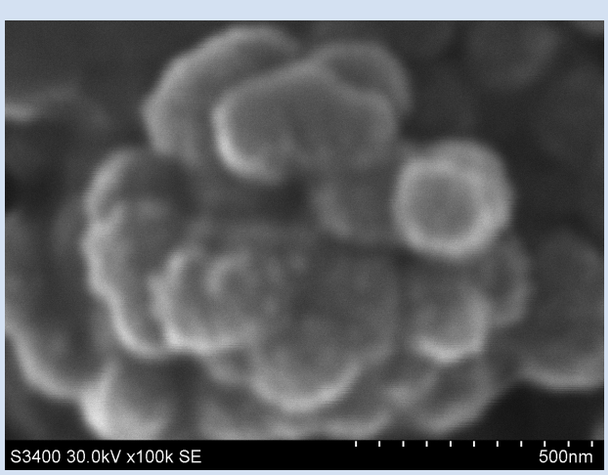


Рисунок 1. Сканирующая электронная микроскопия КПЧ-Ф
Figure 1. Scanning electron microscopy of CPP-F

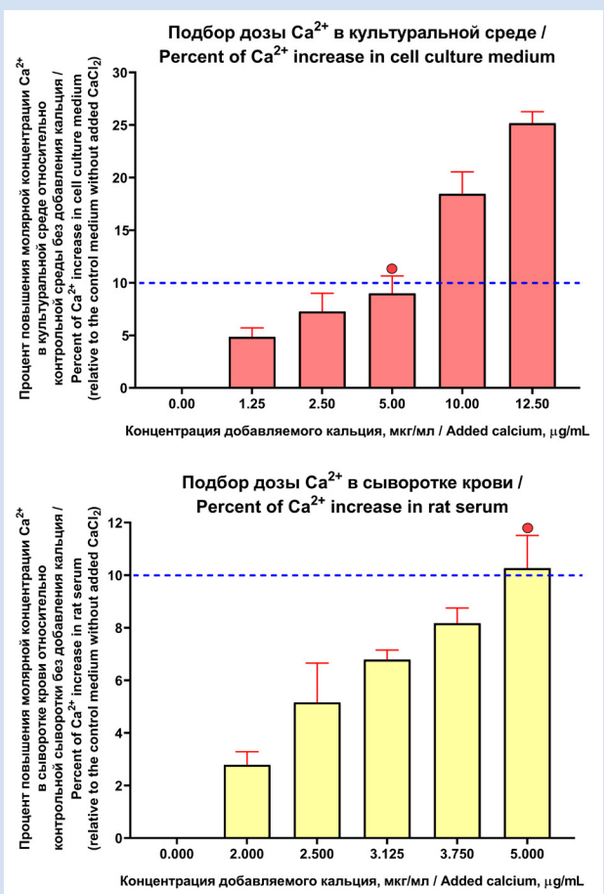


Рисунок 2. Подбор физиологически релевантной экспериментальной концентрации кальция, добавляемого в бессывороточную культуральную среду (сверху) и сыворотку крови крысы (снизу). Повышение молярной концентрации Ca^{2+} на 10% (отражаемое синей пунктирной линией) достигалось посредством добавления 5 мкг кальция на 1 мл (концентрация отмечена красным кругом) культуральной среды или сыворотки крови крысы
Figure 2. Selection of pathophysiological concentration of calcium added to the serum-free cell culture medium (top) and rat serum (bottom). 10% increase in molar concentration of Ca^{2+} (blue dotted line) is achieved by the addition of 5 μg calcium (marked by red circle) per 1 mL cell culture medium or rat serum

гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), CXCL1 (GROα), CCL5 (RANTES), протромботической растворимой формы рецептора урокиназы (uPAR), растворимых форм конститутивного эндотелиального маркера CD31 (PECAM-1) и индуцибельного эндотелиального маркера VCAM-1 (CD106), а также проангиогенных факторов ангиогенина, ангиопоэтина-2, фактора роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AB/BB) и стромально-клеточного фактора роста (SDF-1α), антиангиогенных факторов цистатина C и дипептидилпептидазы IV при воздействии КПМ-Ф и КПЧ-Ф (см. рис. 4; табл. 2). В совокупности данные иммуноферментного анализа и дот-блоттинга свидетельствуют о выраженном провоспалительном ответе ЭК-КА и ЭК-ВГА на кальциевый стресс и об его паракринных последствиях: 1) повышенном выделении индуцибельных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-8, MCP-1/CCL2, CCL5/

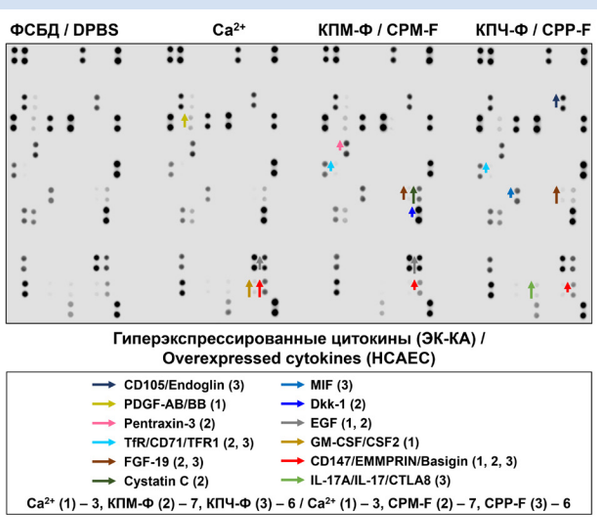


Рисунок 3. Полуколичественное измерение уровня провоспалительных цитокинов методом дот-блоттинга в обогащенной (в 3 раза) бессывороточной культуральной среде от ЭК-КА, инкубированных с контрольным ФСБД без кальция и магния, с повышенной концентрацией Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл) в течение 24 ч

Примечание: *здесь далее на рис. 4, 5, 8 – список гиперэкспрессированных в культуральной среде цитокинов расположен под рисунком; длина стрелок отражает результаты денситометрического анализа хемилюминесцентной съемки в программе ImageJ. Короткие, средние и длинные стрелки эквивалентны бледно-розовому, пурпурно-розовому и красному цвету в табл. 2, обозначают кратность изменения 1,20–1,34, 1,35–1,49 и ≥ 1,50 соответственно в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). В случае отсутствия экспрессии белка в контрольной группе и наличии его экспрессии в экспериментальных группах значения денситометрии до 9 000 условных единиц обозначены короткими стрелками.*

Figure 3. Semi-quantitative measurement of pro-inflammatory cytokines by dot blotting in the 3-fold enriched serum-free cell culture supernatant from primary HCAEC incubated with control DPBS without calcium and magnesium (or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with $CaCl_2$), CPM-F, or CPP-F for 24 hours

Note: *here and further on Figure 4, 5, 8 – overexpressed cytokines are noted by the colored arrows and are specified at the bottom. Arrow length indicates the results of densitometry analysis in the ImageJ software. Short, medium, and long arrows correspond to pink, coral, and red colors in the Table 2 and to the fold change from 1.20 to 1.34, 1.35 to 1.49, and ≥ 1.50, respectively, as compared to densitometry values in DPBS group. If the protein was not expressed in the control group and had a densitometry value ≤ 9000 arbitrary units, it was denoted by a short arrow.*

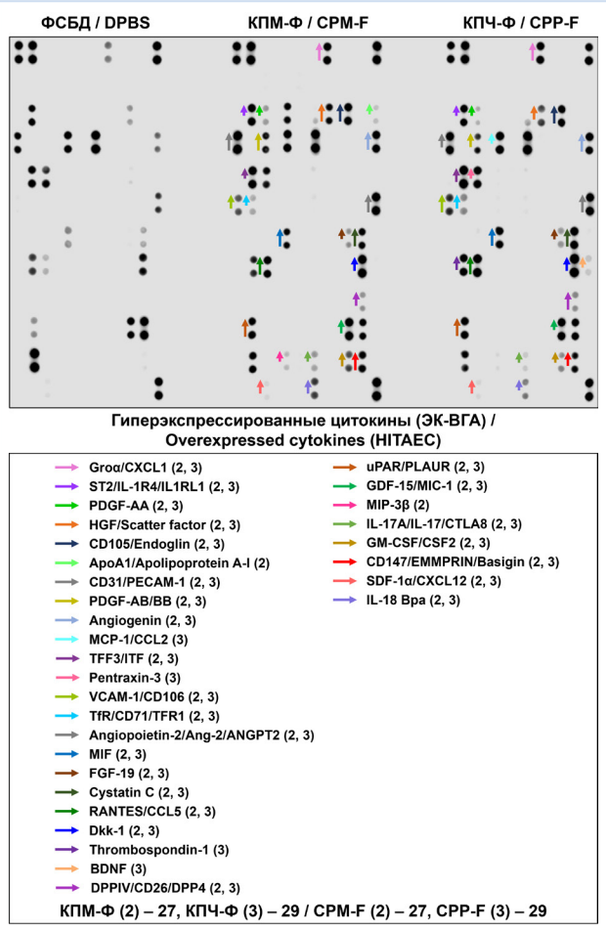


Рисунок 4. Полуколичественное измерение уровня провоспалительных цитокинов методом дот-блоттинга в обогащенной (в 3 раза) бессывороточной культуральной среде от первичных ЭК-ВГА, инкубированных с контрольным ФСБД без кальция и магния, с повышенной концентрацией Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл) в течение 24 ч

Примечание: *короткие, средние и длинные стрелки эквивалентны бледно-розовому, пурпурно-розовому и красному цвету в табл. 3, обозначают кратность изменения 1,20–1,49, 1,50–1,99 и ≥ 2,00 соответственно в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). В случае отсутствия экспрессии белка в контрольной группе и наличии его экспрессии в экспериментальных группах значения денситометрии до 9 000 условных единиц обозначены короткими стрелками, 9 001–19 499 условных единиц – средними стрелками, 19 500 условных единиц и более – длинными стрелками.*

Figure 4. Semi-quantitative measurement of pro-inflammatory cytokines by dot blotting in the 3-fold enriched serum-free cell culture supernatant from primary HITAEC incubated with control DPBS without calcium and magnesium or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with $CaCl_2$), CPM-F, or CPP-F for 24 hours

Note: *Short, medium, and long arrows correspond to pink, coral, and red colors in the Table 2 and to the fold change from 1.20 to 1.49, 1.50 to 1.99, and ≥ 2.00, respectively, as compared to densitometry values in DPBS group. If the protein was not expressed in the control group and had a densitometry value ≤ 9000 arbitrary units, from 9001 to 14999 arbitrary units, and ≥ 19500 arbitrary units, it was denoted by short, medium, and long arrows, respectively.*

Таблица 2. Денситометрический полуколичественный анализ результатов измерения уровня провоспалительных цитокинов (метод дот-блот-профилирования, хемилюминесцентная съемка) в обогащенной (в 3 раза) бессывороточной культуральной среде от первичных ЭК-КА (слева) и ЭК-ВГА (справа), инкубированных с контрольным ФСБД без кальция и магния, с повышенной концентрацией Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл) в течение 24 ч
Table 2. Semi-quantitative densitometry analysis of pro-inflammatory cytokines by dot blotting in the 3-fold enriched serum-free cell culture supernatant from primary HCAEC (left) and HITAEC (right) incubated with control DPBS without calcium and magnesium or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with $CaCl_2$), CPM-F, or CPP-F for 24 hours

Место на мембране / Position on the membrane	Анализируемая молекула / Analyte	ID гена / Gene ID	Альтернативное название молекулы / Alternative molecule name	Первичные ЭК-КА / HCAEC							Первичные ЭК-ВГА / HITAEC				
				ФСБД / DPBS	Ca^{2+}	Кратность изменения / Fold change	КПМ-Ф / CPM-F	Кратность изменения / Fold change	КПЧ-Ф / CPP-F	Кратность изменения / Fold change	ФСБД / DPBS	КПМ-Ф / CPM-F	Кратность изменения / Fold change	КПЧ-Ф / CPP-F	Кратность изменения / Fold change
A5,6	Apolipoprotein A-I	335	ApoA1	1,0		0,00		0,00		0,00	1,000	1966,69	**1966,69**		0,00
A7,8	Angiogenin	283	–	33656,019	25572,584	0,76	25803,413	0,77	32814,019	0,97	8811,137	31799,898	**3,61**	29435,877	**3,34**
A11,12	Angiopoietin-2	285	Ang-2, ANGPT2	39631,333	37118,333	0,94	31119,312	0,79	44089,354	1,11	14881,987	42655,212	**2,87**	39807,333	**2,67**
A15,16	BDNF	627	–	1,0		0,00		0,00		0,00	1,000		0,00	2355,569	**2355,57**
B13,14	Cystatin C	1471	CST3, ARMD11	3730,51	3629,903	0,97	12461,643	**3,34**	3848,61	1,03	4855,681	25187,563	**5,19**	37911,898	**7,81**
B15,16	Dkk-1	22943	Dickkpof-1	34856,383	38040,626	1,09	42479,283	**1,22**	37296,869	1,07	24739,15	40158,576	**1,62**	46891,647	**1,90**
B17,18	DPPIV	1803	CD26, DPP4	1,0		0,00		0,00		0,00	1,000	17415,258	**17415,26**	22042,865	**22042,87**
B19,20	EGF	1950	–	16393,421	22909,806	**1,40**	29548,413	**1,80**	17034,057	1,04	43158,454	25063,028	0,58	29498,17	0,68
B21,22	EMMPRIN	682	CD147, Basigin	7876,965	16090,25	**2,04**	10020,087	**1,27**	9851,158	**1,25**	1,0	24881,028	**24881,03**	18481,35	**18481,35**
C5,6	Endoglin	2022	CD105, ENG	21573,199	22843,028	1,06	25106,635	1,16	30963,999	**1,44**	5054,873	32319,484	**6,39**	29315,291	**5,80**
C13,14	FGF-19	9965	–	363,557		0,00	535,384	**1,47**	843,213	**2,32**	1,000	5425,702	**5425,70**	6493,066	**6493,07**
C19,20	GDF-15	9518	MIC-1	31366,12	35189,484	1,12	35576,262	1,13	30296,362	0,97	27555,735	39538,434	**1,43**	35880,969	**1,30**
C21,22	GM-CSF	1437	CSF2	917,87	1481,841	**1,61**	449,728	0,49	853,456	0,93	1,000	13482,057	**13482,06**	6475,066	**6475,07**
D1,2	Groα	2919	CXCL1, MSGA-α	28598,877	28722,827	1,00	27661,706	0,97	29125,12	1,02	10436,794	31126,584	**2,98**	30993,706	**2,97**
D5,6	HGF	3082	Scatter Factor, SF	1,0		0,00		0,00		0,00	1,000	21801,542	**21801,54**	16025,764	**16025,76**
D7,8	ICAM-1	3383	CD54	1,0		0,00	784,042	784,04		0,00	1,0		0,00		0,00
E7,8	IL-8	3576	CXCL8	42311,818	35635,454	0,84	44223,597	1,05	44270,597	1,05	41878,798	46209,597	1,10	46947,647	1,12
E21,22	IL-17A	3605	IL-17, CTLA8	1013,698	834,456	0,82		0,00	1648,255	**1,63**	1,0	5200,702	**5200,70**	1508,598	**1508,60**
E23,24	IL-18 Bpa	10068	–	21414,007	25444,421	1,19	10506,43	0,49	21568,835	1,01	1,0	19211,3	**19211,30**	8874,995	**8875,00**
G7,8	MCP-1	6347	CCL2, MCAF	27534,877	23057,048	0,84	30779,312	1,12	30441,777	1,11	27845,685	32359,948	1,16	34141,777	**1,23**
G13,14	MIF	4282	–	13986,936	9439,208	0,67	16232,199	1,16	16971,371	**1,21**	9316,38	21645,885	**2,32**	31585,17	**3,39**
G21,22	MIP-3β	6363	CCL19, ELC	404,728	387,556	0,96		0,00	472,97	1,17	1,0	2249,64	**2249,64**	349,728	349,73
H5,6	PDGF-AA	5154	–	2091,74	1627,498	0,78	841,699	0,40		0,00	1,0	5144,389	**5144,39**	2382,004	**2382,00**
H7,8	PDGF-AB/BB	5154/5155	–	2525,297	3732,924	**1,48**	2958,418	1,17	1891,376	0,75	1,0	19767,522	**19767,52**	14948,108	**14948,11**
H9,10	Pentraxin-3	5806	–	27537,614	26261,978	0,95	33058,655	**1,20**	24835,028	0,90	23110,028	22355,785	0,97	31607,413	**1,37**
H15,16	RANTES	6352	CCL5	9515,865	4150,459	0,44	4484,459	0,47	8159,501	0,86	3483,489	27657,392	**7,94**	37352,434	**10,72**
H23,24	SDF-1α	6387	CXCL12, PBSF	1,0		0,00		0,00		0,00	458,97	884,456	**1,93**	782,042	**1,70**
I1,2	Serpin E1	5054	PAI-I, PAI-1, Nexin	42391,505	43831,99	1,03	42039,576	0,99	41854,99	0,99	38407,383	44511,161	1,16	40321,212	1,05
I5,6	ST2	9173	IL-1 R4, IL1RL1, ST2L	29479,806	28373,341	0,96	27443,513	0,93	26943,463	0,91	23437,25	32346,413	**1,38**	28277,999	**1,21**
I9,10	TFF3	7033	ITF, TFI	1,0		0,00		0,00		0,00	28231,856	35270,848	**1,25**	42445,869	**1,50**
I11,12	TfR	7037	CD71, TFR1, TFRC, TRFR	1,0		0,00	588,97	**588,97**	314,314	**314,31**	1,0	4527,096	**4527,10**	9620,672	**9620,67**
I15,16	Thrombospondin-1	7057	THBS1, TSP-1	14076,593	10487,987	0,75	11921,401	0,85	13423,421	0,95	17296,422	17266,178	1,00	28914,513	**1,67**
I19,20	uPAR	5329	PLAUR	17622,199	15675,543	0,89	19767,614	1,12	19145,149	1,09	7437,359	28671,857	**3,86**	31541,756	**4,24**
I21,22	VEGF	7422	BEGFA	33350,948	29305,413	0,88	31323,534	0,94	35999,969	1,08	46987,404	24790,199	0,53	20949,543	0,45
J7,8	CD31	5175	PECAM-1	34971,262	35616,798	1,02	37414,212	1,07	37907,111	1,08	22417,886	45957,697	**2,05**	36737,798	**1,64**
J11,12	VCAM-1	7412	CD106	12321,815	9758,401	0,79	13239,078	1,07	11441,643	0,93	1,0	14155,987	**14155,99**	21525,371	**21525,37**

Примечание: *здесь и далее в табл. 4, 5 – денситометрия выполнена в программе ImageJ. ЭК-КА: бледно-розовый, пурпурно-розовый и красный цвет эквивалентен коротким, средним и длинным стрелкам на рис. 3, обозначает кратность изменения 1,20–1,34, 1,35–1,49 и ≥ 1,50 соответственно в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). ЭК-ВГА: бледно-розовый, пурпурно-розовый и красный цвет эквивалентен коротким, средним и длинным стрелкам на рис. 4, обозначает кратность изменения 1,20–1,49, 1,50–1,99 и ≥ 2,00 в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). В случае отсутствия экспрессии белка в контрольной группе (условно обозначаемой в таблице как 1 условная единица) и наличии его экспрессии в экспериментальных группах значения денситометрии до 9 000 условных единиц в таблице выделяли бледно-розовым цветом и обозначали короткими стрелками на рис. 3 и 4, 9 001–19 499 условных единиц – в таблице выделяли пурпурно-розовым цветом и обозначали средними стрелками на рис. 3 и 4, 19 500 условных единиц и более – в таблице выделяли красным цветом и обозначали длинными стрелками на рис. 3 и 4.*
Note: *here and further in Tables 4, 5 – densitometry is performed in the ImageJ program. HCAEC: pink color (equal to short arrows in the Figure 3) indicates fold change from 1,20 to 1,34, coral color (equal to medium arrows in the Figure 3) indicates fold change from 1,35 to 1,49, red color (equal to long arrows in the Figure 3) indicates fold change ≥ 1,50 as compared with densitometry values in DPBS group. HITAEC: pink color (equal to short arrows in the Figure 4) indicates fold change from 1,20 to 1,49, coral color (equal to medium arrows in the Figure 4) indicates fold change from 1,50 to 1,99, red color (equal to long arrows in the Figure 4) indicates fold change ≥ 2,00 as compared with densitometry values in DPBS group. If the protein was not expressed in the control group (1 arbitrary unit) and had a densitometry value ≤ 9000 arbitrary units, from 9001 to 14999 arbitrary units, and ≥ 19500 arbitrary units, it was marked by pink, coral, and red color in the Table 2 and by short, medium, and long arrows in the Figure 3 and Figure 4, respectively.*

RANTES, GM-CSF) и опциональном повышении выделения конститутивных провоспалительных цитокинов (CXCL1/GROα, MIF); 2) повышенном выделении растворимых форм эндотелиальных рецепторов CD105 (эндоглин), CD147 (басигин), CD31 (PECAM-1) и VCAM-1 (CD106), свидетельствующих о клеточной гибели или патологическом слущивании данных рецепторов с клеточной мембраны в культуральную среду; 3) проангиогенных факторов (ангиогенин, ангиопоэтин-2, фактор роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор роста, стромально-клеточный фактор роста).

Изучение патофизиологической значимости вышеуказанных паракринных последствий, а также циркуляции КПМ и КПЧ в системном кровотоке потребовало параллельной оценки эффектов воздействия кальциевого стресса на моноциты. Анализ генной экспрессии после инкубации моноцитов с избыточным количеством Ca^{2+}, КПМ-Ф или КПЧ-Ф (5 мкг кальция на 1 мл культуральной среды) в системе пульсирующего потока (15 дин/см^2) показал повышение экспрессии генов трансмембранных молекул, косвенно (*CD40*) или напрямую (*ITGA4, ITGB1, SELPG*) вовлеченных в связывание с соответствующими рецепторами на поверхности ЭК (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин/SELE, P-селектин/SELP), после воздействия КПЧ-Ф, но не Ca^{2+} или КПМ-Ф. Данные гиперэкспрессированные гены кодируют субъединицу CD49d (*ITGA4*) и субъединицу CD29 (*ITGB1*) моноцитарного рецептора VLA-4, связывающегося с VCAM-1, а также моноцитарный рецептор PSGL-1/CD162, связывающийся с P- и E-селектином (*SELPG*) (табл. 3).

Полученные результаты позволили предположить провоспалительную активацию моноцитов при их инкубации с КПЧ-Ф и обосновали необходимость полуколичественного измерения уровня моноцитарных провоспалительных молекул в бессывороточной культуральной среде из этого эксперимента. По аналогии с ЭК воздействие кальциевого стресса (в большей степени КПМ-Ф и КПЧ-Ф) приводило к повышению выделения моноцитами провоспалительных (липокалин-2/NGAL, матриксная металлопротеиназа-9, миелопероксидаза), проангиогенных (ангиогенина, нейротрофический фактор мозга) и протромботических молекул (растворимая форма рецептора урокиназы uPAR, ингибитор активатора плазминогена PAI-1, тромбоспондин-1) (рис. 5; табл. 4). В совокупности результаты анализа генной экспрессии и дот-блоттинга указывали на потенциальную синергию функциональных последствий провоспалительной активации ЭК и моноцитов в контексте повышенного выделения провоспалительных, проангиогенных и протромботических молекул в культуральную среду, а также повышенной экспрессии генов рецепторов ЭК для моноцитов (*VCAM1, SELE, SELP*) и генов рецепторов моноцитов для ЭК (*ITGB1, ITGA4, SELPG*).

Для проверки гипотезы о патофизиологической значимости параллельной провоспалительной активации ЭК и моноцитов под воздействием кальциевого стресса проведен анализ адгезии моноцитов к ЭК после их 24-часовой совместной инкубации в системе пульсирующего потока (15 дин/см2) с Ca^{2+}, КПМ-Ф или КПЧ-Ф (5 мкг кальция на 1 мл культуральной среды). Светлопольная микроскопия показала повышенное соотношение адгезированных моноцитов к ЭК в результате воздействия всех видов кальциевого стресса, подтверждая релевантность соответствующей провоспалительной активации ЭК и моноцитов для развития дисфункции

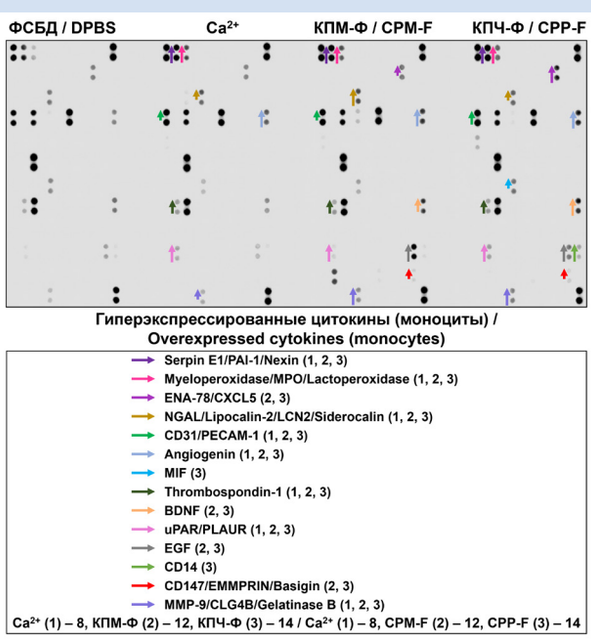


Рисунок 5. Полуколичественное измерение уровня провоспалительных цитокинов методом дот-блоттинга в обогащенной (в 7 раз) бессывороточной культуральной среде от первичных моноцитов человека, инкубированных с контрольным ФСБД без кальция и магния, с повышенной концентрацией Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл) в течение 24 ч в системе пульсирующего потока (15 дин/см^2)

Примечание: *короткие, средние и длинные стрелки эквивалентны бледно-розовому, пурпурно-розовому и красному цвету в табл. 4, обозначают кратность изменения 1,20–1,34, 1,35–1,49 и ≥ 1,50 соответственно в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). В случае отсутствия экспрессии белка в контрольной группе и наличии его экспрессии в экспериментальных группах значения денситометрии до 9000 условных единиц обозначены короткими стрелками.*

Figure 5. Semi-quantitative densitometry analysis of pro-inflammatory cytokines by dot blotting in the 7-fold enriched serum-free cell culture supernatant from human monocytes, incubated with control DPBS without calcium and magnesium or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with CaCl2), CPM-F, or CPP-F at pulsatile flow (15 dyn/cm^2) for 24 hours

Note: *Short, medium, and long arrows correspond to pink, coral, and red colors in the Table 4 and to the fold change from 1.20 to 1.34, 1.35 to 1.49, and ≥ 1.50, respectively, as compared to densitometry values in DPBS group. If the protein was not expressed in the control group and had a densitometry value ≤ 9000 arbitrary units, it was denoted by a short arrow.*

Таблица 3. Результаты анализа генной экспрессии при воздействии различных видов кальциевого стресса – повышенной концентрации Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф (5 мкг/мл), КПЧ-Ф (5 мкг/мл) – на первичные моноциты человека в системе пульсирующего потока (напряжение сдвига 15 дин/см^2) в течение 24 ч

Table 3. Analysis of gene expression in the human monocytes incubated with control DPBS without calcium and magnesium or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with $CaCl_2$), CPM-F, or CPP-F at pulsatile flow (15 dyn/cm2) for 24 hours

Ген / Gene	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation Кратность изменения / Fold change p	ФСБД / DPBS	Ca^{2+}	КПМ-Ф / CPM-F	КПЧ-Ф / CPP-F
Провоспалительные цитокины / Pro-inflammatory cytokines					
IL1B	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0531	0,0853	0,0814	0,1427
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0402	0,0841	0,1129	0,0863
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,61	1,53	2,69
	p	1,00	0,747	0,945	0,338
CXCL8	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	3,6160	2,5740	3,6020	5,4640
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	1,7420	1,5760	1,4480	4,5210
	Кратность изменения / Fold change	1,00	0,71	1,00	1,51
	p	1,00	0,523	0,948	0,638
IL18	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0325	0,0326	0,0217	0,0678
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0270	0,0054	0,0141	0,0859
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,00	0,67	2,09
	p	1,00	0,562	0,493	0,172
CCL2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,9865	1,0440	0,7982	2,2880
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,9930	0,8284	0,4228	3,1310
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,06	0,81	2,32
	p	1,00	0,626	0,847	0,149
CXCL1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0303	0,0298	0,0332	0,0614
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0208	0,0053	0,0105	0,0398
	Кратность изменения / Fold change	1,00	0,98	1,09	2,03
	p	1,00	0,665	0,676	0,148
MIF	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,1759	0,3139	0,2678	4,5210
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,1020	0,1239	0,3349	7,6040
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,78	1,52	25,70
	p	1,00	0,089	0,833	0,146
TNF	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0109	0,0174	0,0096	0,0113
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0084	0,0110	0,0025	0,0111
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,61	0,88	1,04
	p	1,00	0,425	0,914	0,639
Рецепторы к провоспалительным цитокинам / Receptors for pro-inflammatory cytokines					
IL1R1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0153	0,0220	0,0079	0,0278
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0129	0,0350	0,0022	0,0296
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,43	0,51	1,81
	p	1,00	0,747	0,494	0,657
IL1R2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,7500	0,7705	0,6182	1,6410
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,7621	0,3804	0,3281	1,8570
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,03	0,82	2,19
	p	1,00	0,435	0,621	0,283
IL6R	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0709	0,1213	0,1917	0,1573
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0703	0,0864	0,1854	0,1687
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,71	2,70	2,22
	p	1,00	0,421	0,131	0,334
TNFRSF1B	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,6051	1,1850	0,6858	1,1930
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,3780	0,4578	0,3385	0,6602
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,96	1,13	1,97
	p	1,00	0,113	0,675	0,109
CD40	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0566	0,1726	0,3735	**0,3790**
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0459	0,1881	0,4215	**0,4094**
	Кратность изменения / Fold change	1,00	3,05	6,60	**6,69**
	p	1,00	0,177	0,118	**0,002**
CD40LG	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0080	0,0066	0,0181	0,0705
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0078	0,0051	0,0173	0,1161
	Кратность изменения / Fold change	1,00	0,83	2,26	8,84
	p	1,00	0,713	0,834	0,217
Молекулы клеточной адгезии (рецепторы лейкоцитов для эндотелиальных клеток) / Cell adhesion molecules (leukocyte receptors for endothelial cells)					
ITGA4	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,6152	3,6540	3,8420	**2,8440**
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,4271	5,7350	5,4370	**3,4390**
	Кратность изменения / Fold change	1,00	5,94	6,25	**4,62**
	p	1,00	0,285	0,201	**0,025**
ITGB1	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,6257	0,9419	0,5883	0,9306
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,2852	0,304	0,3203	0,4799
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,51	0,94	1,49
	p	1,00	0,084	0,928	0,271
ITGB2	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0278	0,1635	0,1326	**0,0846**
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0214	0,2633	0,1813	**0,1012**
	Кратность изменения / Fold change	1,00	5,88	4,77	**3,04**
	p	1,00	0,301	0,176	**0,037**
ITGAM	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0206	0,0261	0,0264	0,0314
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0071	0,0072	0,0196	0,0283
	Кратность изменения / Fold change	1,00	1,27	1,29	1,53
	p	1,00	0,456	0,914	0,817
SELPG	ΔCt, среднее арифметическое / ΔCt, arithmetic mean	0,0009	0,0059	0,0052	**0,0017**
	ΔCt, стандартное отклонение / ΔCt, standard deviation	0,0008	0,0107	0,0077	**0,0012**
	Кратность изменения / Fold change	1,00	6,85	5,99	**1,93**
	p	1,00	0,454	0,229	**0,024**

Примечание: *в качестве контрольной группы использованы моноциты, к которым добавляли контрольный ФСБД без кальция и магния. Количественная полимеразная цепная реакция после обратной транскрипции, нормализация на гены «домашнего хозяйства» (GAPDH, ACTB, B2M). Представлены относительный уровень экспрессии генов, кратность изменения экспрессии и статистическая значимость генов, кодирующих провоспалительные молекулы клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1, SELE, SELP), провоспалительные цитокины (IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF), эндотелиальную синтазу монооксида азота (NOS3), транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода (SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1), протромботические молекулы (VWF, SERPINE1) и антитромботические молекулы (PLAU, PLAT). Однофакторный дисперсионный анализ с последующим попарным сравнением всех экспериментальных групп (Ca^{2+}, КПМ-Ф, КПЧ-Ф) с контрольной группой (ФСБД) по критерию Даннета. Статистически значимые различия (значения ΔCt, кратности изменения и значения p) отмечены розовым цветом и выделены жирным шрифтом.*

Note: *Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), normalization for housekeeping genes (GAPDH, ACTB, B2M). Relative level of gene expression (ΔCt), fold change, and P value are provided for each gene encoding pro-inflammatory cell adhesion molecules (VCAM1, ICAM1, SELE, SELP), pro-inflammatory cytokines (IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF), endothelial nitric oxide synthase (NOS3), endothelial-to-mesenchymal transition transcription factors (SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1), pro-thrombotic molecules (VWF, SERPINE1), and anti-thrombotic molecules (PLAU, PLAT). One-way analysis of variance with the further pairwise comparison of Ca^{2+}, CPM-F, and CPP-F groups with DPBS group with Dunnett's multiple comparisons test. Statistically significant differences (ΔCt values, fold change, and P values) are marked pink and bold.*

эндотелия (рис. 6, 7). Следует отметить выраженное провоспалительное действие КПМ-Ф и КПЧ-Ф (7 гиперэкспрессированных провоспалительных молекул при воздействии КПМ-Ф и 6 таких молекул при воздействии КПЧ-Ф на модели ЭК-КА, 27 и 29 на модели ЭК-ВГА и 12 и 14 соответственно на модели моноцитов). Таким образом, в отношении моделей *in vitro* (клеточным культурам) правомерно указать на наличие провоспалительных эффектов и у КПМ-Ф, и у КПЧ-Ф. При этом паракринные провоспалительные эффекты (повышение выделения провоспалительных, протромботических и проангиогенных молекул и растворимых форм эндотелиальных рецепторов) сопровождались повышением экспрессии генов рецепторов адгезии моноцитов к ЭК и собственно повышением адгезии моноцитов к ЭК в условиях пульсирующего потока.

В соответствии с полученными на клеточных моделях результатами через час после внутривенного введения крысам Wistar КПМ-Ф или КПЧ-Ф (в концентрации 5 мкг на 1 мл циркулирующей крови) вызывали более выраженный провоспалительный сдвиг, чем свободные ионы Ca^{2+} (8 гиперэкспрессированных провоспалительных молекул при воздействии Ca^{2+}, 13 таких молекул при воздействии КПМ-Ф и 15 таких молекул при воздействии КПЧ-Ф; рис. 8; табл. 5). В число этих провоспалительных факторов входили растворимые формы эндотелиальных рецепторов (VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54), провоспалительные молекулы (CXCL7, CCL11/

Таблица 4. Денситометрический полуколичественный анализ результатов измерения уровня провоспалительных цитокинов (метод дот-блот-профилирования, хемилюминесцентная съемка) в обогащенной (в 7 раза) бессывороточной культуральной среде от первичных моноцитов человека, инкубированных в системе пульсирующего потока (напряжение сдвига 15 дин/см^2) с контрольным ФСБД без кальция и магния, с повышенной концентрацией Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл) в течение 24 ч

Table 4. Semi-quantitative densitometry analysis of pro-inflammatory cytokines by dot blotting in the 7-fold enriched serum-free cell culture supernatant from primary human monocytes incubated with control DPBS without calcium and magnesium or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with CaCl2), CPM-F, or CPP-F for 24 hours

Место на мембране / Position on the membrane	Анализируемая молекула / Analyte	ID гена / Gene ID	Альтернативное название молекулы / Alternative molecule name	ФСБД / DPBS	Ca^{2+}	Кратность изменения / Fold change	КПМ-Ф / CPM-F	Кратность изменения / Fold change	КПЧ-Ф / CPP-F	Кратность изменения / Fold change
A7,8	Angiogenin	283	–	7956,723	12896,52	1,62	17437,84	2,19	20350,03	2,56
A15,16	BDNF	627	–	10066,21	6979,601	0,69	14112,94	1,40	19090,61	1,90
A19,20	CD14	929	–	832,455		0,00	780,627	0,94	5412,188	6,50
B19,20	EGF	1950	–	6701,652	4607,853	0,69	33211,1	4,96	12731,28	1,90
B21,22	EMMPRIN	682	CD147, Basigin				1927,933	1927,93	2595,104	2595,104
C3,4	ENA-78	6374	CXCL5	14814,99	13552,38	0,91	17694,64	1,19	29478,96	1,99
E7,8	IL-8	3576	CXCL8	42132,68	40758,51	0,97	46654,35	1,11	37863,97	0,90
G5,6	Lipocalin-2	3934	NGAL, LCN2, Siderocalin	20406,96	24785,25	1,21	31437,91	1,54	25530,66	1,25
G13,14	MIF	4282	–	23244,2	10778,57	0,46	14693,52	0,63	30292,44	1,30
G23,24	MMP-9	4318	CLG4B, Gelatinase B	10921,45	15120,94	1,38	24383,37	2,23	29401,2	2,69
H1,2	Myeloperoxidase	4353	MPO, Lactoperoxidase	4033,318	13651,52	3,38	13966,89	3,46	13908,59	3,45
H7,8	PDGF-AB/BB	5154/5155	–	25714,15	26627,63	1,04	26711,58	1,04	25602,81	1,00
H11,12	PF4	5196	CXCL4	46854,63	47119,89	1,01	49134,7	1,05	50471,13	1,08
H15,16	RANTES	6352	CCL5	38865,21	41353,09	1,06	40254,56	1,04	40568,16	1,04
I1,2	Serpin E1	5054	PAI-I, PAI-1, Nexin	20863,66	33171,24	1,59	37595,43	1,80	40503,56	1,94
I15,16	Thrombospondin-1	7057	THBS1, TSP-1	4114,803	5811,53	1,41	5697,581	1,38	5823,601	1,42
I19,20	uPAR	5329	PLAUR	829,628	5920,945	7,14	1563,598	1,88	7388,602	8,91
I21,22	VEGF	7422	BEGFA				31736,56			
J7,8	CD31	5175	PECAM-1	28318,69	37524,02	1,33	36664,61	1,29	39782,75	1,40
J9,10	TIM-3	84868	HAVCR2		2368,125		3440,146		66992,67	

Примечание: *Бледно-розовый, пурпурно-розовый и красный цвет эквивалентен коротким, средним и длинным стрелкам на рис. 5, обозначает кратность изменения 1,20 –1,34, 1,35–1,49 и ≥ 1,50 соответственно в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). В случае отсутствия экспрессии белка в контрольной группе (условно обозначаемой в таблице как 1 условная единица) и наличии его экспрессии в экспериментальных группах значения денситометрии до 9 000 условных единиц в таблице выделяли бледно-розовым цветом и обозначали короткими стрелками на рис. 5.*

Note: *Pink color (equal to short arrows in the Figure 3) indicates fold change from 1,20 to 1,34, coral color (equal to medium arrows in the Figure 3) indicates fold change from 1,35 to 1,49, red color (equal to long arrows in the Figure 3) indicates fold change ≥ 1,50 as compared with densitometry values in DPBS group. If the protein was not expressed in the control group (1 arbitrary unit) and had a densitometry value ≤ 9000 arbitrary units, it was marked by a pink color in Table 3 and was denoted by a short arrow in the Figure 5.*

эотаксин, FLT3LG), протромботические молекулы (ингибитор активатора плазминогена PAI-1), матрикины (фибулин-3, остеопонтин, эндостатин, CCN3, матриксная металлопротеиназа-3), гепатокины (гепассоцин, фетуин-А, RBP4, инсулиноподобный фактор роста IGF-1 и связывающие его белки IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-5 и IGFBP-6), а также белки путей метаболизма (резистин, рецептор конечных продуктов гликирования, липокалин-2) (см. рис. 8; табл. 5). Сводный анализ результатов анализа цитокинов, гиперэкспрессированных в культуральной среде от ЭК и моноцитов и в сыворотке крови крыс при воздействии избыточного количества (5 мкг/мл) Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф, представлен в табл. 6.

Обсуждение

Полученные в данном исследовании результаты подтвердили применимость ранее разработанного метода, подразумевающего одновременный синтез КПМ и КПЧ при перенасыщении белоксодержащего солевого раствора солями кальция ($CaCl_2$) и фосфора (Na_2HPO_4) и дальнейшее разделение кальциевых фракций путем последовательного отделения КПЧ от КПМ и Ca^{2+} при помощи ультрацентрифугирования и отделения КПМ от Ca^{2+} посредством ультрафильтрации [5, 16] для получения фетуинсодержащего раствора Ca^{2+} со сниженной минеральной емкостью относительно альбуминсодержащего раствора Ca^{2+}, а также для получения КПМ-Ф и КПЧ-Ф. Применение указанного фетуинсодержащего раствора Ca^{2+} позволило использовать для моделирования кальциевого стресса дозу кальция (5 мкг/мл), соответствующую физиологически необходимой для повышения молярной концентрации Ca^{2+} в циркулирующей крови человека на 10% (~0,12 ммоль/л, что соответствует межквартильному интервалу Ca^{2+} в популяции). Именно такая доза (5 мкг/мл) при использовании фетуинсодержащего раствора Ca^{2+} также повышала на 10% молярную концентрацию Ca^{2+} в культуральной среде для ЭК и моноцитов и сыворотке крови крыс Wistar. Таким образом, сравнение патологических эффектов фетуинсодержащего раствора Ca^{2+}, а также КПМ-Ф и

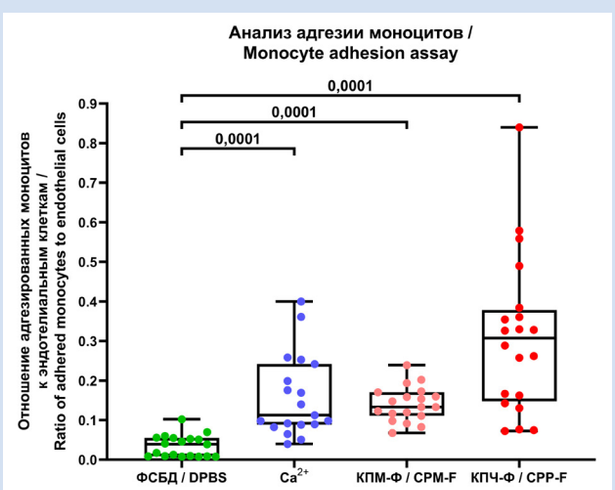


Рисунок 6. Анализ адгезии моноцитов к ЭК-ВГА человека после их совместной 24-часовой инкубации в системе пульсирующего потока (15 дин/см^2) с параллельным добавлением контрольного ФСБД без кальция и магния, повышенной концентрации Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл)
Примечание: *каждая точка на графиках отражает анализ одного поля зрения (n = 19–20 на группу). На графиках типа «ящик с усами» «усы» – минимальное и максимальное значения, границы «ящика» – межквартильный интервал (25-й и 75-й процентили), центральная линия – медиану. Критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением всех экспериментальных групп (Ca^{2+}, КПМ-Ф, КПЧ-Ф) с контрольной группой (ФСБД) по критерию Данна, значения p приведены над графиками.*

Figure 6. Adhesion of monocytes to primary HITAEC after their co-incubation with control DPBS without calcium and magnesium or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^2 (added with $CaCl_2$), CPM-F, or CPP-F at pulsatile flow (15 dyn/cm^2) for 24 hours
Note: *Each dot on the plot represents one field of view (n = 19-20 fields of view per group). Box-and-whisker plots, whiskers indicate minimum and maximum values, boxes bounds indicate the interquartile range (25th and 75th percentiles), and central line indicates the median. Kruskal-Wallis test with the further pairwise comparison of Ca^{2+}, CPM-F, and CPP-F groups with DPBS group with Dunn's multiple comparisons test. P values are provided above the plot.*

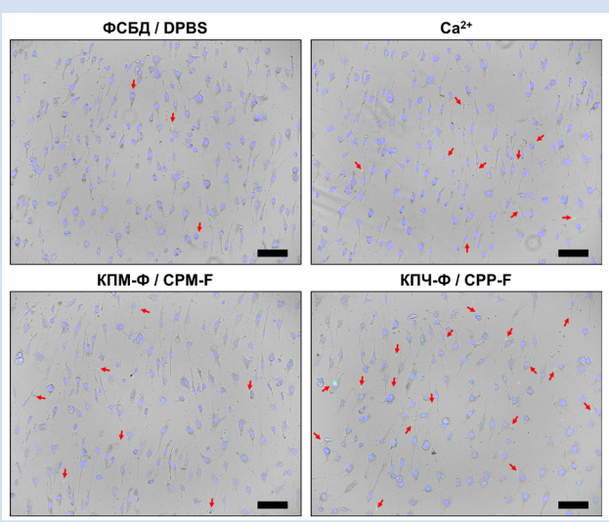


Рисунок 7. Светлопольная микроскопия первичных ЭК-ВГА человека после их совместной 24-часовой инкубации в системе пульсирующего потока (15 дин/см^2) с моноцитами человека с параллельным добавлением контрольного ФСБД без кальция и магния, повышенной концентрации Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл)
Примечание: *красные стрелки указывают на адгезированные к ЭК (очерченная геометрия клетки и синее ядро) моноциты (зеленый цвет). Моноциты мечены красителем CellTracker Green, ядра ЭК контрастированы Hoechst 33342. Увеличение × 200. Шкала масштаба: 100 мкм*

Figure 7. Brightfield microscopy of primary internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) after their co-incubation with control Dulbecco's phosphate-buffered saline without calcium and magnesium (DPBS) or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as free calcium ions (Ca^{2+}, added with $CaCl_2$), fetuin-centric calciprotein monomers (CPM-F), or fetuin-centric calciprotein particles (CPP-F) at pulsatile flow (15 dyn/cm^2) for 24 hours.
Note: *Red arrows indicate monocytes (green color) adhered to endothelial cells (elongated geometry and blue color). Monocytes are labeled by CellTracker Green dye, endothelial cell nuclei are counterstained with Hoechst 33342. × 200 magnification. Scale bar: 100 μm*

КПЧ-Ф действительно было патофизиологически и клинически релевантным.

При оценке результатов действия различных видов кальциевого стресса с альбуминовыми КПМ и КПЧ [5] в сравнении с КПМ-Ф и КПЧ-Ф на клеточных культурах следует отметить слабые провоспалительные эффекты патофизиологически релевантной избыточной молярной концентрации Ca^{2+} в экспериментах *in vitro*. При анализе воздействия альбуминсодержащего раствора Ca^{2+} на ЭК и моноциты выявлено повышенное выделение 4 и 3 провоспалительных цитокинов соответственно [5]. Воздействие фетуинсодержащего раствора Ca^{2+} на ЭК и моноциты приводило к увеличенному выделению 3 и 8 провоспалительных цитокинов соответственно. Значительно больший контраст наблюдался при сравнении эффектов альбуминовых КПМ (КПМ-А) и КПМ-Ф. В частности, воздействие КПМ-А на ЭК и моноциты вызывало повышение выделения 6 и 3 провоспалительных цитокинов соответственно [5], в то время как воздействие КПМ-Ф на ЭК и моноциты сопровождалось увеличением выделения 27 и 12 провоспалительных цитокинов соответственно. Патологическое воздействие КПЧ-А существенно превосходило таковое у КПМ-А, приводя к увеличению выделения 11 провоспалительных цитокинов при воздействии на ЭК и моноциты [5]. В то же время патологическое воздействие КПЧ-Ф и КПМ-Ф было близким и сопровождалось выделением 7 и 6 провоспалительных цитокинов соответственно при воздействии на ЭК-КА, 27 и 29 – на ЭК-ВГА, 12 и 14 – при воздействии на моноциты. Таким образом, при моделировании кальциевого стресса на клеточных культурах правомерно говорить о зависимости провоспалительных эффектов КПМ от их основного белка (невысокая выраженность таких эффектов у КПМ-А и высокая выраженность у КПМ-Ф) и о безусловных провоспалительных эффектах КПЧ вне зависимости от белков, входящих в их состав. При этом паракринные провоспалительные эффекты (повышение выделения провоспалительных, протромботических и проангиогенных молекул и растворимых форм эндотелиальных рецепторов) сопровождались: 1) повышением экспрессии генов провоспалительных цитокинов; 2) реципрокным повышением экспрессии генов рецепторов адгезии ЭК к моноцитам (то есть соответствующих эндотелиальных молекул) [5] и генов рецепторов адгезии моноцитов к ЭК (то есть соответствующих моноцитарных молекул); 3) повышением экспрессии генов транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода, отражающего общий эндотелиальный стресс [5]; 4) повышением адгезии моноцитов к ЭК при соответствующем функциональном анализе в условиях пульсирующего потока.

Анализируя повышение выделения ЭК и моноцитами провоспалительных цитокинов и проангиогенных молекул под воздействием кальциевого стресса, следует отметить роль данных молекул в стимуляции пролиферации и миграции ЭК [17, 18], что может способствовать развитию патологического ангиогенеза [19–23]. Это частично пересекается с закономерностями пролиферации колониеформирующих ЭК, деление которых в первые дни после выделения из периферической крови в значительной степени зависит от моноцитов и лим-

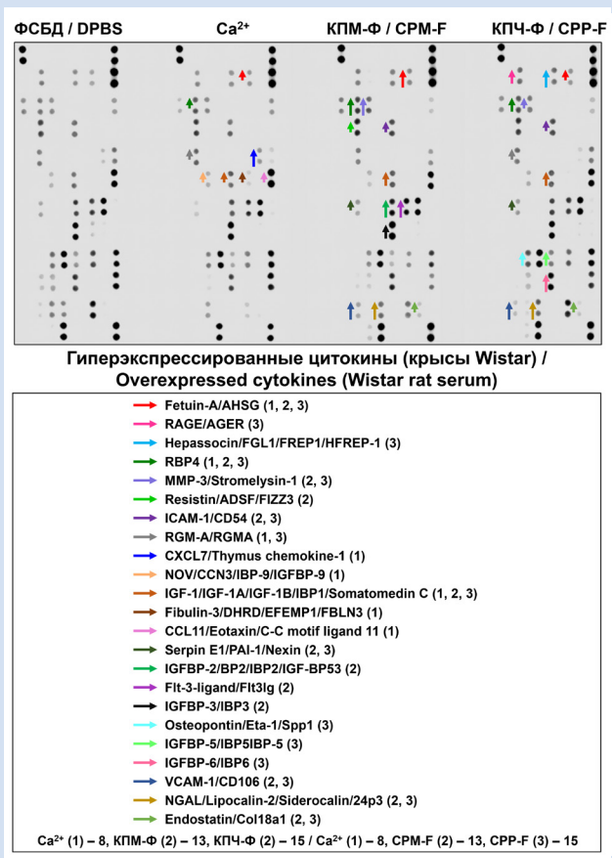


Рисунок 8. Полуколичественное измерение уровня провоспалительных цитокинов методом дот-блоттинга в необогащенной сыворотке крови крыс Wistar через час после внутривенного введения контрольного ФСБД без кальция и магния, с повышенной концентрацией Ca^{2+} (+5 мкг/мл), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл)

Примечание: *короткие, средние и длинные стрелки эквивалентны бледно-розовому, пурпурно-розовому и красному цвету в табл. 5, обозначают кратность изменения 1,20–1,34, 1,35–1,49 и ≥ 1,50 соответственно в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). В случае отсутствия экспрессии белка в контрольной группе и наличии его экспрессии в экспериментальных группах значения денситометрии до 9 000 условных единиц обозначены короткими стрелками.*

Figure 8. Semi-quantitative densitometry analysis of pro-inflammatory cytokines by dot blotting in the serum of Wistar rats 1 hour after the intravenous injection of control DPBS without calcium and magnesium or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with $CaCl_2$), CPM-F, or CPP-F

Note: *Short, medium, and long arrows correspond to pink, coral, and red colors in the Table 5 and to the fold change from 1.20 to 1.34, 1.35 to 1.49, and ≥ 1.50, respectively, as compared to densitometry values in DPBS group. If the protein was not expressed in the control group and had a densitometry value ≤ 9000 arbitrary units, it was denoted by a short arrow.*

Таблица 5. Денситометрический полуколичественный анализ результатов измерения уровня провоспалительных цитокинов (метод дот-блот-профилирования, хемилюминесцентная съемка) в необогащенной сыворотке крови крысы через час после внутривенного введения контрольного ФСБД без кальция и магния, с повышенной концентрацией Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл сыворотки крови), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл)
Table 5. Semi-quantitative densitometry analysis of pro-inflammatory cytokines by dot blotting in the rat serum 1 hour after the intravenous injection of control Dulbecco's phosphate-buffered saline without calcium and magnesium (DPBS) or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as free calcium ions (Ca^{2+}, added with $CaCl_2$), fetuin-centric calciprotein monomers (CPM-F), or fetuin-centric calciprotein particles (CPP-F)

Место на мембране / Position on the membane	Анализируемая молекула / Analyte	ID гена / Gene ID	Альтернативное название молекулы / Alternative molecule name	ФСБД / DPBS	Ca^{2+}	Кратность изменения / Fold change	КПМ-Ф / CPM-F	Кратность изменения / Fold change	КПЧ-Ф / CPP-F	Кратность изменения / Fold change
A3,4	**Adiponectin/Acrp30**	**246253**	**AdipoQ**	48054,747	46049,061	0,96	49860,233	1,04	48500,697	1,01
A5,6	**CCL2/JE/MCP-1**	**24770**	**MCAF**	7380,531	7710,117	1,04	2710,589	0,37	4013,196	0,54
A9,10	**CCL5/RANTES**	**81780**	**SISd**	8568,894	1146,941	0,13	5523,802	0,64	8962,308	1,05
A11,12	**CCL11/Eotaxin**	**29397**	**C-C motif ligand 11**	30461,857	38480,434	**1,26**	27144,099	0,89	29490,685	0,97
A17,18	**CCL21/6Ckine**	**298006**	**C-C motif ligand 21**	25993,543	30082,321	1,16	16059,158	0,62	30594,200	1,18
A19,20	**CCL22/MDC**	**117551**	**ABCD-1, STCP-1**	29735,543	28660,200	0,96	8506,016	0,29	19989,057	0,67
B9,10	**CXCL7/Thymus chemokine-1**	**246358**	**–**	1761,104	5549,752	**3,15**		0,00	847,284	0,48
B13,14	**Cystatin C**	**25307**	**ARMD11, CST3**	31134,836	27163,300	0,87	30565,492	0,98	34305,978	1,10
B21,22	**Endostatin**	**85251**	**Col18a1**	1,0		0,00	1928,397	**1928,40**	1189,184	**1189,18**
C3,4	**Fetuin-A/AHSG**	**25373**	**–**	3989,146	4861,631	**1,22**	6491,238	**1,63**	5146,338	**1,29**
C11,12	**Fibulin-3**	**305604**	**DHRD, EFEMP1, FBLN3**	1,0	1183,012	**1183,01**		0,00		0,00
C13,14	**Flt-3 Ligand**	**100363556**	**Flt3lg**	16023,451	16387,865	1,02	25758,300	**1,61**	18071,108	1,13
C15,16	**Galectin-1**	**56646**	**GAL1, GBP, HBL, LGALS1**	1669,155		0,00		0,00		0,00
C17,18	**Galectin-3**	**83781**	**AGE-R3, L-31, GAL3**	16062,866	9721,844	0,61	6323,631	0,39	12560,865	0,78
C21,22	**GDF-15**	**29455**	**MIC-1**	23915,250	1670,619	0,07	10772,915	0,45	22123,543	0,93
D3,4	**Hepassocin**	**246186**	**FGL1, FREP1, HFREP-1**	5471,288	5957,924	1,09	4616,773	0,84	9212,380	**1,68**
D7,8	**ICAM-1/CD54**	**25464**	**–**	15931,694	14851,450	0,93	21150,350	**1,33**	20910,471	**1,31**
D11,12	**IGF-1**	**24482**	**IBP1, IGF-1A, IGF-1B, Somatomedin C**	8645,773	10424,501	**1,21**	12808,794	**1,48**	12649,380	**1,46**
D13,14	**IGFBP-2**	**25662**	**BP2, IBP2, IGF-BP53**	14449,743	14284,501	0,99	23477,300	**1,62**	15958,915	1,10
D15,16	**IGFBP-3**	**24484**	**IBP3**	27082,200	30382,392	1,12	36826,534	**1,36**	27897,443	1,03
D17,18	**IGFBP-5**	**25285**	**IBP5IBP-5**	6143,238	3833,731	0,62	3881,539	0,63	8850,652	**1,44**
D19,20	**IGFBP-6**	**25641**	**IBP6**	18408,522	15395,866	0,84	20170,401	1,10	28609,129	**1,55**
E17,18	**Jagged 1**	**29146**	**AGS, CD339**	30848,664	29202,371	0,95	29244,613	0,95	33486,513	1,09
E21,22	**Lipocalin-2/NGAL**	**170496**	**Siderocalin, 24p3**	6849,117		0,00	10603,208	**1,55**	10562,209	**1,54**
E23,24	**LIX**	**60565**	**CXCL5, GCP-2, ENA-78**	31750,685	27383,422	0,86	37689,898	1,19	32564,392	1,03
F5,6	**MMP-3**	**171045**	**Stromelysin-1**	8684,258	8993,359	1,04	14389,330	**1,66**	11636,137	**1,34**
F11,12	**NOV/CCN3**	**81526**	**IBP-9, IGFBP-9**	2727,003	3290,489	**1,21**	2703,589	0,99	3213,125	1,18
F17,18	**Osteopontin**	**25353**	**Eta-1, Spp1**	10664,551	8388,773	0,79	7516,409	0,70	14770,108	**1,38**
F19,20	**Osteoprotegerin/TNFRSF11B**	**25341**	**OPG, Ocif**	5717,824	536,385	0,09	1832,741	0,32	4236,389	0,74
F21,22	**PDGF-BB**	**24628**	**PDGFBB**	8619,258	5215,045	0,61		0,00	542,799	0,06
G3,4	**RAGE**	**81722**	**AGER**	6570,823	5620,338	0,86	7461,602	1,14	9497,652	**1,45**
G5,6	**RBP4**	**25703**	**–**	11267,036	14959,329	**1,33**	19711,885	**1,75**	16668,179	**1,48**
G7,8	**Resistin**	**246250**	**ADSF, FIZZ3**	22828,836	22102,057	0,97	28761,492	**1,26**	24785,957	1,09
G9,10	**RGM-A**	**308739**	**RGMA**	7726,823	10203,966	**1,32**	8189,045	1,06	9638,602	**1,25**
G13,14	**Serpin E1/PAI-1**	**24617**	**Nexin, PLANH1**	4215,803	1645,205	0,39	5524,459	**1,31**	5351,824	**1,27**
G19,20	**TWEAK/TNFSF12**	**360548**	**APO3-ligand**	2805,589		0,00	478,971	0,17		0,00
G21,22	**VCAM-1/CD106**	**25361**	**L1CAM, INCAM-100**	729,870		0,00	4389,803	**6,01**	2131,397	**2,92**
H5,6	**WISP-1/CCN4**	**65154**	**WISP1c, WISP1i**	8917,309	2678,660	0,30	9538,066	1,07	8454,187	0,95

Примечание: *бледно-розовый, пурпурно-розовый и красный цвет эквивалентен коротким, средним и длинным стрелкам на рис. 8, обозначает кратность изменения 1,20–1,34, 1,35–1,49 и ≥ 1,50 соответственно в сравнении со значениями денситометрии в контрольной группе (ФСБД). В случае отсутствия экспрессии белка в контрольной группе (условно обозначаемой в таблице, как 1 условная единица) и наличии его экспрессии в экспериментальных группах значения денситометрии до 9000 условных единиц в таблице выделяли бледно-розовым цветом и обозначали короткими стрелками на рис. 8*

Note*: Pink color (equal to short arrows in the Figure 8) indicates fold change from 1.20 to 1.34, coral color (equal to medium arrows in the Figure 8) indicates fold change from 1.35 to 1.49, red color (equal to long arrows in the Figure 8) indicates fold change ≥ 1.50 as compared with densitometry values in DPBS group. If the protein was not expressed in the control group (1 arbitrary unit) and had a densitometry value ≤ 9000 arbitrary units, it was marked by a pink color in Table 4 and was denoted by a short arrow in the Figure 8*

Таблица 6. Провоспалительные молекулы, дифференциально экспрессированные при дот-блот-профилировании бессывороточной культуральной среды от ЭК и моноцитов либо сыворотки крови крыс Wistar после воздействия повышенной концентрации Ca^{2+} (+5 мкг кальция на 1 мл среды), КПМ-Ф или КПЧ-Ф с аналогичным содержанием кальция (5 мкг/мл) в течение 24 ч (ЭК и моноциты) или 1 ч (крысы Wistar). Контрольная группа: ФСБД без кальция и магния. Результаты денситометрического анализа в программе ImageJ

Table 6. Pro-inflammatory molecules which are differentially expressed at dot blot profiling of serum-free cell culture supernatant from ECs and monocytes or serum of Wistar rats after the exposure to DPBS without calcium and magnesium (or excessive calcium (5 μg calcium per 1 mL medium) delivered as Ca^{2+} (added with $CaCl_2$), CPM-F, or CPP-F for 24 hours (ECs and monocytes) or 1 hour (Wistar rats)

In vitro **(бессывороточная культуральная среда от моноцитов / serum-free cell culture supernatant from monocytes)**	*In vivo* **(сыворотка крыс Wistar / serum of Wistar rats)**
CD31/PECAM-1, серпин E1/PAI-1, uPAR, тромбоспондин-1, NGAL/липокалин-2, MMP-9, ангиогенин, MPO / CD31/PECAM-1, serpin E1/PAI-1, uPAR, thrombospondin-1, NGAL/lipocalin-2, MMP-9, angiogenin, MPO	CCL11/эотаксин, CCN3/IGFBP-9, CXCL7, IGF-1, фетуин-A, фибулин-3, RBP4, RGM-A / CCL11/eotaxin, CCN3/IGFBP-9, CXCL7, IGF-1, fetuin-A, fibulin-3, RBP4, RGM-A
CD31/PECAM-1, CD147/басигин, CXCL5, серпин E1/PAI-1, uPAR, тромбоспондин-1, EGF, BDNF, NGAL/липокалин-2, MMP-9, ангиогенин, MPO / CD31/PECAM-1, CD147/basigin, CXCL5, serpine E1/PAI-1, uPAR, thrombospondin-1, EGF, BDNF, NGAL / lipocalin-2, MMP-9, angiogenin, MPO	VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54, серпин E1/PAI-1, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-3, NGAL/липокалин-2, MMP-3, эндостатин, фетуин-A, резистин, RBP4, Flt3lg / VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54, serpine E1/PAI-1, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-3, NGAL/lipocalin-2, MMP-3, endostatin, fetuin-A, resistin, RBP4, Flt3lg
CD31/PECAM-1, CD147/басигин, MIF, CXCL5, серпин E1/PAI-1, uPAR, тромбоспондин-1, BDNF, EGF, NGAL/липокалин-2, MMP-9, ангиогенин, MPO, CD14 / CD31/PECAM-1, CD147/basigin, MIF, CXCL5, serpin E1/PAI-1, uPAR, thrombospondin-1, BDNF, EGF, NGAL/lipocalin-2, MMP-9, angiogenin, MPO, CD14	VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54, серпин E1/PAI-1, IGF-1, IGFBP-5, IGFBP-6, NGAL/липокалин-2, фетуин-A, гепассоцин/FGL1, MMP-3, RAGE/AGER, эндостатин, остеопонтин, RBP4, RGM-A / VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54, serpin E1/PAI-1, IGF-1, IGFBP-5, IGFBP-6, NGAL/lipocalin-2, fetuin-A, hepassocin/FGL1, MMP-3, RAGE/AGER, endostatin, osteopontin, RBP4, RGM-A
Сравнения по экспериментальным моделям / Comparison between the experimental models	
Ca^{2+}: гиперэкспрессия в ЭК и моноцитах / Ca^{2+}: overexpression in ECs and monocytes	–
Ca^{2+}: гиперэкспрессия в ЭК и крысах / Ca^{2+}: overexpression in ECs and rats	–
Ca^{2+}: гиперэкспрессия в моноцитах и крысах / Ca^{2+}: overexpression in monocytes and rats	–
Ca^{2+}: гиперэкспрессия в ЭК, моноцитах и крысах / Ca^{2+}: overexpression in ECs, monocytes, and rats	–
КПМ-Ф: гиперэкспрессия в ЭК и моноцитах / CPM-F: overexpression in ECs and monocytes	CD31/PECAM-1, CD147/басигин, ангиогенин, uPAR, EGF / CD31/PECAM-1, CD147/basigin, angiogenin, uPAR, EGF
КПМ-Ф: гиперэкспрессия в ЭК и крысах / CPM-F: overexpression in ECs and rats	VCAM-1/CD106
КПМ-Ф: гиперэкспрессия в моноцитах и крысах / CPM-F: overexpression in monocytes and rats	Серпин E1/PAI-1, NGAL/липокалин-2 / Serpin E1/PAI-1, NGAL/lipocalin-2
КПМ-Ф: гиперэкспрессия в ЭК, моноцитах и крысах / CPM-F: overexpression in ECs, monocytes, and rats	–
КПЧ-Ф: гиперэкспрессия в ЭК и моноцитах / CPP-F: overexpression in ECs and monocytes	CD31/PECAM-1, CD147/басигин, MIF, ангиогенин, uPAR, BDNF / CD31/PECAM-1, CD147/basigin, MIF, angiogenin, uPAR, BDNF
КПЧ-Ф: гиперэкспрессия в ЭК и крысах / CPP-F: overexpression in ECs and rats	VCAM-1/CD106
КПЧ-Ф: гиперэкспрессия в моноцитах и крысах / CPP-F: overexpression in monocytes and rats	Серпин E1/PAI-1, NGAL/липокалин-2 / Serpin E1/PAI-1, NGAL/lipocalin-2
КПЧ-Ф: гиперэкспрессия в ЭК, моноцитах и крысах / CPP-F: overexpression in ECs, monocytes, and rats	–
Сравнения по экспериментальным группам / Comparisons by experimental groups	
Гиперэкспрессия при воздействии Ca^{2+} и КПМ-Ф / Overexpression after the exposure to Ca^{2+} and CPM-F	CD31/PECAM-1, GM-CSF, серпин E1/PAI-1, uPAR, PDGF-AB/BB, EGF, IGF-1, NGAL/липокалин-2, ангиогенин, MMP-9, MPO, фетуин-A, RBP4 / CD31/PECAM-1, GM-CSF, serpin E1/PAI-1, uPAR, PDGF-AB/BB, EGF, IGF-1, NGAL/lipocalin-2, angiogenin, MMP-9, MPO, fetuin-A, RBP4
Гиперэкспрессия при воздействии Ca^{2} и КПЧ-Ф / Overexpression after the exposure to Ca^{2+} and CPP-F	CD31/PECAM-1, GM-CSF, серпин E1/PAI-1, uPAR, тромбоспондин-1, PDGF-AB/BB, IGF-1, NGAL/липокалин-2, MPO, ангиогенин, MMP-9, фетуин-A, RBP4, RGM-A / CD31/PECAM-1, GM-CSF, serpin E1/PAI-1, uPAR, thrombospondin-1, PDGF-AB/BB, IGF-1, NGAL/lipocalin-2, MPO, angiogenin, MMP-9, fetuin-A, RBP4, RGM-A
Гиперэкспрессия при воздействии КПМ-Ф и КПЧ-Ф / Overexpression after the exposure to CPM-F and CPP-F	CD31/PECAM-1, CD105/эндоглин, CD147/басигин, VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54, MIF, CXCL1/GROα, CCL5/RANTES, GM-CSF, CXCL5, SDF-1α/CXCL12, IL-17A, IL-18 BPa, пентраксин-3, серпин E1/PAI-1, uPAR, тромбоспондин-1, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, FGF-19, IGF-1, HGF/SF, GDF-15, BDNF, NGAL/липокалин-2, MMP-3, MMP-9, MPO, цистатин C, ангиогенин, ангиопоэтин-2, эндостатин, ST2, TFF3/ITF, TfR/CD71, Dkk-1, DPP4/CD26, фетуин-A, RBP4 / CD31/PECAM-1, CD105/endoglin, CD147/basigin, VCAM-1/CD106, ICAM-1/CD54, MIF, CXCL1/GROα, CCL5/RANTES, GM-CSF, CXCL5, SDF-1α/CXCL12, IL-17A, IL-18 BPa, pentraxin-3, serpin E1/PAI-1, uPAR, thrombospondin-1, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, FGF-19, IGF-1, HGF/SF, GDF-15, BDNF, NGAL/lipocalin-2, MMP-3, MMP-9, MPO, cystatin C, angiogenin, angiopoietin-2, endostatin, ST2, TFF3/ITF, TfR/CD71, Dkk-1, DPP4/CD26, fetuin-A, RBP4
Гиперэкспрессия при воздействии Ca^{2+}, КПМ-Ф и КПЧ-Ф / Overexpression after the exposure to Ca^{2+}, CPM-F, and CPP-F	CD31/PECAM-1, GM-CSF, серпин E1/PAI-1, uPAR, PDGF-AB/BB, IGF-1, NGAL/липокалин-2, ангиогенин, МгдтMP-9, MPO, фетуин-A, RBP4 / CD31/PECAM-1, GM-CSF, serpin E1/PAI-1, uPAR, PDGF-AB/BB, IGF-1, NGAL/lipocalin-2, angiogenin, MMP-9, MPO, fetuin-A, RBP4

фоцитов, выделяемых в градиенте фиколла вместе с единичными предшественниками ЭК и секретирующих в микроокружение большое количество провоспалительных цитокинов [24, 25]. В проведенных в данном исследовании и в предыдущей работе экспериментах [5] выявлено, что при культивировании в условиях пульсирующего потока моноциты выделяют: 1) провоспалительные молекулы: фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), хемокины IL-8/CXCL8, RANTES/CCL5, PF4/CXCL4, ENA-78/CXCL5, миелопероксидазу (MPO); 2) проангиогенные молекулы: ангиогенин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AB/BB), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9), рецептор к урокиназе (uPAR); 3) молекулы с контекст-зависимой проангиогенной и антиангиогенной активностью: ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и липокалин-2 (NGAL); 4) антиангиогенную молекулу тромбоспондин-1 (TSP-1); 4) растворимые формы тромбоцитарно-эндотелиального рецептора PECAM1/CD31 и моноцитарного рецептора CD14. Поскольку спектр провоспалительных цитокинов и проангиогенных молекул ЭК и моноцитов в значительной степени совпадает (провоспалительные цитокины MIF, IL-8/CXCL8, RANTES/CCL5, ENA-78/CXCL5; проангиогенные молекулы ангиогенин и PDGF-AB/BB), можно предположить синергичное воздействие эндотелиальных и моноцитарных провоспалительных цитокинов и проангиогенных молекул, выделяемых при кальциевом стрессе, в контексте патологического ангиогенеза.

Сравнивая результаты выполненного *in vivo* эксперимента (8 гиперэкспрессированных провоспалительных молекул при воздействии Ca^{2+}, 13 таких молекул при воздействии КПМ-Ф и 15 таких молекул при воздействии КПЧ-Ф) с данными, полученными ранее при внутривенном введении КПМ-А и КПЧ-А крысам Wistar (11 гиперэкспрессированных провоспалительных молекулы при воздействии Ca^{2+}, 20 таких молекул при воздействии КПМ-А и 17 таких молекул при воздействии КПЧ-А) [5], следует отметить устойчивую гиперэкспрессию тех же самых провоспалительных молекул (CXCL7, CCL11/эотаксин), протромботических молекул (ингибитор активатора плазминогена PAI-1), матрикинов (фибулин-3, матриксная металлопротеиназа-3), гепатокинов (гепассоцин, фетуин-А) и рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE/AGER). Данные результаты свидетельствуют об общих системных последствиях кальциевого стресса: повышенном выделении провоспалительных хемокинов, биоактивных матрикинов и маркеров повреждения печени независимо от состава КПМ и КПЧ. Последующие исследования воздействия кальциевого стресса на ЭК могут включать использование физиологической дозы КПЧ (5 мкг/мл) в качестве модельного пускового фактора дисфункции эндотелия, а также применение специфических панелей антител к растворимым формам эндотелиальных рецепторов, провоспалительных и проангиогенных молекул при анализе молекулярного влияния кальциевого стресса на ЭК для определения высокочувствительных маркеров дисфункции эндотелия.

Заключение

Использование фетуинсодержащего раствора $CaCl_2$ для моделирования кальциевого стресса позволило достичь патофизиологически релевантного повышения молярной концентрации кальция (на 10%, ~0,12 ммоль/л) при добавлении 5 мкг кальция на 1 мл культуральной среды или сыворотки крови (что практически соответствует соответствующему значению в организме человека, составляющему ~4,8 мкг/мл). Воздействие КПЧ-Ф (но не Ca^{2+} или КПМ-Ф) на моноциты в указанной концентрации вызывало повышение экспрессии генов рецепторов связывания ЭК (*ITGB1, ITGA4, SELPG*), кодирующих субъединицы CD49d (*ITGA4*) и CD29 (*ITGB1*) моноцитарного рецептора VLA-4, связывающегося с VCAM-1, а также моноцитарный рецептор PSGL-1/CD162 (*SELPG*), связывающийся с P- и E-селектином ЭК. Кроме того, действие КПМ-Ф и КПЧ-Ф в указанной концентрации приводило к повышению выделения провоспалительных, проангиогенных и протромботических молекул моноцитами. В совокупности с повышением адгезии моноцитов к ЭК после их совместной инкубации в системе пульсирующего потока с Ca^{2+}, КПМ-Ф или КПЧ-Ф полученные результаты позволили сделать вывод о патофизиологической значимости и функциональной синергии провоспалительной активации ЭК и моноцитов в контексте развития дисфункции эндотелия. Внутривенное введение крысам Wistar КПМ-Ф или КПЧ-Ф в указанной концентрации вызывало более выраженный провоспалительный сдвиг, чем свободные ионы Ca^{2+}, и индуцировало повышение выделения растворимых форм эндотелиальных рецепторов, провоспалительных молекул, протромботических молекул, биоактивных матрикинов, гепатокинов (маркеров повреждения печени) и белков путей метаболизма. На основании этих результатов сделан вывод о системных последствиях кальциевого стресса.

Конфликт интересов

Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.О. Юрьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об отсут-

ствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00107-П «Патологические последствия и молекулярные механизмы воздействия кальций-фосфатных бионов (кальципротеиновых частиц) на форменные элементы крови», https://rscf.ru/project/22-15-00107/

Информация об авторах

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Information Form

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

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

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”, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

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

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

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

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

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; Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

ЛАИ – получение, 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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

LAI – 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

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. Smith ER, Holt SG. The formation and function of calciprotein particles. Pflugers Arch. 2025;477(6):753-772. doi: 10.1007/s00424-025-03083-7

2. Kutikhin AG, Feenstra L, Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Hillebrands JL, Krenning G. Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(5):1607-1624. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315697.

3. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. Circ Res. 2011;108(12):1494-509. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234260.

4. Koeppert S, Ghallab A, Peglow S, Winkler CF, Graeber S, Büscher A, Hengstler JG, Jahnen-Dechent W. Live Imaging of Calciprotein Particle Clearance and Receptor Mediated Uptake: Role of Calciprotein Monomers. Front Cell Dev Biol. 2021;9:633925. doi: 10.3389/fcell.2021.633925.

5. Shishkova D, Markova V, Markova Y, Sinitsky M, Sinitskaya A, Matveeva V, Torgunakova E, Lazebnaya A, Stepanov A, Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

6. Zeper LW, Bos C, Leermakers PA, Franssen GM, Raavé R, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Liver and spleen predominantly mediate calciprotein particle clearance in a rat model of chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2024;326(4):F622-F634. doi: 10.1152/ajprenal.00239.2023.

7. Köppert S, Büscher A, Babler A, Ghallab A, Buhl EM, Latz E, Hengstler JG, Smith ER, Jahnen-Dechent W. Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity. Front Immunol. 2018;9:1991. doi: 10.3389/fimmu.2018.01991.

8. Herrmann M, Schäfer C, Heiss A, Gräber S, Kinkeldey A, Büscher A, Schmitt MM, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jahnen-Dechent W. Clearance of fetuin-A--containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. Circ Res. 2012;111(5):575-84. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261479.

9. Shishkova D, Lobov A, Zainullina B, Matveeva V, Markova V, Sinitskaya A, Velikanova E, Sinitsky M, Kanonykina A, Dyleva Y, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

10. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. Sci Rep. 2016;6:27255. doi: 10.1038/srep27255.

11. Shishkova D, Velikanova E, Sinitsky M, Tsepokina A, Gruzdeva O, Bogdanov L, Kutikhin A. Calcium Phosphate Bions Cause Intimal Hyperplasia in Intact Aortas of

Normolipidemic Rats through Endothelial Injury. Int J Mol Sci. 2019;20(22):5728. doi: 10.3390/ijms20225728.

12. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Velikanova E, Bogdanov L, Glushkova T, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.

13. Shishkova DK, Velikanova EA, Bogdanov LA, Sinitsky MY, Kostyunin AE, Tsepokina AV, Gruzdeva OV, Mironov AV, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Krivkina EO, Matveeva VG, Hryachkova ON, Markova VE, Dyleva YA, Belik EV, Frolov AV, Shabaev AR, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Kolmykov RP, Sevostyanov OG, Russakov DM, Dolganyuk VF, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Kozhukhov AS, Brusina EB, Ismagilov ZR, Barbarash OL, Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

14. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzinger J, Yamamoto K, Renné T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. J Biol Chem. 2003;278(15):13333-41. doi: 10.1074/jbc.M210868200.

15. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schäfer C, Jahnen-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. J Biol Chem. 2008;283(21):14815-25. doi: 10.1074/jbc.M709938200.

16. Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Маркова Ю.О., Торгунакова Е.А., Кондратьев Е.А., Дылева Ю.А., Кутихин А.Г. Закономерности распределения кальция по биохимическим компартментам сыворотки крови при моделировании минерального стресса in vitro в контексте дисфункции эндотелия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № 2. С. 60-71. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-60-71.

17. 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.

18. 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.

19. Lin A, Miano JM, Fisher EA, Misra A. Chronic inflammation and vascular cell plasticity in atherosclerosis. Nat Cardiovasc Res. 2024;3(12):1408-1423. doi: 10.1038/s44161-024-00569-y.

20. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(8):599-616. doi: 10.1038/s41580-024-00715-1.

21. Hilgendorf I, Frantz S, Frangogiannis NG. Repair of the Infarcted Heart: Cellular Effectors, Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Circ Res. 2024;134(12):1718-1751. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323658.

22. Amersfoort J, Eelen G, Carmeliet P. Immunomodulation by endothelial cells - partnering up with the immune system? Nat Rev Immunol. 2022;22(9):576-588. doi: 10.1038/s41577-022-00694-4.

23. Wu X, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, Wollert KC. Angiogenesis after acute myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2021;117(5):1257-1273. doi: 10.1093/cvr/cvaa287.

24. 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.

25. 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. Smith ER, Holt SG. The formation and function of calciprotein particles. Pflugers Arch. 2025;477(6):753-772. doi: 10.1007/s00424-025-03083-7

2. Kutikhin AG, Feenstra L, Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Hillebrands JL, Krenning G. Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(5):1607-1624. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315697.

3. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. Circ Res. 2011;108(12):1494-509. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234260.

4. Koeppert S, Ghallab A, Peglow S, Winkler CF, Graeber S, Büscher A, Hengstler JG, Jahnen-Dechent W. Live Imaging of Calciprotein Particle Clearance and Receptor Mediated Uptake: Role of Calciprotein Monomers. Front Cell Dev Biol. 2021;9:633925. doi: 10.3389/fcell.2021.633925.

5. Shishkova D, Markova V, Markova Y, Sinitsky M, Sinitskaya A, Matveeva V, Torgunakova E, Lazebnaya A, Stepanov A, Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

6. Zeper LW, Bos C, Leermakers PA, Franssen GM, Raavé R, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Liver and spleen predominantly mediate calciprotein particle clearance in a rat model of chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2024;326(4):F622-F634. doi: 10.1152/ajprenal.00239.2023.

7. Köppert S, Büscher A, Babler A, Ghallab A, Buhl EM, Latz E, Hengstler JG, Smith ER, Jahnen-Dechent W. Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity. Front Immunol. 2018;9:1991. doi: 10.3389/fimmu.2018.01991.

8. Herrmann M, Schäfer C, Heiss A, Gräber S, Kinkeldey A, Büscher A, Schmitt MM, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jahnen-Dechent W. Clearance of fetuin-A--containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. Circ Res. 2012;111(5):575-84. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261479.

9. Shishkova D, Lobov A, Zainullina B, Matveeva V, Markova V, Sinitskaya A, Velikanova E, Sinitsky M, Kanonykina A, Dyleva Y, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

10. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. Sci Rep. 2016;6:27255. doi: 10.1038/srep27255.

11. Shishkova D, Velikanova E, Sinitsky M, Tsepokina A, Gruzdeva O, Bogdanov L, Kutikhin A. Calcium Phosphate Bions Cause Intimal Hyperplasia in Intact Aortas of Normolipidemic Rats through Endothelial Injury. Int J Mol Sci. 2019;20(22):5728. doi: 10.3390/ijms20225728.

12. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina

A, Velikanova E, Bogdanov L, Glushkova T, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.

13. Shishkova DK, Velikanova EA, Bogdanov LA, Sinitsky MY, Kostyunin AE, Tsepokina AV, Gruzdeva OV, Mironov AV, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Krivkina EO, Matveeva VG, Hryachkova ON, Markova VE, Dyleva YA, Belik EV, Frolov AV, Shabaev AR, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Kolmykov RP, Sevostyanov OG, Russakov DM, Dolganyuk VF, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Kozhukhov AS, Brusina EB, Ismagilov ZR, Barbarash OL, Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

14. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzinger J, Yamamoto K, Renné T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. J Biol Chem. 2003;278(15):13333-41. doi: 10.1074/jbc.M210868200.

15. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schäfer C, Jahnen-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. J Biol Chem. 2008;283(21):14815-25. doi: 10.1074/jbc.M709938200.

16. Shishkova D.K., Markova V.E., Markova Yu.O., Torgunakova E.A., Kondratiev E.A., Dyleva Yu.A., Kutikhin A.G. Patterns of calcium distribution by biochemical serum compartments in vitro modeling of mineral stress in endothelial dysfunction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2024. Vol. 13. № 2. P. 60-71. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-60-71.

17. 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.

18. 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.

19. Lin A, Miano JM, Fisher EA, Misra A. Chronic inflammation and vascular cell plasticity in atherosclerosis. Nat Cardiovasc Res. 2024;3(12):1408-1423. doi: 10.1038/s44161-024-00569-y.

20. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(8):599-616. doi: 10.1038/s41580-024-00715-1.

21. Hilgendorf I, Frantz S, Frangogiannis NG. Repair of the Infarcted Heart: Cellular Effectors, Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Circ Res. 2024;134(12):1718-1751. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323658.

22. Amersfoort J, Eelen G, Carmeliet P. Immunomodulation by endothelial cells - partnering up with the immune system? Nat Rev Immunol. 2022;22(9):576-588. doi: 10.1038/s41577-022-00694-4.

23. Wu X, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, Wollert KC. Angiogenesis after acute myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2021;117(5):1257-1273. doi: 10.1093/cvr/cvaa287.

24. 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.

25. 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: *Шишкова Д.К., Юрьева Ю.О., Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Маркова В.Е., Лазебная А.И., Фролов А.В., Кутихин А.Г. Провоспалительная активация эндотелиальных клеток и моноцитов при различных видах патофизиологически релевантного кальциевого стресса. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 213-235. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-213-235*

To cite: *Shishkova D.K., Yurieva Yu.O., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Lazebnaya A.I., Frolov A.V., Kutikhin A.G. Pro-inflammatory activation of endothelial cells and monocytes at calcium stress. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 213-235. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-213-235*

УДК 616.12-008.46-036.11
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-236-248

ONLINE

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.Б. Печерина[1], М.Н. Синькова[2], Ю.И. Гусельникова[2], О.Л. Барбараш[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

• Понимание особенностей взаимодействия различных заболеваний у пациентов с острой сердечной недостаточностью и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения, направленных на улучшение качества медицинской помощи и снижение заболеваемости и смертности в этой группе пациентов.

Резюме

Острая сердечная недостаточность (ОСН) и острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДСН) являются неотложными клиническими состояниями, которые часто сопровождаются мультиморбидностью – одновременным наличием нескольких хронических заболеваний, что значительно усложняет диагностику, лечение и прогнозирование исходов у данных пациентов. В обзоре рассмотрены наиболее распространенные коморбидные состояния, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ожирение, дефицит железа и хроническое обструктивное заболевание легких. Каждый из этих факторов как по отдельности, так и в совокупности влияет на течение ОСН и ОДСН, увеличивая риск осложнений и ухудшая качество жизни пациентов. Подчеркнута важность комплексного подхода в ведении больных ОСН/ОДСН, осложненных мультиморбидностью. Раннее выявление и патогенетическая терапия сопутствующих заболеваний позволяют снизить частоту госпитализаций, улучшить функциональные возможности и повысить продолжительность жизни пациентов. Понимание особенностей взаимодействия различных заболеваний у пациентов с ОСН/ОДСН имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения, направленных на улучшение качества медицинской помощи и снижение заболеваемости и смертности в данной группе больных.

Ключевые слова Сердечная недостаточность • Мультиморбидность • Факторы риска • Прогноз • Острая декомпенсация сердечной недостаточности

Поступила в редакцию: *01.07.2025;* ***поступила после доработки:*** *16.08.2025;* ***принята к печати:*** *03.09.2025*

ACUTE HEART FAILURE AND DECOMPENSATED HEART FAILURE: THE IMPORTANCE OF MULTIMORBIDITY (LITERATURE REVIEW)

T.B. Pecherina[1], M.N. Sinkova[2], Yu.I. Guselnikova[2], O.L. Barbarash[1, 2]

[1] Federal State Budgetary 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 Healthcare of the Russian Federation, 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

• Understanding the interaction between various diseases in patients with acute heart failure and acute decompensated heart failure is key to developing effective prevention and management strategies

Для корреспонденции: *Тамара Борзалиевна Печерина, tb.pechorina@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Tamara B. Pecherina, tb.pechorina@gmail.com; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

aimed at improving the quality of medical care and reducing morbidity and mortality among this group of patients.

Abstract

Acute decompensated heart failure (ADHF) is a serious clinical condition that is often accompanied by multimorbidity, i.e. the presence of several chronic diseases simultaneously. These comorbidities significantly complicate the diagnosis, treatment and prognosis of outcomes in patients with ADHF. The review considers the most common comorbid conditions, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, obesity, depression and cognitive impairment. Each of these factors individually, as well as together (synergistically), affects the course of ADHF, increasing the risk of complications and worsening the patient's quality of life. Emphasizes the importance of an integrated approach to the management of patients with ADHF and multimorbidity. Early detection and pathogenetic therapy of comorbidities can reduce the frequency of hospitalizations, improve the functional capabilities of patients and increase life expectancy. Thus, understanding the interactions between various diseases in patients with ADHF is key to developing effective prevention and treatment strategies aimed at improving the quality of medical care and reducing morbidity and mortality in this group of patients.

Keywords Heart failure • Multimorbidity • Risk factors • Prognosis • Acute decompensation of heart failure

Received: *01.07.2025;* ***received in revised form:*** *16.08.2025;* ***accepted:*** *03.09.2025*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОСН – острая сердечная недостаточность
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

С увеличением продолжительности жизни резко растет число людей, страдающих более чем одним хроническим заболеванием. Сочетание двух или более хронических заболеваний, которое регистрируется у значительного количества людей, делает мультиморбидность одной из наиболее сложных проблем, с которыми сталкивается здравоохранение в настоящее время [1]. Мультиморбидность ассоциирована с неблагоприятными исходами, снижением качества жизни, быстрым прогрессированием заболевания, высокими экономическими издержками и значительным увеличением нагрузки на систему здравоохранения [1, 2]. Эпидемиологические данные о распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) в РФ, особенно в комбинации с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, представлены в рамках исследований «ЭПОХА-ХСН» и «ПРИОРИТЕТ» [1–3]. Так, установлено, что на территории РФ численность пациентов с СН может достигать свыше 12 млн человек, при этом ежегодный уровень смертности лиц с таким диагнозом примерно в десять раз превосходит аналогичный показатель в целом по населению [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность СН составляет более 64,3 млн человек в мире. В развитых странах данный показатель составляет 1–2% общей численности взрослого населения [4]. Несмотря на значительные улучшения, достигнутые за последние годы в лечении пациентов с хроническими и острыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, прогноз СН остается неблагоприятным, а качество жизни пациентов – низким [3]. Современный подход к лечению СН основан на фенотипировании больных по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и позволяет классифицировать пациентов по отдельным группам с прогностическим и терапевтическим значением [4]. Однако фенотипирование не привело к оптимизации подходов риск-стратификации, а мультиморбидность зачастую высока распространена среди пациентов с фенотипами СН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, что

определяет траекторию прогредиентного течения заболевания и прогноза пациентов с СН [2].

В отличие от значительного улучшения лечения хронической СН, наблюдаемого за последнее десятилетие, серьезной проблемой остаются диагностика и лечение острой СН (ОСН) и острой декомпенсации СН (ОДСН) – основных причин госпитализаций пациентов старше 65 лет, связанных с высоким риском внутрибольничной смертности, повторных госпитализаций и худшим прогнозом в отдаленном периоде (уровень смертности в периоде года составляет более 20% [4], вместе с тем 18% всех повторных госпитализаций происходит в первые 30 дней после выписки из стационара).

Старение населения и высокая распространенность таких заболеваний, как сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), анемия или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [3], определяют лечение больных СН как одну из приоритетов задач системы здравоохранения. Это необходимо для предотвращения госпитализаций, улучшения прогноза и повышения качества жизни пациентов. В нескольких исследованиях были предприняты попытки выявить факторы, связанные с ОСН/ОДСН и прогнозом [5]. К наиболее частым причинам ОСН/ОДСН относятся такие факторы, как несоблюдение назначенного лечения, нарушения ритма, неконтролируемая гипертония, нарушение функции почек и анемия, а также декомпенсация хронических заболеваний (СД, ХОБЛ). Однако, по данным регистровых исследований, среди пациентов, поступающих в стационар с ОСН/ОДСН, чаще регистрируют более двух сопутствующих заболеваний, осложняющих течение СН. Этот показатель превосходит показатели общей популяции.

Мультиморбидность и ОДСН образуют сложную систему взаимозависимых процессов, которые усугубляют течение друг друга. Механизмы подобного взаимодействия разнообразны и включают широкий спектр патологических процессов, что существенно увеличивает вероятность осложнений и неблагоприятного прогноза [4]. В связи с этим раннее выявление и коррекция сопутствующих заболеваний в амбулаторных условиях могут помочь избежать повторных госпитализаций, а также улучшить эффективность проводимой терапии.

Установлено, что одновременное развитие нескольких сопутствующих заболеваний не является случайным, а представляет собой следствие схожих патогенетических закономерностей из-за общих факторов риска и синергичных путей развития заболеваний [10].

В ранее проведенных исследованиях в основном изучено влияние отдельных сопутствующих заболеваний. Исследования, направленные на оценку кумулятивного влияния мультиморбидности, в большей степени были выполнены на амбулаторных пациентах с СН из определенных географических регионов [6].

В данном обзоре проанализированы литературные данные о влиянии мультиморбидности на течение и прогноз пациентов с ОСН/ОДСН.

Методология поиска литературы

Поиск источников осуществлен в таких базах данных научной литературы и поисковых системах, как ClinicalTrials.gov, PubMed, eLIBRARY, Embase, Web of Science, Google Scholar на русском и английском языках за 2015–2025 гг. Использованы следующие поисковые запросы: multimorbidity and comorbidity («мультиморбидность и коморбидность»), acute heart failure («острая сердечная недостаточность»), risk factors («факторы риска»), registries of patients with acute heart failure" («регистры пациентов с острой сердечной недостаточностью»). Всего проанализировано 157 источников литературы: систематические обзоры, опубликованные и неопубликованные рандомизированные контролируемые исследования и репрезентативные контролируемые наблюдательные исследования, в которых сообщалось о скорректированных оценках эффекта. В окончательный анализ публикаций не включались постерные доклады, диссертации и материалы симпозиумов.

Острая сердечная недостаточность и декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Современный уровень научных исследований подтверждает устойчивый факт: каждая очередная госпитализация пациента по причине ОСН/ОДСН негативно влияет на общий прогноз, увеличивая риск наступления фатальных исходов и существенным образом уменьшая продолжительность и качество жизни [2, 3].

На основании мнения ведущих экспертов, а также результатов крупных международных регистров (**ADHERE, OPTIMIZE-HF)** в 2008 г. было принято решение разграничить синдромы на острую сердечную недостаточность и острую декомпенсацию сердечной недостаточности [3, 5]. В РФ в 95% случаев пациенты с ОДСН госпитализируются в терапевтические отделения, тогда как с ОСН – в отделения кардиореанимации [4].

Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность – синдром, определяемый как впервые возникшая СН (без предшествующего анамнеза, *de novo*), в то время как ОДСН – ухудшение симптомов и признаков, в основном связанных с системным застоем кровообращения. ОСН/ОДСН по-прежнему ассоциируется с высокой смертностью и частотой повторных госпитализаций. Существует неудовлетворенная

потребность в более индивидуализированном подходе к ведению пациентов в стационаре, включая терапию, направленную на устранение причинных факторов, и продолжение лечения после выписки из стационара для улучшения долгосрочных результатов [4, 5].

Данные об истинной распространенности ОСН крайне ограничены ввиду особенностей кодирования диагноза (международная классификация болезней (МКБ) классифицирует ОСН и ХСН как промежуточные состояния, а не как основные причины смерти). Система МКБ также не позволяет дифференцировать ОСН и ОДСН как причину госпитализации. Кроме того, не учитывается генез развития ОСН, а в качестве причины госпитализации кодируется только основное заболевание, приведшее к ОСН; исходы и лечение ОСН, как правило, ассоциированы с инициальным состоянием.

В мире ОСН по-прежнему ассоциируется с крайне неблагоприятными исходами: госпитальная смертность достигает 4%, увеличиваясь до 10% в течение 60–90 дней после выписки и до 25–30% в течение года [2, 4, 5]. Кроме того, повторные госпитализации также широко распространены во всех периодах наблюдения пациентов, перенесших ОСН. Однако значительная часть этих больных повторно госпитализируется по причинам, не связанным с СН.

Несколько регистров, включая североамериканский регистр OPTIMIZE-HF и евроазиатский регистр сети GREAT, оценивали предикторы развития ОСН [4]. Наиболее распространенные из них – острый коронарный синдром, нарушения ритма (в частности фибрилляция предсердий (ФП)), инфекции (чаще дыхательных путей), неконтролируемая гипертония и несоблюдение назначенного лечения. У 5–20% пациентов присутствовало сочетание нескольких факторов [7]. Для каждой из инициальных причин определен период наибольшего риска наступления неблагоприятного исхода (смерти): для острого коронарного синдрома и нарушений ритма – первая неделя госпитализации, в то время как для инфекционного процесса – третья неделя с момента поступления в стационар [8]. В странах с высоким уровнем дохода Азиатско-Тихоокеанского региона и Латинской Америки ишемическая болезнь сердца (ИБС) стала причиной 30–40% госпитализаций [9], тогда как в странах Африки к югу от Сахары данный показатель составил менее 10%. Артериальная гипертензия (АГ) была постоянным фактором, способствующим развитию СН во всем мире (17%). Из других часто сообщаемых факторов риска – ревматическая болезнь сердца – особенно распространена в Восточной Азии (34%) и странах Африки к югу от Сахары (14%) [10]. Гетерогенная группа кардиомиопатий, которая может включать семейную, перипартальную, инфекционную (например, вызванную ВИЧ-инфекцией), аутоиммунную, постмиокардитную и идиопатическую кардиомиопатию, была особенно распространена в Африке (25,7%), причем кардиомиопатия, связанная с болезнью Шагаса, была специфической причиной в Латинской Америке (10% пациентов в исследовании RAMADHF и 28% – в исследовании GESICA) [11, 12].

Для улучшения долгосрочных результатов пациентов с ОСН необходим более индивидуализированный подход лечения в госпитальном периоде и после выписки из стационара [9, 11].

Острая декомпенсация сердечной недостаточности

Согласно последним рекомендациям Российского кардиологического общества (2024 г.) и обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов (2023 г.), ОСН определяется как состояние, для которого характерно быстрое выраженное усугубление симптомов/признаков ХСН [13]. Термин «острая декомпенсированная сердечная недостаточность» часто используется как синоним ОСН, что подчеркивает состояние внезапного ухудшения на фоне ранее стабильной ХСН или дебют СН в острой форме, однако патофизиология данных состояний различна.

По данным российских эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения. Современная терапия позволи-ла уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией СН, так и смертность. Тем не менее в РФ средняя однолетняя смертность среди пациентов с ХСН I–IV функционального класса составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН – 12% [13]. По данным исследования «ЭПОХА-ХСН», прогноз пациентов неблаго-приятен: при ХСН I–II функционального класса медиана времени дожития составляет 8,4 (95% доверительный интервал (ДИ) 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV функционального клас-са – 3,8 (95% ДИ 3,4–4,2) года [14].

ОДСН является ведущей причиной госпитализации лиц старше 65 лет в развитых странах. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра ХСН, на долю ОСН приходится значительная доля госпитализаций в кардиологические и терапевтические стационары, при этом показатели летальности достигают 6–7% во время пребывания в стационаре и приближаются к 30% в течение года после выписки [15].

Глобальные данные, включая крупные регистры (например, ESC-HF Pilot, ADHERE), подтверждают высокую нагрузку, создаваемую ОДСН, на системы здравоохранения. Распространенность ОДСН продолжает расти вследствие старения населения, улучшения выживаемости после инфаркта миокар-

да и увеличения числа пациентов с коморбидными состояниями, такими как ФП, СД и хроническая болезнь почек [16]. Важно отметить, что фенотип ОДСН с СН с сохраненной ФВ ЛЖ становится преобладающим, особенно среди женщин пожилого возраста [17].

Патогенез ОДСН сложен и многогранен. В его основе лежит острое нарушение насосной функции сердца, запускающее каскад компенсаторных нейрогормональных и гемодинамических реакций, которые изначально носят адаптивный характер, но в дальнейшем усугубляют дисфункцию. Современная парадигма лечения ОДСН смещается от унифицированного подхода к персонализированной терапии, основанной на идентификации доминирующего фенотипа. Идентификация фенотипа при поступлении позволяет выбрать оптимальную терапевтическую стратегию.

ОДСН представляет собой гетерогенный и клинически значимый синдром с высокой распространенностью и летальностью. Современное понимание его патогенеза вышло за рамки простой нейрогормональной модели, включив концепции системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и кардиоренальных взаимодействий. Переход от универсального лечения к фенотип-ориентированному подходу является основным трендом последних лет. Быстрая клиническая оценка гемодинамического профиля, незамедлительное проведение эхокардиографии и рациональное использование панели биомаркеров определяют своевременность диагностики и назначения адекватной терапии, что в конечном итоге может улучшить прогноз у этой сложной категории пациентов. Дальнейшие исследования должны быть сфокусированы на разработке персонализированных алгоритмов лечения, основанных на доминирующих патофизиологических механизмах у конкретного больного.

Мультиморбидность

Термины «коморбидность» и «мультиморбидность» нередко употребляются как равнозначные понятия. В 1970 г. A.R. Feinstein предложил определение коморбидности как любого дополнительного клинического состояния, присутствующего или развившегося параллельно основному заболеванию пациента [18, 19]. Термин «мультиморбидность/полиморбидность», напротив, подчеркивает внимание к пациентам с несколькими хроническими патологическими процессами. Отсутствие общепризнанного определения позволяет трактовать мультиморбидность как одновременное присутствие минимум двух хронических болезней у индивида, причем ни одна из них не считается доминирующей над остальными [19].

При описании мультиморбидности принято выделять сердечно-сосудистую и несердечно-сосудистую группы заболеваний [20]. **Сердечно-сосудистая коморбидность:** АГ, ИБС, нарушения ритма и проводимости, клапанные заболевания сердца, а также нарушения мозгового кровообращения. **Несердечно-сосудистая коморбидность** представлена более широким спектром нозологий: анемия и дефицит железа, СД, ХБП и почечная недостаточность, ХОБЛ или астма, апноэ во сне, периферическое заболевание артерий, заболевание печени, онкология, дисфункция щитовидной железы, астенизация, саркопения, депрессия и психические заболевания, а также метаболические нарушения (дислипидемия, гиперурикемия и др.) [16, 18].

Анализ этиологии и сопутствующей патологии среди пациентов с СН в России впервые детально проведен в рамках исследований **«ЭПОХА-ХСН»** (n = 19 276), **«ЭПОХА-госпиталь»** (n = 654) и **«ЭПОХА-Д-ХСН»** (n = 718) в 2005 г. Выявлено преобладание АГ и ИБС, частота диагностирования которых составила 88 и 59% соответственно [1, 19]. Последующие наблюдения, представленные в крупномасштабном российском исследовании **«ПРИОРИТЕТ-ХСН»** (проспективное наблюдательное исследование амбулаторных пациентов с ХСН) в 2022 г., подтвердили высокую значимость указанных нозологий, продемонстрировав сопоставимые показатели распространенности АГ и ИБС среди исследуемого контингента населения – 80% и 53% соответственно [2, 4].

В другом российском регистре, **«ОРАКУЛ-РФ»** (первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации, организованное в 2010 г., в котором приняло участие 2 498 пациентов), продемонстрированы тяжелое течение заболевания и выраженная коморбидность [19]. Среди изученных 16 показателей, характеризующих сопутствующие заболевания у пациентов с СН, наибольший вклад в общую смертность внесли пневмония, ХБП, цирроз печени, АГ, ФП, ХОБЛ, острое нарушение мозгового кровообращения [5]. В сравнительном анализе нескольких регистров «ОРАКУЛ-РФ» показал низкую распространенность пациентов с ХОБЛ – 16% (n = 347), тогда как в международном регистре **OPTIMIZE-HF** этот показатель составил 28%, а в реестре **ADHERE** – 31%. Такие различия указывают на недостаточную диагностику ХОБЛ на ранних этапах оказания медицинской помощи. Более того, наличие ХОБЛ заметно ухудшало прогноз выживаемости в регистре «ОРАКУЛ-РФ» (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,43–1,84), тогда как в OPTIMIZE-HF относительный риск смерти составлял 1,19 (95% ДИ 1,04–1,35) [21].

Также российские пациенты отличались значительной частотой поражения почек. Так, число пациентов с расчетной скоростью клубочковой

фильтрации (рСКФ) ≤ 60 мл/мин в международных исследованиях составило 30–40% всей популяции [11]; в единственном опубликованном исследовании, охватившем 4 102 пациента с декомпенсацией кровообращения, повреждение почек наблюдалось у 2 145 (57%) участников [5]. В реестре «ОРАКУЛ-РФ» рСКФ ≤ 60 мл/мин определена у 23% пациентов, включая 37% с рСКФ ≤ 44 мл/мин. В исследовании **Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy** показано, что при уменьшении рСКФ ниже порога в 60 мл/мин увеличивался риск смерти. Однако значимая разница наблюдалась исключительно при тяжелом поражении почек (рСКФ ≤ 44 мл/мин) [18].

У 9 326 пациентов с ОСН, зарегистрированных в Европейской наблюдательной исследовательской программе по сердечной недостаточности (**ESC-HFA EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry**), установлена высокая распространенность анемии, ХОБЛ, СД, депрессии, нарушения функции почек, злокачественных новообразований, болезни Паркинсона, заболеваний периферических сосудов, ревматоидного артрита, синдрома апноэ во сне и инсульта/транзиторной ишемической атаки (*таблица*) [14]. Пилотное исследование по сердечной недостаточности в Европе показало, что 74% пациентов с хронической сердечной недостаточностью имели как минимум одно сопутствующее заболевание, 43% пациентов – более двух, а распространенность сопутствующих заболеваний различалась в зависимости от географического региона Европы [1, 5].

Результаты когортного **эпидемиологического исследования хронических заболеваний и мультиморбидности (EpiChron)** национального регистра СН в Испании указали на более высокую распространенность мультиморбидности, которая достигала 98% среди пациентов с СН – в среднем 7,8 хронических заболеваний на пациента. Было выделено шесть вариантов полиморбидности: сердечно-сосудистый, нейроваскулярный, коронарный, метаболический, дегенеративный и респираторный [22]. Наиболее распространенные – дегенеративный (64,0%) и сердечно-сосудистый (29,9%) варианты у женщин, а также метаболический (49,3%) и сердечно-сосудистый (43,2%) варианты у мужчин. Каждый вариант был связан с более высоким риском госпитализации, а сердечно-сосудистый, нейроваскулярный и респираторный варианты значительно увеличивали вероятность 3-летней смертности [15]. Однако в EpiChron СН учитывалась как один из минимум двух хронических диагнозов, определяющих мультиморбидность. Таким образом, более широкий спектр пациентов был классифицирован как мультиморбидный.

В популяционном когортном исследованим в Северной Америке (**Cardiovascular Research Network (CVRN) PRESERVE**) показано, что более 80% пациентов с сердечной недостаточностью имели три или более сопутствующих заболеваний [23]. Примерно 54% когорты составляли мужчины, 78% – люди старше 65 лет. Распространенность специфических сопутствующих заболеваний варьировала от низкой (ишемический инсульт – 5,3% (2 004 из 37 823), транзиторная ишемическая атака – 4,0% (1 500 из 37 823)) до умеренной или высокой (когнитивные нарушения/деменция – 12,4% (4 678 из 37 823), гипертония – 48,4% (18 311 из 37 823)). В данном исследовании охарактеризованы закономерности коморбидности с помощью кластерного анализа. Кластерный анализ – новый подход к изучению сочетанной встречаемости множественных сопутствующих заболеваний, который выходит за рамки традиционных индексов, например, Чарлсона и Эликсхаузера, основанных на подсчете заболеваний. Так, у пациентов с СН определены сердечно-легочные (ИБС, ХОБЛ), сердечно-сосудистые (АГ, ФП), сенсомоторные (глухота и нарушения зрения) и неврологические (деменция, депрессия) группы заболеваний [16, 17].

Регистр **EHFS-I (Европейский интернет-регистр для самооценки сердечной недостаточности)** содержит данные о сопутствующих заболеваниях у пациентов с ОСН [24]. К наиболее распространенным сопутствующим заболеваниям, выявленным в регистре EHFS-I, относятся гипертония, ФП, СД и ХБП. Анализ данных регистра показал, что наличие и количество сопутствующих заболеваний могут существенно влиять на результаты лечения и тактику лечения сердечной недостаточности.

Еще один крупномасштабный регистр **ADHERE** (реестр сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Национальный реестр острой декомпенсированной сердечной недостаточности, в который включены **107 362 пациента** с ОСН) продемонстрировал, что средний возраст пациентов составил 75,2 года (± 14,0), из них 52% – женщины. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертония (72%), ИБС (58%) и СД (44%). Почти в половине случаев (46%) у пациентов наблюдалась СН с умеренно сниженной или с сохраненной ФВ ЛЖ [9, 15, 21].

В программе **OPTIMIZE-HF** (организованная программа по началу жизненно необходимого лечения госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью) сравнивались 20 118 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и 21 149 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Несмотря на то что продолжительность пребывания в стационаре была одинаковой в обеих группах, риск внутрибольничной летальности был ниже у пациентов с ФВ ЛЖ < 40% (2,9 против 3,9%; $p < 0,0001$) [25].

В популяционном исследовании **Национальной службы здравоохранения Англии**, включав-

шем **3 872 451** пациентов, изучены паттерны мультиморбидности и коморбидности, стратифицированные по этнической принадлежности, полу и возрасту для 308 состояний здоровья. Установлено, что СН ассоциирована с мультиморбидностью: АГ, ФП, остеоартрит, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, ХБП, СД 2-го типа, ХОБЛ [22].

Европейский глобальный регистр стандартного лечения острой сердечной недостаточности (**ALARM-HF**) показал, что у пациентов с ОСН часто наблюдается множественная сопутствующая патология (АГ, СД, ИБС, дислипидемия) – как сердечно-сосудистая, так и несердечная. Эти сопутствующие заболевания существенно влияют на тактику и результаты лечения (*таблица*) [26].

В целом сопутствующие заболевания у пациентов с ОСН регистрировались с одинаковой частотой в европейских и российских регистрах, при этом наиболее распространенными были АГ (53–70,2%), СД (27–45,3%) и ФП (24,4–44%) [27].

По данным азиатского регистра внезапной сердечной смерти при сердечной недостаточности (**ASIAN-HF**) установлено, что у 81% пациентов с ХСН было два или более сопутствующих заболеваний (СД, острое нарушение мозгового кровообращения, АГ, ХБП, ИБС). Наиболее распространенные группы сопутствующих заболеваний различались в разных странах Азии. Распространенность мультиморбидности в Юго-Восточной (например, Таиланд, Индонезия и Филиппины) и Южной Азии (Индия) была значительно ниже, чем в Северо-Восточной Азии (например, Китай, Южная Корея и Япония) [28].

Высокая распространенность мультиморбидности у участников данных регистров согласуется с регистром **REPORT-HF** (проспективное, многоцентровое, глобальное когортное исследование, в которое были включены пациенты, госпитализированные с первичным диагнозом «острая сердечная недостаточность») [20]. В исследование REPORT-HF, которое проходило в 358 центрах и 44 странах (всех континентов), было включено **18 528** пациентов с ОДСН и ОСН (*de novo*) с максимально полными данными о сопутствующих заболеваниях. Из 18 528 пациентов 15 129 (82%) имели два или более сопутствующих заболеваний (из них 9 090 (60%) – мужчины, 6 039 (40%) – женщины), 4 449 (24%) – пять или более сопутствующих заболеваний (из них 2 623 (59%) – мужчины, 1 826 (41%) – женщины) (*см. таблицу*). Медианное число сопутствующих заболеваний было выше в Северной Америке, Восточной и Западной Европе, ниже в Юго-Восточной Азии и Центральной или Южной Америке (для исходных характеристик участников по регионам мира). Распространенность мультиморбидности (двух или более сопутствующих заболеваний) была ниже в Юго-Восточной Азии (72%) и выше в Северной Америке (92%). Доля пациентов с одним сопутствующим заболеванием была выше в странах с уровнем дохода ниже и выше среднего, чем в странах с высоким уровнем дохода.

Так, по данным T. Gerhardt и соавт. [20], Россия относится к странам с распространенностью сопутствующих заболеваний среди пациентов ОСН/ОДСН в объеме более четырех нозологий на одного пациента, что влечет высокие риски на госпитальном этапе, а также усугубление прогноза выживаемости после выписки из стационара. Кроме того, с увеличением числа сопутствующих заболеваний пациенты становились старше, чаще имели декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность, чем впервые выявленную сердечную недостаточность, более высокий класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (т. е. более выраженные симптомы) при выписке и чаще СН с сохраненной ФВ ЛЖ (*см. таблицу*).

Мультиморбидность: прогноз

Мультиморбидность значительно увеличивает риск неблагоприятных прогностических исходов у пациентов с ОСН и ОДСН. Метаанализ 42 исследований показал, что наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с СН оказывает значимое отрицательное влияние на показатель смертности по любой причине – как в краткосрочные, так и долгосрочные периоды наблюдения. Так, СД, ХОБЛ, ХБП, острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС, анемия, рак, ФП, деменция и депрессия, аритмия и артрит оказывают значительное неблагоприятное совокупное влияние на прогностические результаты, а также повышают риск повторной госпитализации по любой причине у пациентов с СН [29].

Согласно данным российского регистра «ОРАКУЛ-РФ», наибольшее воздействие на повышение риска летального исхода у пациентов с ОДСН продемонстрировали такие состояния, как пневмония и цирроз печени, сопровождающиеся уровнем смертности 49,5 и 45,7% соответственно, что свидетельствует о важной роли данных патологий в формировании уровня смертности среди пациентов с тяжелой формой СН. Третье место по влиянию на показатель смертности заняла ХБП, зафиксированная на уровне 47,2% [20]. По результатам анализа регрессии Кокса, учитывающего статистически важные клинические характеристики и состояния, непосредственно влияющие на смертность у пациентов с декомпенсацией гемодинамических функций, были выделены специфичные сочетания заболеваний (фенотипы). К числу наиболее значимых клинических фенотипов относятся комбинации состояний: цирроз печени + пневмония + декомпенсация кровообращения и ХБП + пневмония + декомпенсация кровообращения, которые увели-

Мультиморбидность среди пациентов с ОСН в разных регистровых исследованиях
Multimorbidity among patients with AHF in different registry studies

	ЭПОХ-госпиталь / EPOCHA-gospital	ЭПОХА-Д-ХСН / EPOCHA-D-CHF	ПРИОРИТЕТ-ХСН / PRIRITET-CHF	ОРАКУЛ-РФ / ORACUL-RF	OPTIMIZE-HF	EpiChron	CVRN PRESERVE	EHFS-I	ADHERE	ALARM-HF	ASIAN-HF	REPORT-HF	ESC-HF Pilot	ESC-HF Long-Term Registry
Количество пациентов / Number of patients	654	718	6 255	2 498	48 612	14 670	37 823	11 327	107 362	4 953	6 480	18 528	5 118 (1 892 ОСН)	9 326
Количество центров / Number of centers			250	41	259	–	4	115	253	666	46	358	136	211
Средний возраст / Mean age	68,4 ± 11,7	72,9 ± 10,5	65	67 ± 13	73,1	77,6	79,6	71	72	66–70	61,6 ± 13,3	65	70 ± 13	71 (61–79)
Мужчины / Men		46,3	65	47	48	42	54	53	48	63	73	66	63	
Мультиморбидность / Multimorbidity														
АГ / АН	88	74,6	75,8	73	72	68	58,9	53	72	70,2	55,4	63,6	61,8	64,5
СД / DM	11,9	32,15	26,7	24	42	31,3	19,2	27	44	45,3	41,3	37,2	35,1	38,9
ОНМК (ТИА) / Stroke	10,3	8,3	2,1	11	–	14,1	4,65	9	17	–	6,7	6,6	–	13
ФП / AF	13,2	38,5	38,8	48	31	–	25,3	42	31	24,4	19,9	30,2	43,7	44
ИБС / CAD	59	80,9	53,4	77	57	19,95	18,9	68	58	30,7	46,2	48	50,7	–
ХОБЛ / COPD	13	24	8,6	16	31	23,05	30,9	–	31	24,8	8,4	13,6	–	20,2
ХБП / CKD	–	–	43,2	23	30	10,3	–	17	29	21,4	45,4	18,8	26	26,4
ИМ / MI	13,3	38,9	14,7	–	–	9,82	–	–	32	37,3	–	–	–	–
ППС / AHD	–	8,25	–	–	–	17,25	22,9	–	23	14,4	–	19,2	–	–
Заболевания печени / Liver diseases	–	–	–	8	–	–		–	3	–	3,1	2,8	–	–
Онкология / Oncology	–	–	–	5	–	–	7,8	–	5	–	3,4	4,8	–	–
Заболевания щитовидной железы / Thyroid disease	–	–	–	–	–	8,45		–	17	–	–	8	–	–
Дислипидемия / Dyslipidemia	–	–	27,2	–	–	–	44,6	–	34	45,3	–	–	–	–
Ожирение / Obesity	23,8	–	37,8	–	–	18,95	–	–	–	28,1	15,3	–	–	–
Анемия / Anemia	–	–	–	–	–	–	55,8	–	–	–	40,6	46,2	31,4	–
Дефицит железа / Iron deficiency	–	–	–	–	–	16,45	–	–	–	–	–	–	–	–
Деменция / Dementia	–	–	–	–	–	10,87	13,8	–	–	–	0,7	–	–	–
Апноэ во сне / Sleep apnea	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3,4	–	–
Депрессия / Depression	–	–	–	–	–	17,85	17,5	–	–	–	1,2	–	–	–
Психические заболевания / Mental illnesses	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2,4	–	–
Остеопорор / Osteoporosis	–	–	–	–		13,69	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ППС – приобретенный порок сердца; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; AHD – acquired heart disease; CAD – coronary artery diseases; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney diseases; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; MI – myocardial infarction.*

чивают риск смерти пациентов с отношением шансов 2,9 и 2,64 (95% ДИ 2,17–3,22) соответственно [23]. Риск смерти пациентов с пневмонией в реестре «ОРАКУЛ-РФ» значительно повышался (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,3–1,7) по сравнению с зарубежным реестром OPTIMIZE-HF, в котором данное осложнение приводило к повышению риска смерти лишь на 10,6% [17]. В то время как в метаанализе V.F. Corrales-Medina и коллег, включавшем 4 215 пациентов, прирост составил 23,9% (95% ДИ 16,9–32,6%) [30]. Вероятно, такое различие обусловлено изначально большим количеством сопутствующих заболеваний и тяжелым состоянием здоровья российских пациентов [31].

Следует отметить, что в исследовании REPORT-HF на годовом этапе наблюдения смертность составила 3 457 (19,6%) из 17 608 случаев, 470 (2,5%) пациентов были потеряны для последующего наблюдения. Пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний имели более высокий риск смертности, при этом смертность в течение года увеличивалась с 13% среди лиц без сопутствующих заболеваний до 26% у пациентов с пятью или более сопутствующими заболеваниями. Этот результат оставался неизменным после коррекции всех исходных факторов риска, учитываемых шкалой риска MAGGIC (Multi-risk Assessment in Geriatric Cardiology), включая возраст и пол. Наличие трех или более сопутствующих заболеваний значительно увеличивало смертность от всех причин в многофакторной модели с поправкой на переменные, включенные в шкалу риска MAGGIC. Ожирение, как сопутствующее заболевание, встречалось в 49,4% случаев среди 19 146 пациентов. Анализы чувствительности, включающие ожирение в модель, не изменили наблюдаемую связь между бременем сопутствующих заболеваний и риском смертности. Связь между количеством сопутствующих заболеваний и смертностью не зависела от ФВ ЛЖ (pinteraction = 0,32). Сравнение абсолютного риска смертности в течение года у пациентов с разным количеством сопутствующих заболеваний в зависимости от уровня дохода страны показало более тесную связь между мультиморбидностью и смертностью в регионах с высоким уровнем дохода, чем в регионах с низким уровнем дохода ($p < 0,0001$), но у пациентов из стран с уровнем дохода ниже среднего установлен более высокий абсолютный риск смертности. Расчетная атрибутивная доля населения для однолетней смертности от всех причин, связанная с количеством сопутствующих заболеваний, увеличивалась по мере роста количества сопутствующих заболеваний, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Доля риска однолетней смертности от всех причин у пациентов с острой сердечной недостаточностью, объясняемая наличием пяти или более сопутствующих заболеваний, составляла 61% в странах с высоким уровнем дохода, 27% в странах с уровнем дохода выше среднего и 31% в странах с уровнем дохода ниже среднего.

При рассмотрении только сопутствующих заболеваний, не связанных с сердечно-сосудистой системой, ассоциация с бременем сопутствующих заболеваний и смертностью была аналогичной: наличие одного или нескольких сопутствующих заболеваний было связано с более высоким риском смертности в течение года, а также наблюдалась более сильная зависимость между количеством сопутствующих заболеваний, не связанных с сердечно-сосудистой системой, и риском смертности в странах с высоким уровнем дохода, чем в странах с низким уровнем дохода.

Примечательно, что у пациентов с тремя или более несердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями доля коморбидности в популяции была более чем в два раза выше в странах с высоким уровнем дохода, чем в странах с низким уровнем дохода. Доля таких пациентов составила 20% (95% ДИ 13–26) в странах с уровнем дохода ниже среднего, 17% (11–22) в странах с уровнем дохода выше среднего и 42% (24–32) в странах с высоким уровнем дохода. Коэффициенты риска смертности в течение года для конкретных комбинаций сопутствующих заболеваний, которые присутствовали более чем у 100 пациентов. При наличии двух сопутствующих заболеваний сочетание анемии с ИБС или клапанным пороком сердца было связано с повышенным риском по сравнению с отсутствием сопутствующих заболеваний. Наименее благоприятными сочетаниями трех сопутствующих заболеваний были анемия и ИБС с гипертонией или диабетом. Напротив, смертность в течение года, как правило, была ниже у пациентов с АГ и ИБС, ФП или СД, хотя эта связь не достигала уровня значимости.

По результатам регистра ESC-HFA (EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry) определены коэффициенты риска смертельного исхода после выписки пациента с ОСН для компонента мультиморбидности: анемия – 1,6 (95% ДИ 1,4–1,8), СД – 1,2 (1,1–1,4), дисфункция почек – 1,7 (1,5–1,9), ХОБЛ – 1,4 (1,2–1,5), инсульт/транзиторная ишемическая атака – 1,3 (1,1–1,5), депрессия – 1,2 (1,0–1,5), дисфункция печени – 2,1 (1,8–2,5), злокачественное новообразование – 1,5 (1,2–1,8), апноэ во сне – 1,2 (0,9–1,7), ревматоидный артрит – 1,5 (1,1–2,1), болезни Паркинсона – 1,4 (0,9–2,1). Анемия, дисфункция почек, ХОБЛ и диабет были связаны со смертностью после выписки у пациентов всех категорий, инсульт/транзиторная ишемическая атака и депрессия — только у пациентов с СН со сниженной ФВ, апноэ во сне и злокачественные новообразования – только у лиц с СН с сохраненной ФВ ЛЖ [32].

Заключение

У пациентов с сердечной недостаточностью мультиморбидность является скорее нормой, чем исключением, при этом сопутствующие заболевания, как правило, группируются не случайным образом, а образуют паттерны мультиморбидности, по-разному влияющие на исходы заболевания. Эти знания могут быть полезны для лучшего понимания общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе этого состояния и сопутствующих заболеваний, а также факторов, влияющих на прогноз у мужчин и женщин с СН. Мультиморбидность тесно связана с риском смертельного исхода от всех причин, при этом от комбинации сопутствующих заболеваний зависит риск смертности.

Существуют региональные различия по распространенности мультиморбидности при острой СН и ее связи с риском неблагоприятного исхода, что актуализирует проведение исследований в различных регионах мира [33]. Лучшее понимание уникальных моделей мультиморбидности при ОСН может повысить персонификацию лечения, а также помочь в планировании стратегии ведения пациентов после выписки из стационара.

Пациенты с СН нуждаются в активном обследовании для выявления сопутствующих заболеваний, особенно СД, ХОБЛ, ХБП, инсульта, ИБС, анемии, рака, ФП, деменции и депрессии, поскольку эти состояния могут повышать риск как повторных госпитализаций, так и смертности.

Конфликт интересов

Т.Б. Печерина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Синькова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Гусельникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной 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», утвержденной решением Ученого совета НИИ КПССЗ № 15 от 24.12.2021(научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш).

Информация об авторах

Печерина Тамара Борзалиевна, доктор медицинский наук, доцент главный врач, заведующая лабораторией патологии миокарда и трансплантации сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Синькова Маргарита Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент доцент кафедры последипломной подготовки и сестринского дела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7604-5481

Гусельникова Юлия Игоревна, аспирант по специальности «кардиология», лаборант-исследователь лаборатории патологии миокарда и трансплантации сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6288-1267

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; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Information Form

Pecherina Tamara B., PhD in Medical Sciences, MD, Associate Professor, Chief Physician, Head of the Laboratory of Myocardial Pathology and Heart Transplantation, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Sinkova Margarita N., PhD in Medical Sciences, MD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Postgraduate Training and Nursing, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7604-5481

Guselnikova Yulia I., Postgraduate Student (Cardiology), Research Assistant at the Laboratory of Myocardial Pathology and Heart Transplantation, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6288-1267

Barbarash Olga L., PhD in Medical Sciences, MD, 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; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В. Галявич А.С., Глезер М.Г., Звартау Н.Э., Кобалава Ж.Д. 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

2. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Н.В., Вайсберг А.Р., и др. ЭПОХА-ХСН – зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике. Кардиология. 2024;64(11):48-61. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2808.

3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S. Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

4. van de Veerdonk M.C., Savarese G., Handoko M.L., Beulens J.W.J. Asselbergs F., Uijl A. Multimorbidity in Heart Failure: Leveraging Cluster Analysis to Guide Tailored Treatment Strategies. Curr Heart Fail Rep. 2023;20(5):461-470. doi: 10.1007/s11897-023-00626-w.

5. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T., Albert N.M., Gheorghiade M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., Sun J.L.,et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(8): 768-77. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.

6. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J., Boomsma F., de Zeeuw D., Charlesworth A., Hampton J.R., van Veldhuisen D.J. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000; 102(2): 203-10. doi: 10.1161/01.cir.102.2.203.

7. Joseph P., Dokainish H., McCready T., Budaj A., Roy A., Ertl G., Gomez-Mesa J.E., Leong D., Ezekowitz J., et al. G-CHF Investigators. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. Am Heart J. 2020; 227: 56-63. doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.002.

8. Leong D.P., Joseph P., McMurray J.J.V., Rouleau J., Maggioni A.P., Lanas F., Sharma S.K., Núñez J., et al. Frailty and outcomes in heart failure patients from high-, middle-, and low-income countries. Eur Heart J. 2023; 44(42): 4435-4444. doi: 10.1093/eurheartj/ehad595.

9. Joseph P., Roy A., Lonn E., Störk S., Floras J., Mielniczuk L., Rouleau J.L., Zhu J. et al. Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes. JAMA. 2023; 329(19): 1650-1661. doi: 10.1001/jama.2023.5942.

10. Khan M.S., Shahid I., Bennis A., Rakisheva A., Metra M., Butler J. Global epidemiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024;21(10):717-734. doi: 10.1038/s41569-024-01046-6.

11. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., Reza N., Shah A.M., Sliwa K., Mebazaa A. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.

12. Hammill S.C., Packer D.L. Amiodarone in congestive heart failure: unravelling the GESICA and CHF-STAT differences. Heart;75(1):6-7. doi: 10.1136/hrt.75.1.6.

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

14. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.

15. Звартау Н.Э., Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Медведев А.Э., Соловьев А.Е., Авдонина Н.Г., Яковлев А.Н., Апшева Е.А., и др. Анализ сведений о распространенности сердечной недостаточности, летальности и нагрузке на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(2S):5339. doi:10.15829/1560-4071-2023-5339.

16. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C., Coats A.J.S.. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013.

17. Lam C.S.P., Voors A.A., de Boer R.A., Solomon S.D., van Veldhuisen D.J. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. Eur Heart J. 2018;39(30):2780-2792. doi: 10.1093/eurheartj/ehy301.

18. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность -современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. Кардиология. 2018;58(9S):29-38. doi:10.18087/cardio.2562 .

19. Feinstein A.R. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J Chronic Dis. 1970;23 (7):455–68.

20. Gerhardt T., Gerhardt L.M.S., Ouwerkerk W., Roth G.A., Dickstein K., Collins S.P., Cleland J.G.F., Dahlstrom U., et al. Multimorbidity in patients with acute heart failure across world regions and country income levels (REPORT-HF): a prospective, multicentre, global cohort study. Lancet Glob Health. 2023;11(12):e1874-e1884. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00408-4.

21. Wang Y., Wang Y., Zhang W. The utility of the adjusted-OPTIMIZE-HF risk model for predicting in-hospital length of stay in the Chinese population. Ann Palliat Med. 2021;10(2):1445-1455. doi: 10.21037/apm-20-1209.

22. Kuan V., Denaxas S., Patalay P., Nitsch D., Mathur R., Gonzalez-Izquierdo A., Sofat R., Partridge L., et al. Multimorbidity Mechanism and Therapeutic Research Collaborative (MMTRC). Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. Lancet Digit Health. 2023;5(1):e16-e27. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00187-X.

23. Saczynski J.S., Go A.S., Magid D.J., Smith D.H., McManus D.D., Allen L., Ogarek J., Goldberg R.J., et al. Patterns of comorbidity in older adults with heart failure: the Cardiovascular

Research Network PRESERVE study. J Am Geriatr Soc. 2013;61(1):26-33. doi: 10.1111/jgs.12062.

24. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., Hochadel M., Komajda M., et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.

25. Fonarow G.C. Strategies to improve the use of evidence-based heart failure therapies: OPTIMIZE-HF. Rev Cardiovasc Med. 2004;5 Suppl 1:S45-54.

26. Mebazaa A., Parissis J., Porcher R., Gayat E., Nikolaou M., Boas F.V., Delgado J.F., Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. Intensive Care Med. 2011;37(2):290-301. doi: 10.1007/s00134-010-2073-4.

27. Adams K.F. Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L., LeJemtel T.H., Costanzo M.R., Abraham W.T., Berkowitz R.L., Galvao M., et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.

28. Tromp J., Tay W.T., Ouwerkerk W., Teng T.K., Yap J., MacDonald M.R., Leineweber K., McMurray J.J.V., et al. ASIAN-HF authors. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. PLoS Med. 2018;15(3):e1002541. doi: 10.1371/journal.pmed.1002541.

29. Lee K.S., Park DI., Lee J., Oh O, Kim N, Nam G. Relationship between comorbidity and health outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):498. doi: 10.1186/s12872-023-03527-x.

30. Corrales-Medina V.F., Serpa J., Rueda A.M., Giordano T.P.,Bozkurt B., Madjid M., Tweardy D., Musher D.M. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. Medicine (Baltimore). 2009;88(3):154-159. doi: 10.1097/MD.0b013e3181a692f0.

31. Дрень Е.А., Ляпина И.Н., Голубовская Д.П., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Связь показателей компонентов состава тела у коморбидных пациентов с тяжестью течения приобретенных пороков сердца. Сибирское медицинское обозрение, (1 (151)), 91-97. doi: 10.20333/25000136-2025-1-91-97

32. Kapłon-Cieślicka A., Laroche C., Crespo-Leiro M.G., Coats A.J.S., Anker S.D., Filippatos G., Maggioni A.P., Hage C., et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology - Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2098-2112. doi: 10.1002/ehf2.12817.

33. Барбараш О.Л., Рейтблат О.М., Кореннова О.Ю., Ефремушкина А.А., Устюгов С.А., Храмцова Н.А., Макаров С.А., Алексеенко А.В., и др. Резолюция по итогам совета экспертов «Совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Фокус на ХСН. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S):206-209. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4S-206-209.

REFERENCES

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

2. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Weisberg A.R., et al. EPOCH-CHF As A Mirror of the Current Problems in Cardiovascular Diseases Treatment in Real Clinical Practice. Kardiologiia. 2024;64(11):48-61. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2808. (In Russian.)

3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S. Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

4. van de Veerdonk M.C., Savarese G., Handoko M.L., Beulens J.W.J. Asselbergs F., Uijl A. Multimorbidity in Heart Failure: Leveraging Cluster Analysis to Guide Tailored Treatment Strategies. Curr Heart Fail Rep. 2023;20(5):461-470. doi: 10.1007/s11897-023-00626-w.

5. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T., Albert N.M., Gheorghiade M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., Sun J.L.,et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(8): 768-77. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.

6. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J., Boomsma F., de Zeeuw D., Charlesworth A., Hampton J.R., van Veldhuisen D.J. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000; 102(2): 203-10. doi: 10.1161/01.cir.102.2.203.

7. Joseph P., Dokainish H., McCready T., Budaj A., Roy A., Ertl G., Gomez-Mesa J.E., Leong D., Ezekowitz J., et al. G-CHF Investigators. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. Am Heart J. 2020; 227: 56-63. doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.002.

8. Leong D.P., Joseph P., McMurray J.J.V., Rouleau J., Maggioni A.P., Lanas F., Sharma S.K., Núñez J., et al. Frailty and outcomes in heart failure patients from high-, middle-, and low-income countries. Eur Heart J. 2023; 44(42): 4435-4444. doi: 10.1093/eurheartj/ehad595.

9. Joseph P., Roy A., Lonn E., Störk S., Floras J., Mielniczuk L., Rouleau J.L., Zhu J. et al. Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes. JAMA. 2023; 329(19): 1650-1661. doi: 10.1001/jama.2023.5942.

10. Khan M.S., Shahid I., Bennis A., Rakisheva A., Metra M., Butler J. Global epidemiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024;21(10):717-734. doi: 10.1038/s41569-024-01046-6.

11. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., Reza N., Shah A.M., Sliwa K., Mebazaa A. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.

12. Hammill S.C., Packer D.L. Amiodarone in congestive heart failure: unravelling the GESICA and CHF-STAT differences. Heart;75(1):6-7. doi: 10.1136/hrt.75.1.6.

13. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., 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. (In Russian)

14. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628. (In Russian)

15. Zvartau N.E., Solovyova A.E., Endubaeva G.V., Medvedev A.E., Solovyov A.E., Avdonina N.G., Yakovlev A.N., Apsheva E.A., et al. Analysis of the information about the incidence of heart failure, associated mortality and burden on the healthcare system, based on the encoding data in 15 subjects of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(2S):5339. doi:10.15829/1560-4071-2023-5339. (In Russian)

16. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P.,

Rosano G.M.C., Coats A.J.S.. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013.

17. Lam C.S.P., Voors A.A., de Boer R.A., Solomon S.D., van Veldhuisen D.J. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. Eur Heart J. 2018;39(30):2780-2792. doi: 10.1093/eurheartj/ehy301.

18. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity -a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. Kardiologiia. 2018;58(9S):29-38. doi:10.18087/cardio.2562. (In Russian)

19. Feinstein A.R. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J Chronic Dis. 1970;23 (7):455–68.

20. Gerhardt T., Gerhardt L.M.S., Ouwerkerk W., Roth G.A., Dickstein K., Collins S.P., Cleland J.G.F., Dahlstrom U., et al. Multimorbidity in patients with acute heart failure across world regions and country income levels (REPORT-HF): a prospective, multicentre, global cohort study. Lancet Glob Health. 2023;11(12):e1874-e1884. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00408-4.

21. Wang Y., Wang Y., Zhang W. The utility of the adjusted-OPTIMIZE-HF risk model for predicting in-hospital length of stay in the Chinese population. Ann Palliat Med. 2021;10(2):1445-1455. doi: 10.21037/apm-20-1209.

22. Kuan V., Denaxas S., Patalay P., Nitsch D., Mathur R., Gonzalez-Izquierdo A., Sofat R., Partridge L., et al. Multimorbidity Mechanism and Therapeutic Research Collaborative (MMTRC). Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. Lancet Digit Health. 2023;5(1):e16-e27. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00187-X.

23. Saczynski J.S., Go A.S., Magid D.J., Smith D.H., McManus D.D., Allen L., Ogarek J., Goldberg R.J., et al. Patterns of comorbidity in older adults with heart failure: the Cardiovascular Research Network PRESERVE study. J Am Geriatr Soc. 2013;61(1):26-33. doi: 10.1111/jgs.12062.

24. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., Hochadel M., Komajda M., et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.

25. Fonarow G.C. Strategies to improve the use of evidence-based heart failure therapies: OPTIMIZE-HF. Rev Cardiovasc Med. 2004;5 Suppl 1:S45-54.

26. Mebazaa A., Parissis J., Porcher R., Gayat E., Nikolaou M., Boas F.V., Delgado J.F., Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. Intensive Care Med. 2011;37(2):290-301. doi: 10.1007/s00134-010-2073-4.

27. Adams K.F. Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L., LeJemtel T.H., Costanzo M.R., Abraham W.T., Berkowitz R.L., Galvao M., et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.

28. Tromp J., Tay W.T., Ouwerkerk W., Teng T.K., Yap J., MacDonald M.R., Leineweber K., McMurray J.J.V., et al. ASIAN-HF authors. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. PLoS Med. 2018;15(3):e1002541. doi: 10.1371/journal.pmed.1002541.

29. Lee K.S., Park DI., Lee J., Oh O, Kim N, Nam G. Relationship between comorbidity and health outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):498. doi: 10.1186/s12872-023-03527-x.

30. Corrales-Medina V.F., Serpa J., Rueda A.M., Giordano T.P.,Bozkurt B., Madjid M., Tweardy D., Musher D.M. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. Medicine (Baltimore). 2009;88(3):154-159. doi: 10.1097/MD.0b013e3181a692f0.

31. Dren E.A., Lyapina I.N., Golubovskaya D.P., Pecherina T.B.,Barbarash O.L. The relationship between body composition components in comorbid patients and the severity of acquired heart defects. Siberian Medical Review, (1 (151)), 91-97. (In Russ.).

32. Kapłon-Cieślicka A., Laroche C., Crespo-Leiro M.G., Coats A.J.S., Anker S.D., Filippatos G., Maggioni A.P., Hage C., et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology - Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2098-2112. doi: 10.1002/ehf2.12817.

33. Barbarash O.L., Rejtblat O.M., Korennova O.Yu., Efremushkina A.A., Ustyugov S.A., Hramcova N.A., Makarov S.A., Alekseenko A.V., et al. Resolution following the expert council meeting "Improving the system of medical care for patients with cardiovascular diseases in the Siberian and Far Eastern Federal Districts within the framework of the federal project "Combating Cardiovascular Diseases." Focus on CHF.. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S):206-209. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4S-206-209. (In Russan)

Для цитирования: *Печерина Т.Б., Синькова М.Н., Гусельникова Ю.И., Барбараш О.Л. Острая сердечная недостаточность и декомпенсация хронической сердечной недостаточности: роль мультиморбидности (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 236-248. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-236-248*

To cite: *Pecherina T.B., Sinkova M.N., Guselnikova Yu.I., Barbarash O.L. Acute heart failure and decompensated heart failure: the importance of multimorbidity (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 236-248. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-236-248*

УДК 611.126-002.1-022
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-249-258

ONLINE

ЭНДОКАРДИТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МИКРООРГАНИЗМАМИ ГРУППЫ HACEK (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.В. Свищева, В.А. Сидняев, М.А. Кузнецова, М.М. Печаткин, К.В. Вардов

Автономная некоммерческая организация высшего образования «Московский университет «Синергия», Ленинградский просп., 80, корп. 45, Москва, Российская Федерация, 125315

Основные положения

• Проведен систематический обзор современных научных данных по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, особенностям лабораторной диагностики и этиотропного лечения HACEK-эндокардита. Для анализа исследований использованы такие информационные платформы и сервисы академического поиска, как PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка». Поиск осуществлен по ключевым словам, после первичного анализа отобрано 45 статей. Необходимо продолжать изучение эпидемиологических, клинических, иммунопатологических и микробиологических аспектов HACEK-ИЭ.

Резюме

Инфекционный эндокардит, вызванный микроорганизмами группы HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* и *Kingella* spp.), представляет собой редкую, но жизнеугрожающую патологию, требующую своевременной диагностики и корректного лечения. В обзоре проанализированы современные данные об эпидемиологии, микробиологических особенностях, диагностике, лечении и прогнозе HACEK-эндокардита. Освещены различия в распространенности заболевания, факторы риска и предикторы его развития у различных категорий пациентов. Охарактеризованы клинические проявления HACEK-эндокардита. Рассмотрены возможности лабораторной диагностики HACEK-эндокардита с акцентом на культуральные и молекулярно-генетические методы. Проанализированы современные подходы к антибактериальной терапии и хирургическому лечению заболевания с учетом нарастающей антибиотикорезистентности возбудителей. Представлены данные о госпитальной летальности пациентов с HACEK-эндокардитом. Определены нерешенные проблемы и перспективные направления дальнейших исследований данной патологии.

Ключевые слова

Инфекционный эндокардит • HACEK • *Haemophilus* • *Aggregatibacter* • *Cardiobacterium* • *Eikenella* • *Kingella* • Эпидемиология • Диагностика • Антибактериальная терапия

Поступила в редакцию: *22.07.2025;* ***поступила после доработки:*** *20.08.2025;* ***принята к печати:*** *12.09.2025*

REVIEWS

ENDOCARDITIS CAUSED BY HACEK GROUP MICROORGANISMS

M.V. Svishcheva, V.A. Sidnyaev, M.A. Kuznetsova, M.M. Pechatkin, K.V. Vardov

Moscow University for Industry and Finance "Synergy", 80, bld. 45, Leningradsky Ave., Moscow, Russian Federation, 125315

Highlights

• A systematic review of modern scientific data on the etiology, epidemiology, pathogenesis, features of laboratory diagnostics and etiotropic treatment of endocarditis by HACEK was conducted. To analyze the research, we used information platforms and scholarly search services such as PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY.RU, and CyberLeninka. The search was carried out by keywords; after the initial analysis, 45 articles were selected. Further study of the epidemiological, clinical, immunopathological and microbiological aspects of Infective endocarditis by HACEK is necessary.

Для корреспонденции: *Виталий Александрович Сидняев, vitaliysidnyaev@mail.ru ; адрес: Ленинградский просп., 80, корп. 45, Москва, Российская Федерация, 125315*

Corresponding author: *Vitaly A. Sidnyaev, vitaliysidnyaev@mail.ru; address: 80, bld. 45, Leningradsky Ave., Moscow, Russian Federation, 125315*

Abstract

Infective endocarditis caused by HACEK group microorganisms (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens*, and *Kingella* spp.) is a rare but potentially life-threatening condition that requires timely diagnosis and adequate treatment. This review analyzes current data on the epidemiology, microbiological features, diagnosis, treatment, and prognosis of HACEK endocarditis. Regional differences in the prevalence of the disease, risk factors, and predictors of its development in various patient categories are highlighted. The clinical manifestations of HACEK endocarditis are characterized in detail. The possibilities of laboratory diagnosis of HACEK endocarditis with an emphasis on culture and molecular genetic methods are considered. Modern approaches to antibacterial therapy and surgical treatment of the disease, taking into account the increasing antibiotic resistance of pathogens, are analyzed. Data on hospital mortality of patients with HACEK endocarditis are presented. Unresolved problems and promising directions for further research of this pathology are identified.

Keywords

Infective endocarditis • HACEK • *Haemophilus* • *Aggregatibacter* • *Cardiobacterium* • *Eikenella* • *Kingella* • Epidemiology • Diagnosis • Antibacterial therapy

Received: *22.07.2025;* ***received in revised form:*** *20.08.2025;* ***accepted:*** *12.09.2025*

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия
ИЭ – инфекционный эндокардит
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ), являющийся гетерогенным заболеванием с разнообразием этиологических факторов и вариабельностью клинических проявлений, продолжает ассоциироваться с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений, несмотря на достижения современной медицины. Своевременная диагностика и адекватное лечение ИЭ сохраняют высокую актуальность ввиду потенциальной тяжести данной патологии [1, 2].

В представленном обзоре проанализированы современные данные об эпидемиологии, микробиологических особенностях, диагностике, лечении и прогнозе HACEK-эндокардита. Для анализа исследований использованы такие информационные платформы и сервисы академического поиска, как PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка». Поиск осуществлен по ключевым словам, после первичного анализа отобрано 45 статей.

Этиология. Среди широкого спектра возбудителей ИЭ выделяют редкие и трудно культивируемые микроорганизмы, к которым относятся представители группы HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* и *Kingella* spp.). Будучи комменсалами слизистых оболочек респираторного тракта и полости рта, в определенных условиях данные бактерии способны вызывать ряд инфекций, среди которых инфекции пародонта, бактериальные раневые инфекции, отит, абсцессы, а также инфекционный эндокардит [3].

Возбудители HACEK-эндокардита относятся к грамотрицательным, неподвижным, неспорообразующим, медленнорастущим бактериям, требующим определенных условий культивирования. Так, для культивирования *Haemophilus* spp. необходимы факторы роста X и V. *Eikenella corrodens* требует добавления в питательную среду ростовых факторов (фактора X). Кроме того, данные микроорганизмы нуждаются в присутствии в атмосфере 5–10% углекислого газа [4–7].

HACEK-эндокардит чаще всего возникает при бактериемии, вызванной микроорганизмами родов Aggregatibacter, Cardiobacterium и Kingella, но относительно редко возбудителями являются микроорганизмы Haemophilus spp, Eikenella corrodens. Также установлено, что A. actinomycetemcomitans определяется в 62% случаях HACEK-эндокардита, а Eikenella corrodens лишь в 6% [5].

Гетерогенность микробиологических свойств представителей HACEK, длительный период их культивирования, характер клинической симптоматики, а также ограничения традиционных лабораторных методов установления этиологии ИЭ значительно затрудняют своевременную диагностику HACEK-эндокардита [8]. В связи с этим дальнейшее изучение микробиологических особенностей и оптимизация подходов к ведению данной категории пациентов представляются крайне важными задачами.

Эпидемиология. Эпидемиологические характеристики ИЭ, обусловленного микроорганизмами группы HACEK, имеют ряд особенностей. Пред-

ставители группы HACEK ответственны за 1–3% случаев ИЭ [9, 10]. Так, J. Ambrosioni и соавт. среди 1 209 эпизодов ИЭ было идентифицировано 17 случаев HACEK-эндокардита, что соответствовало 1,3% (95% ДИ 0,69–1,91). ИЭ нативного клапана отмечен у 62,5% пациентов с HACEK-эндокардитом, протезный эндокардит – у 35,3%, ИЭ, ассоциированный с имплантируемым внутрисердечным устройством, – у 5,9%. Все случаи расценивались как внебольничный ИЭ. Предшествовавшая патология сердца была выявлена у 76,5% больных HACEK-эндокардитом, включая ревматический порок, пролапс митрального клапана, склероз и кальциноз аортального и/или митрального клапана, наличие биологического или механического протеза, гомографта, электрокардиостимулятора. Иные факторы риска определены в 47% случаев. Ни у одного пациента не было документировано внутривенное введение наркотиков, ВИЧ-инфекция или нахождение на гемодиализе [11]. Еще одним независимым фактором риска HACEK-эндокардита является двустворчатый аортальный клапан, на что указывает случай ИЭ, вызванного *C. hominis* [8].

Кроме того, обращает внимание средний возраст пациентов с HACEK-эндокардитом. Так, в одном из исследований установлено, что средний возраст пациентов составлял 63 года, что ниже по сравнению с лицами с ИЭ, вызванным другими возбудителями. Пациенты с ИЭ, возбудителем которого являлись микроорганизмы рода Haemophilus, были моложе больных ИЭ, вызванным *Aggregatibacter* spp. (47 против 67 лет, $p \leq 0{,}001$) [12]. Несмотря на то, что большинство случаев HACEK-эндокардита регистрируется у взрослых Kingella kingae чаще выделяется у детей и молодых пациентов [13]. Исследования не показали статистически значимых различий заболеваемости HACEK-эндокардитом среди различных рас и определенного пола, хотя некоторые авторы сообщают о более высокой заболеваемости среди мужчин [14].

Следует отметить, что ИЭ, вызванный бактериями группы HACEK, демонстрирует низкий уровень летальности (около 2%), что существенно ниже, чем у других возбудителей эндокардита: так, летальность вследствие ИЭ, обусловленного *S. aureus* составляет 34–40% [15].

HACEK-эндокардит в большей степени регистрируется у пациентов с заболеваниями сердца и/или протезами клапанов сердца, заболеваниями пародонта либо проходивших стоматологическое лечение [16]. Причем эмпирическая профилактика ИЭ антибиотиками при инвазивных стоматологических манипуляциях у пациентов групп риска имеет низкую эффективность. В 2007 г. Американская кардиологическая ассоциация изменила рекомендации после изучения популяционных данных, продемонстрировавших минимальный процент случаев ИЭ, которые можно было предотвратить антибиотикопрофилактикой перед стоматологическими операциями [17]. Европейское общество кардиологов рекомендует неспецифические меры профилактики ИЭ, среди которых оптимальная гигиена полости рта, наблюдение у стоматолога, минимальное использование агрессивных манипуляций [18].

Несмотря на благоприятный прогноз и низкую частоту встречаемости, HACEK-эндокардит остается актуальной патологией в связи со сложностями лабораторной диагностики, возрастанием числа лиц с предрасполагающими факторами ИЭ и количества тяжелых осложнений.

Патогенез. Среди бактерий группы HACEK наиболее частым возбудителем ИЭ служит *A. actinomycetemcomitans*. Данный вид бактерий имеет фимбриальные и нефимбриальные адгезины (Aae) и Omp100 (ApiA), которые играют решающую роль в прикреплении и колонизации тканей макроорганизма. Более того, *A. actinomycetemcomitans* посредством адгезина A внеклеточного матрикса связывается *in vitro* с кислоторастворимым коллагеном I, III и V типов, присутствующим в пародонте, артериях и клапанах сердца [19]. Непосредственно в кровеносном русле и на клапанах сердца данный микроорганизм высвобождает железо из гемоглобина, способствуя лизису эритроцитов. Еще одним фактором патогенности является способность бактерий группы HACEK формировать биопленки, которые обусловливают устойчивость к воздействию иммунных факторов и антимикробных химиопрепаратов [6]. На рис. 1 представлена схема патогенеза транслокации микроорганизмов группы HACEK

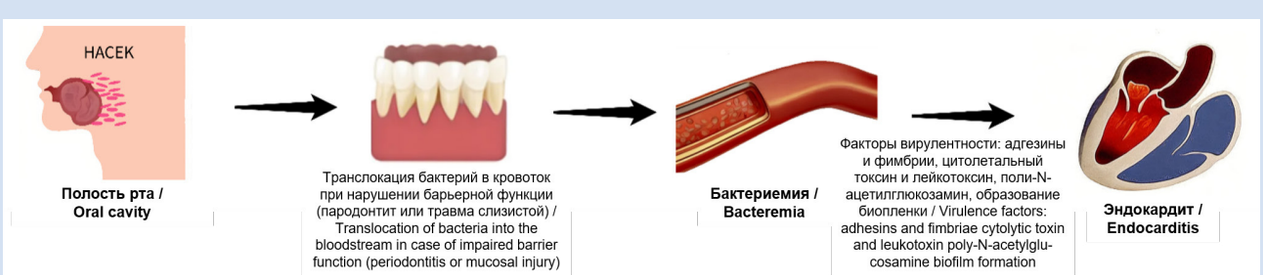


Рисунок 1. Схема патогенеза HACEK-эндокардита
Figure 1. Pathogenesis of endocarditis by HACEK

из полости рта с развитием бактериемии и последующим инфицированием клапанов сердца.

Клиническая картина. Вопреки общности ключевых проявлений ИЭ независимо от этиологического фактора для HACEK-ассоциированных форм заболевания характерен ряд особенностей, обусловленных как свойствами возбудителей, так и гетерогенностью популяции пациентов [8, 20]. Лихорадка, являющаяся облигатным симптомом ИЭ, регистрируется у подавляющего большинства больных HACEK-эндокардитом [21].

ИЭ группы HACEK имеет тенденцию подострого течения со средней продолжительностью 13 нед. до установки диагноза [21, 22]. В связи с подострым характером течения пациенты с HACEK-эндокардитом не склонны к формированию крупных вегетаций и имеют низкий риск застойной сердечной недостаточности [13]. Однако ИЭ, вызванный данным микроорганизмами, несет высокий риск сосудистых и иммунологических проявлений, включая инсульты, в связи с повышенной вероятностью эмболизации и более высокой распространенностью среди пациентов с протезированными клапанами [13, 23]. Обращает внимание, что геморрагические инсульты случаются чаще ишемических. Одной из уникальных характеристик ИЭ, вызванного *Haemophilus* spp., является наличие крупных вегетаций с высоким риском эмболизации [24]. Кроме того, для *Haemophilus parainfluenzae* характерно более острое течение ИЭ [22, 25].

Как видно из представленных данных, клиническая картина HACEK-эндокардита имеет ряд особенностей. Длительный субфебрилитет, высокая частота эмболических осложнений с преимущественным поражением сосудов головного мозга, а также подострое течение заболевания с существенной отсрочкой установления диагноза – характерные черты HACEK-ИЭ, затрудняющие его своевременное выявление.

Описанные клинические случаи иллюстрируют разнообразие «масок» ИЭ, что также актуально для HACEK-ассоциированных форм заболевания. Так, Ю.А. Лутохина и соавт. [26] описывают случай атипичного течения ИЭ под гематологической маской, что затруднило диагностику. Авторы подчеркивают необходимость включения ИЭ в спектр возможных причин лихорадки неясного генеза, принимая во внимание не только классическую клиническую картину, но и многочисленные «маски» этого заболевания.

Диагностика. Лабораторная диагностика HACEK-эндокардита основывается на использовании культурального метода с соблюдением стандартных протоколов. В связи с относительно медленным ростом представителей HACEK и их высокой чувствительностью к компонентам питательных сред рекомендуется производить посев не менее трех образцов венозной крови в аэробные флаконы с интервалом 30–120 мин и увеличивать продолжительность инкубации. При соблюдении указанных условий рост бактерий группы HACEK в гемокультуре регистрировался в абсолютном большинстве случаев, при этом медиана времени до получения положительного результата составляла 3–5 сут [8, 27].

Следует подчеркнуть, что получение роста в единственном образце крови при HACEK-эндокардите не следует рассматривать как контаминацию, особенно при соответствующей клинической картине [12]. Напротив, даже единичный эпизод выделения микроорганизмов группы HACEK из крови должен быть интерпретирован с учетом симптоматики, анамнестических данных и результатов визуализирующих методов исследования.

С учетом ограниченной диагностической ценности стандартного культурального метода при HACEK-ИЭ, особенно в случае предшествующего применения антибактериальных препаратов, у пациентов с отрицательным результатом микробиологического исследования гемокультуры в последние годы большое внимание уделяется оценке возможностей молекулярно-генетических методов в установлении этиологии заболевания [27]. Наибольшую доказательную базу получило использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) с универсальными праймерами к гену 16S рРНК.

Как показали T. Ishikawa и соавт., включение высокочувствительного и специфичного метода ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов в диагностический алгоритм HACEK-эндокардита позволило увеличить частоту этиологической верификации возбудителя в сравнении с биохимическими методами идентификации. Данный метод диагностики может быть использован для идентификации бактериальных возбудителей ИЭ в случае отрицательной гемокультуры (культуронегативного ИЭ) [28, 29]. При выполнении ПЦР-диагностики материалом для исследования также могут случить гистологические образцы (резецированные клапаны, вегетации, абсцессы) [8, 18]. Помимо этого, матрично-активированная лазерная десорбционно-ионизированная времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS) имеет высокую чувствительность в идентификации бактерий группы HACEK, составляя 98% [30].

Перспективными направлениями изучения патогенеза ИЭ и его вариантов течения являются методы иммунодиагностики, в частности определение патогенетически значимых цитокинов [18]. Представляется, что комплексное использование современных микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических методов

позволит существенно увеличить эффективность этиологической диагностики HACEK-эндокардита и ускорить инициацию адекватной антимикробной терапии.

Как следует из представленных данных, лабораторная диагностика HACEK-эндокардита базируется на культуральном исследовании крови с увеличением длительности инкубации образцов и использовании молекулярно-генетических методов (ПЦР) при отрицательных результатах посева. Комплексное применение данных методов позволяет добиться этиологической расшифровки HACEK-ИЭ в большинстве случаев. Дальнейшие исследования иммунопатогенеза заболевания открывают новые перспективы оптимизации его диагностики и персонификации терапии. Визуализирующие методы исследования сердца играют ключевую роль в диагностике HACEK-эндокардита и должны выполняться у всех пациентов с подозрением на данное заболевание [31]. Диагноз HACEK-эндокардита устанавливается согласно модифицированным критериям Дьюка, включающим микробиологические, клинические и инструментальные данные (рис. 2) [1, 27, 33, 33]. При распространении инфекции и формировании абсцессов или псевдоаневризм данные компьютерной томографии с контрастированием позволяют точно установить их локализацию и распространенность, что имеет критическое значение для планирования оперативного вмешательства. Кроме того, магнитно-резонансная томография головного мозга необходима для выявления «немых» церебральных эмболий, частота которых при HACEK-ИЭ высокая [34].

Лечение. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии (АБТ) является ключевым аспектом успешного лечения HACEK-эндокардита и основывается на определении чувствительности возбудителя с помощью современных методов [8, 35].

Американская кардиологическая ассоциация предлагает в качестве препаратов выбора цефтриаксон и ампициллин/сульбактам [23, 36]. Фторхинолоны могут рассматриваться в качестве альтернативной терапии [18]. Вместе с тем выбор конкретного антибактериального средства должен основываться на результатах определения чувствительности возбудителя при помощи Е-тестов [20, 37].

В канадском исследовании 37 штаммов *H. parainfluenzae*, полученных из культур крови или материала, взятого из абсцесса, чувствительность к пенициллину составила 67,6%, к ампициллину – 97,3%, к ампициллин-клавулановой кислоте, цефтриаксону, меропенему и левофлоксацину – 100% [38]. Фенотипическая лекарственная устойчивость *Haemophilus* spp. к бета-лактамным антибиотикам в основном обусловлена продукцией бета-лактамаз, гидролизующих данные соединения, и наличием пенициллинсвязывающего белка со сниженной аффинностью к антибиотикам в качестве мишени [39, 40]. По мнению ряда авторов, трансформация играет важную роль в передаче лекарственной устойчивости *H. parainfluenzae* [41, 42].

Aggregatibacter actinomycetemcomitans расценивается как чувствительный к аминопенициллинам, цефалоспоринам 3–4-го поколения, тетрациклинам и фторхинолонам. Сообщений о приобретенной лекарственной устойчивости к антибиотикам в литературе не найдено [6].

К настоящему времени установлено, что большинство клинических изолятов *Cardiobacterium* spp. чувствительны к пени- и ампициллину. Редкие литературные сообщения о продукции бета-лактамаз C. hominis привели к рекомендации применения цефалоспоринов 3-го поколения как препаратов выбора при ИЭ, вызванном *Cardiobacterium* spp. [43, 44].

Исследование 17 клинических изолятов *Eikenella corrodens* показало, что 94% штаммов были чувствительны к пенициллину, 100% – к ампициллин-сульбактаму, ампициллин-клавулановой кислоте, цефтриаксону, меропенему и левофлоксацину [38].

Kingella spp. в большинстве случаев чувствительна в отношении бета-лактамных антибиотиков, в редких случаях регистрируются случаи резистентности, обусловленные продукцией бета-лактамаз [45]. Лекарственная устойчивость связана с бактериальными плазмидами, в том числе несущими ген *blaTEM* [46].

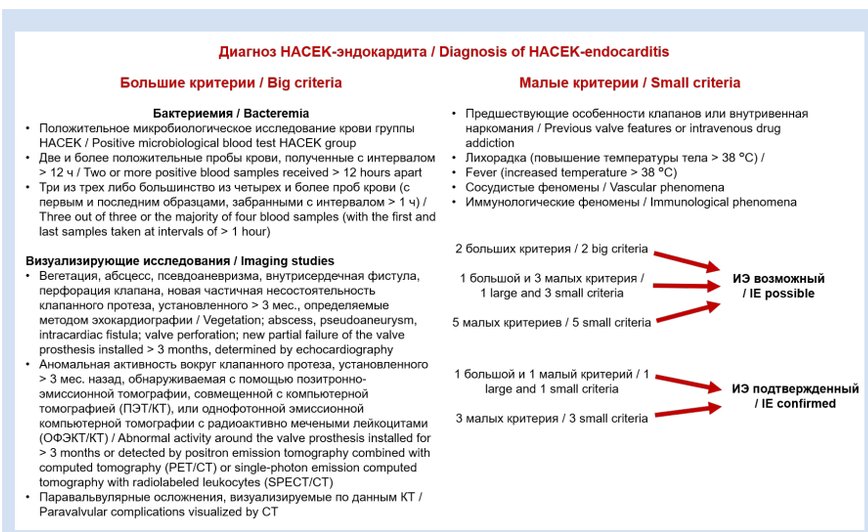


Рисунок 2. Модифицированные критерии Дьюка для диагностики HACEK-эндокардита
Figure 2. The Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis by HACEK

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов, предпочтительным режимом эмпирической АБТ при HACEK-ИЭ является монотерапия цефтриаксоном в дозе 2 г/сут внутривенно. Альтернативой цефтриаксону при наличии противопоказаний к его применению служит ципрофлоксацин, назначаемый в дозе 400 мг/сут внутривенно. Комбинированная АБТ с аминогликозидами или рифампицином при HACEK-эндокардите не рекомендуется, поскольку не имеет доказанных преимуществ перед монотерапией и сопряжена с повышением риска нежелательных лекарственных реакций [47].

Продолжительность парентеральной АБТ при неосложненном HACEK-ИЭ нативных клапанов должна составлять не менее 4 нед. При поражении протезированных клапанов сердца, формировании парапротезных фистул или деструктивных изменений параклапанных структур длительность лечения необходимо увеличить до 6 нед. У отдельных пациентов с неконтролируемой инфекцией, септическими очагами экстракардиальной локализации или иммунодефицитом может потребоваться пролонгирование АБТ до 8 нед. и более [3, 8].

Потребность в хирургическом лечении при HACEK-эндокардите определяется индивидуально с учетом тяжести гемодинамических нарушений, выраженности деструктивных изменений клапанов и параклапанных структур, наличия внутрисердечных осложнений (абсцесс, псевдоаневризма), сохранения вегетаций больших размеров, рефрактерности к проводимой АБТ, а также риска тромбоэмболических осложнений. Основной целью хирургического лечения при HACEK-эндокардите является радикальная санация инфекционного очага с удалением всех пораженных и нежизнеспособных тканей, реконструкцией или протезированием поврежденных структур сердца [20].

После хирургического лечения HACEK-эндокардита необходимо продолжить антимикробную терапию как при отрицательном результате посева до завершения предоперационного периода, так и в случае положительного микробиологического исследования после хирургического вмешательства. Курс антибиотикотерапии назначают с учетом данных о чувствительности [16].

Прогноз. HACEK-эндокардит в целом характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с ИЭ, вызванным другими возбудителями [15]. Данное обстоятельство во многом обусловлено относительно невысокой вирулентностью представителей группы HACEK, их чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов, используемых для эмпирической терапии ИЭ, а также преобладанием пациентов более молодого возраста. Тем не менее своевременность диагностики и корректность первоначального лечения играют ключевую роль в предотвращении жизнеугрожающих осложнений, улучшении отдаленных результатов и снижении летальности. Долгосрочный прогноз после перенесенного HACEK-эндокардита изучен недостаточно ввиду малочисленности популяции пациентов и ограниченной длительности наблюдения в большинстве исследований.

Заключение

Несмотря на относительно невысокую госпитальную летальность при HACEK-эндокардите, составляющую, по обобщенным данным, 2–5%, своевременность диагностики и адекватность первоначального лечения играют ключевую роль в предотвращении осложнений, улучшении отдаленного прогноза и повышении выживаемости пациентов. Дальнейшее изучение эпидемиологических, клинических, иммунопатологических и микробиологических аспектов HACEK-ИЭ позволит оптимизировать подходы к диагностике и лечению этой редкой, но актуальной патологии.

Конфликт интересов

М.В. Свищева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Сидняев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Кузнецова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Печаткин заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Вардов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Свищева Мария Владимировна, кандидат медицинских наук доцент кафедры медико-биологических дисциплин автономной некоммерческой организации высшего образования «Московский университет «Синергия», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9825-1139

Сидняев Виталий Александрович, клинический психолог, студент медицинского факультета автономной некоммерческой организации высшего образования «Московский университет «Синергия», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-5327-7794

Author Information Form

Svishcheva Maria V., PhD, Associate Professor, Moscow University for Industry and Finance “Synergy”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9825-1139

Sidnyaev Vitaly A., Clinical Psychologist, Medical Student, Moscow University for Industry and Finance “Synergy”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-5327-7794

Кузнецова Мария Александровна, кандидат медицинских наук доцент кафедры медико-биологических дисциплин автономной некоммерческой организации высшего образования «Московский университет «Синергия», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8243-5902

Печаткин Михаил Михайлович, студент медицинского факультета автономной некоммерческой организации высшего образования «Московский университет «Синергия», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-8624-5896

Вардов Константин Владимирович, студент медицинского факультета автономной некоммерческой организации высшего образования «Московский университет «Синергия», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-1303-627X

Kuznetsova Maria A., PhD, Associate Professor, Moscow University for Industry and Finance “Synergy”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8243-5902

Pechatkin Mikhail M., Medical Student, Moscow University for Industry and Finance “Synergy”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-8624-5896

Vardov Konstantin V., Medical Student, Moscow University for Industry and Finance “Synergy”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-1303-627X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., Тюрин В.П., Бойцов С.А., Голухова Е.З., Гордеев М.Л., Гудымович В.Г., Демченко Е.А., Дробышева В.П., Домонова Э.А., Драпкина О.М., Загородникова К.А., Иртюга О.Б., Кахкцян П.В., Козлов Р.С., Котова Е.О., Медведев А.П., Муратов Р.М., Николаевский Е.Н., Писарюк А.С., Пономарева Е.Ю., Попов Д.А., Рачина С.А., Ревишвили А.Ш., Резник И.И., Рыжкова Д.В., Сафарова А.Ф., Тазина С.Я., Чипигина Н.С., Шипулина О.Ю., Шляхто Е.В., Шнейдер Ю.А., Шостак Н.А. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5233.

2. Kotova E., Domonova E.A., Kobalava Z.D., Moiseeva A.Y. Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(1):23-31. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202042.

3. Bush L.M. Infections Caused by HACEK Bacteria / L.M. Bush, M.T. Vazquez-Pertejo. MSD Manual. Professional Version. 2022. Режим доступа: https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-negative-bacilli/infections-caused-by-hacek-bacteria.

4. Sharara S. L., Tayyar R., Kanafani Z. A., Kanj S.S. HACEK endocarditis: a review. Expert Review of Anti-Infective Therapy.2016;14(6):539–545. https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1184085/

5. Karunakaran R., Marret M.J., Hassan H., Puthucheary S.D.. Eikenella corrodens from a brain abscess. Malays J Pathol. 2004;26(1):49-52. PMID: 16190107.

6. Данилов А.И., Кречикова О.И. Aggregatibacter actinomycetemcomitans: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(4):276-279. https://elibrary.ru/item.asp?id=18271397

7. Kosikowska U., Biernasiuk A., Rybojad P. Haemophilus parainfluenzae as a marker of the upper respiratory tract microbiota changes under the influence of preoperative prophylaxis with or without postoperative treatment in patients with lung cancer. BMC Microbiol. 2016;16:62. https://doi.org/10.1186/s12866-016-0679-6

8. Holden R., Lewkenbandara R., Pasztor M., Okonkwo E.K. Cardiobacterium hominis endocarditis complicated by aortic root abscess: a case report. Access Microbiol. 2019;1(10). https://doi.org/10.1099/acmi.0.000051.

9. Berge A., Morenius C., Petropoulos A. Epidemiology, bacteriology, and clinical characteristics of HACEK bacteremia and endocarditis: a population-based retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021; 40:525–534. https://doi.org/10.1007/s10096-020-04035-y.

10. Lutzen L., Olesen B., Voldstedlund M., Christensen J.J., Moser C., Knudsen J.D., Fuursted K., Hartmeyer G.N., Chen M., Sondergaard T.S., Rosenvinge F.S., Dzajic E., Schonheyder H.C., Norskov-Lauritsen N. Incidence of HACEK bacteraemia in Denmark: a 6-year population-based study. Int J Infect Dis. 2028; 68:83–87. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.025

11. Ambrosioni J., Martinez-Garcia C., Llopis J., Garcia-de-la-Maria C., Hernández-Meneses M., Tellez A., Falces C., Almela M., Vidal B., Sandoval E., Fuster D., Quintana E., Tolosana J.M., Marco F., Moreno A., Miró J.M. The Hospital Clinic Infective Endocarditis Investigators. HACEK infective endocarditis:

Epidemiology, clinical features, and outcome: A case-control study. Int J Infect Dis. 2018;76:120-125. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.013.

12. Bläckberg A., Morenius C., Olaison L., Berge A., Rasmussen M. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria-a registry-based comparative study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(9):1919-1924. https://doi.org/10.1007/s10096-021-04240-3

13. Chambers S.T., Murdoch D., Morris A. HACEK infective endo-carditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. PLoS ONE. [Internet]. 2013;8(5):e63181. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC365688

14. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clinical microbiology reviews. 2001;14(1):177-207. https://doi.org/10.1128/cmr.14.1.177-207.2001

15. Dale S., Tayyem Z., Maceyko S. Endocarditis: A Review of Recent Literature. Curr Emerg Hosp Med Rep. 2024;12:67–73. https://doi.org/10.1007/s40138-024-00292-9

16. Khaledi M., Sameni F., Afkhami H., Hemmati J., Asareh Zadegan Dezfuli A., Sanae M.J., Validi M. (2022). Infective endocarditis by HACEK: a review. J Cardiothor Surg. 2022;17(1), 185. 5 https://doi.org/10.1186/s13019-022-01932-5

17. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American heart association: a guideline from the American heart association rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee, council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. Circulation. 2007;116(15):1736–54. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095

18. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J P., Del Zotti F. ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC) endorsed by: European association for cardio thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075–128. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319

19. Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D, Marzano F, Valletta A, Spagnuolo G, Ferrara N, Rengo C, Cannavo A, Rengo G. Infective Endocarditis: A Focus on Oral Microbiota. Microorganisms. 2021; 9(6):1218. https://doi.org/10.3390/microorganisms9061218

20. Das M., Badley A.D., Cockerill F.R., Steckelberg J.M., Wilson W.R. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. Annu Rev Med. 1997;48:25-33. https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.25.

21. Sima L. Sharara, Ralph Tayyar, Zeina A. Kanafani & Souha S. Kanj HACEK endocarditis: a review, Expert Review of Anti-infective Therapy. 2016;14:6:539-545, https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1184085

22. Paturel L., Casalta J.P., Habib G., Nezri M., Raoult D. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2004;10(2):98–118. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x

23. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler Jr.V.G., Tleyjeh I.M., Rybak M. J. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(15):1435-1486. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296

24. Dhapa N., Rodriguez H., Lingam D. Uncommon presentation of Haemophilus parainfluenzae bacteremia: A case study on aortic valve endocarditis // SAGE Open Medical Case Reports. 2024; 12. https://doi.org/10.1177/2050313X241306239

25. Darras-Joly C., Lortholary O., Mainardi J-L., Etienne, J., Guillevin, L., Acar, J. Haemophilus endocarditis: report of 42 cases in adults and review. Haemophilus Endocarditis Study Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1997;24(6):1087–1094. https://doi.org/10.1086/513624

26. Лутохина Ю.А., Андрущишина Т.Б., Эрдниев Т.Н., Мехтиева Г.А., Петушков И.Л., Яснева А.С., Благова О.В. Гематологическая маска инфекционного эндокардита как причина лихорадки неясного генеза: клинический случай. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;№23(8):4070. https://doi.org10.15829/1728-8800-2024-4070

27. Li M., Kim J.B., Sastry B.K.S., Chen M. Infective endocarditis. Lancet. 2024; 27 (10450):P. 377-392. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01098-5.

28. Ishikawa T., Shimoyama Y., Kodama Y., Tajika S., Kimura S. Sasaki M. Identification of HACEK Group Bacteria from Blood Samples of Patients with Infective Endocarditis by PCR-RFLP of the 16s rRNA Gene. Research Journal of Microbiology. 2018; 13. 93-99. 10.3923/jm.2018.93.99.

29. Sasaki M., Tajika, S., Kodama Y., Shimoyama Y., Kimura S. Rapid identification of HACEK group bacteria using 16S rRNA gene PCR-RFLP. Interface Oral Health Science 2009:262-264. https://doi.org/10.1007/978-4-431-99644-6_71

30. Couturier M.R., Mehinovic E., Croft A.C., Fisher, M.A. Identification of HACEK clinical isolates by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol. 2011;49(3):1104–1106. https://doi.org/10.1128/jcm.01777-10

31. Ahn Y., Joo L., Suh C.H., Kim S., Shim W.H., Kim S.J., Lee S.A. Impact of brain MRI on the diagnosis of infective endocarditis and treatment decisions: systematic review and meta-analysis. Am J Roentgen. 2022;218(6):958-968. https://doi.org/10.2214/AJR.21.26896

32. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med (Lond). 2020;20(1):31-35. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1

33. Nappi F. Native Infective Endocarditis: A State-of-the-Art-Review. Microorganisms. 2024;12(7):1481. doi: 10.3390/microorganisms12071481

34. Petkovic A., Menkovic N., Petrovic O., Bilbija I., Nisevic M., Radovanovic N. N., Ivanovic B. Imaging in Infective Endocarditis—Current Opinions and Trends in Cardiac Computed Tomography. Diagnostics. 2024;14(13), 1355. https://doi.org/10.3390/diagnostics14131355

35. Revest M., Egmann G., Cattoir V., Tattevin P.. HACEK endocarditis: state-of-the-art. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(5):523-30. https://doi.org 10.1586/14787210.2016.1164032.

36. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler Jr.V.G., Bolger A.F., Levison M.E., Taubert K.A. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation. 2005;111(23): e394-e434. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564

37. Wassef N., Rizkalla E., Shaukat N., Sluka M. HACEK-induced endocarditis. Case Reports. 2013; bcr2012007359. https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007359

38. Coburn B., Toye B., Rawte P., Jamieson F.B., Farrell D.J. Patel, S.N. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. Antimicrobial agents and chemotherapy 2013;57(4):1989-91 https://doi.org/10.1128/aac.00111-13

39. Tristram S.G., Pitout M.J., Forward K., Campbell S., Nichols S., Davidson R.J. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates of Haemophilus parainfluenzae. J Antimicrob Chemother. 2008;61:509–14. https://doi.org/10.1093/jac/dkm523

40. Takahata S., Ida T., Senju N., Sanbongi Y., Miyata A., Maebashi K., Hoshiko S. Horizontal gene transfer of ftsI, the gene encoding penicillin binding protein 3 in Haemophilus influenzae. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1589–95. https://doi.org/10.1128/AAC.01545-06

41. Gromkova R.C., Goodgal S. Transformation by plasmid and chromosomal DNAs in Haemophilus parainfluenzae. Biochem Biophys Res Commun. 1979;88:1428–34. https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)91139-2

42. Gromkova R.C., Mottalini T.C., Dove M.G. Genetic

transformation in Haemophilus parainfluenzae clinical isolates. Curr Microbiol. 1998;37:123–6. https://doi.org/10.1007/s002849900349

43. Le Quellec A., Bessis D., Perez C., Ciurana, A.J. Endocarditis due to beta-lactamase-producing Cardiobacterium hominis. Clin Infect Dis. 1994;19(5):994-5. https://doi.org/10.1093/clinids/19.5.994

44. Lu P.L., Hsueh P.R., Hung C.C., Teng L.J., Jang T.N., Luh K. T. Infective endocarditis complicated with progressive heart failure due to beta-lactamase-producing Cardiobacterium hominis. J Clin Microbiol 2000;38(5):2015-7. https://doi.org/10.1128/jcm.38.5.2015-2017.2000

45. Banerjee A., Kaplan, J.B., Soherwardy A., Nudell Y., Mackenzie, G.A., Johnson S., Balashova, N.V. Characterization of TEM-1 β-Lactamase-Producing Kingella kingae Clinical Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(9):4300-4306. https://doi.org/10.1128/AAC.00318-13

46. Bidet P., Basmaci R., Guglielmini J., Doit C., Jost C., Birgy A, Bonacorsi S. Genome Analysis of Kingella kingae Strain KWG1 Reveals How a β-Lactamase Gene Inserted in the Chromosome of This Species. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov 16;60(1):703-8. https://doi.org/10.1128/AAC.02192-15

47. Limonta S., Cambau E., Erpelding M.L., Piau-Couapel C., Goehringer F., Plésiat P., Revest M., Vernet-Garnier V., Le Moing V., Hoen B. Infective Endocarditis Related to Unusual Microorganisms: A Prospective Population-Based Study. Open Forum Infect Dis. 2020;7(5):ofaa127. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa127

REFERENCES

1. Demin A.A., Kobalava J.D., Skopin I.I., Tyurin V.P., Boytsov S.A., Go - lukhova E.Z., Gordeev M.L., Gudymovich V.D., Demchenko E.A., Drobysheva V.P., Domonova E.A., Drapkina O.M., Zagorodnikova K.A., Irtyuga O.B., Kakhktsyan P.S., Kozlov R.S., Kotova E.O., Medvedev A.P., Muratov R.M., Nikolaevsky E.N., Pisaryuk A.S., Ponomareva E.Yu., Popov D.A., Rakhina S.A., Revishvili A.G., Reznik I.I., Ryzhkova D.S., Safarova A.F., Tazina S.Ya., Chipigina N.S., Shipulina O.Yu., Shlyakhto E.S., SchneiderYu.A., Shostak N.A. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2022-5233.

2. Kotova E., Domonova E.A., Kobalava Z.D., Moiseeva A.Y. Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(1):23-31. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202042.

3. Bush L.M. Infections Caused by HACEK Bacteria / L.M. Bush, M.T. Vazquez-Pertejo. MSD Manual. Professional Version. 2022. Режим доступа: https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-negative-bacilli/infections-caused-by-hacek-bacteria.

4. Sharara S. L., Tayyar R., Kanafani Z. A., Kanj S.S. HACEK endocarditis: a review. Expert Review of Anti-Infective Therapy.2016;14(6):539–545. https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1184085/

5. Karunakaran R., Marret M.J., Hassan H., Puthucheary S.D.. Eikenella corrodens from a brain abscess. Malays J Pathol. 2004;26(1):49-52. PMID: 16190107.

6. Danilov A.I., Krechikova O.I. Aggregatibacter actinomycetemcomitans: clinical significance, diagnosis, antimicrobial therapy. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2012;14(4):276–279. (In Russ.). https://elibrary.ru/item.asp?id=18271397

7. Kosikowska U., Biernasiuk A., Rybojad P. Haemophilus parainfluenzae as a marker of the upper respiratory tract microbiota changes under the influence of preoperative prophylaxis with or without postoperative treatment in patients with lung cancer. BMC Microbiol. 2016;16:62. https://doi.org/10.1186/s12866-016-0679-6

8. Holden R., Lewkenbandara R., Pasztor M., Okonkwo E.K. Cardiobacterium hominis endocarditis complicated by aortic root abscess: a case report. Access Microbiol. 2019;1(10). https://doi.org/10.1099/acmi.0.000051.

9. Berge A., Morenius C., Petropoulos A. Epidemiology, bacteriology, and clinical characteristics of HACEK bacteremia and endocarditis: a population-based retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021; 40:525–534. https://doi.org/10.1007/s10096-020-04035-y.

10. Lutzen L., Olesen B., Voldstedlund M., Christensen J.J., Moser C., Knudsen J.D., Fuursted K., Hartmeyer G.N., Chen M., Sondergaard T.S., Rosenvinge F.S., Dzajic E., Schonheyder H.C., Norskov-Lauritsen N. Incidence of HACEK bacteraemia in Denmark: a 6-year population-based study. Int J Infect Dis. 2028; 68:83–87. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.025

11. Ambrosioni J., Martinez-Garcia C., Llopis J., Garcia-de-la-Maria C., Hernández-Meneses M., Tellez A., Falces C., Almela M., Vidal B., Sandoval E., Fuster D., Quintana E., Tolosana J.M., Marco F., Moreno A., Miró J.M. The Hospital Clinic Infective Endocarditis Investigators. HACEK infective endocarditis: Epidemiology, clinical features, and outcome: A case-control study. Int J Infect Dis. 2018;76:120-125. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.013.

12. Bläckberg A., Morenius C., Olaison L., Berge A., Rasmussen M. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria-a registry-based comparative study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(9):1919-1924. https://doi.org/10.1007/s10096-021-04240-3

13. Chambers S.T., Murdoch D., Morris A. HACEK infective endo-carditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. PLoS ONE. [Internet]. 2013;8(5):e63181. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC365688

14. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clinical microbiology reviews. 2001;14(1):177-207. https://doi.org/10.1128/cmr.14.1.177-207.2001

15. Dale S., Tayyem Z., Maceyko S. Endocarditis: A Review of Recent Literature. Curr Emerg Hosp Med Rep. 2024;12:67–73. https://doi.org/10.1007/s40138-024-00292-9

16. Khaledi M., Sameni F., Afkhami H., Hemmati J., Asareh Zadegan Dezfuli A., Sanae M.J., Validi M. (2022). Infective endocarditis by HACEK: a review. J Cardiothor Surg. 2022;17(1), 185. 5 https://doi.org/10.1186/s13019-022-01932-5

17. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American heart association: a guideline from the American heart association rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee, council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. Circulation. 2007;116(15):1736–54. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095

18. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J P., Del Zotti F. ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC) endorsed by: European association for cardio thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075–128. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319

19. Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D, Marzano F, Valletta A, Spagnuolo G, Ferrara N, Rengo C, Cannavo A, Rengo G. Infective Endocarditis: A Focus on Oral Microbiota. Microorganisms. 2021; 9(6):1218. https://doi.org/10.3390/microorganisms9061218

20. Das M., Badley A.D., Cockerill F.R., Steckelberg J.M., Wilson W.R. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. Annu Rev Med. 1997;48:25-33. https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.25.

21. Sima L. Sharara, Ralph Tayyar, Zeina A. Kanafani & Souha S. Kanj HACEK endocarditis: a review, Expert Review of Anti-infective Therapy. 2016;14:6:539-545, https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1184085

22. Paturel L., Casalta J.P., Habib G., Nezri M., Raoult

D. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2004;10(2):98–118. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x

23. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler Jr.V.G., Tleyjeh I.M., Rybak M. J. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(15):1435-1486. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296

24. Dhapa N., Rodriguez H., Lingam D. Uncommon presentation of Haemophilus parainfluenzae bacteremia: A case study on aortic valve endocarditis // SAGE Open Medical Case Reports. 2024; 12. https://doi.org/10.1177/2050313X241306239

25. Darras-Joly C., Lortholary O., Mainardi J-L., Etienne, J., Guillevin, L., Acar, J. Haemophilus endocarditis: report of 42 cases in adults and review. Haemophilus Endocarditis Study Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1997;24(6):1087–1094. https://doi.org/10.1086/513624

26. Lutokhina Yu. A., Andrushchishina T.B., Erdniev T.N., Mekhtieva G.A., Petushkov I.L., Yasneva A.S., Blagova O.V. Hema-tologic mask of infective endocarditis as a cause of fever of unknown origin: a case report. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024; 23(8):4070. https://doi.org10.15829/1728-8800-2024-4070

27. Li M., Kim J.B., Sastry B.K.S., Chen M. Infective endocarditis. Lancet. 2024; 27 (10450):P. 377-392. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01098-5.

28. Ishikawa T., Shimoyama Y., Kodama Y., Tajika S., Kimura S. Sasaki M. Identification of HACEK Group Bacteria from Blood Samples of Patients with Infective Endocarditis by PCR-RFLP of the 16s rRNA Gene. Research Journal of Microbiology. 2018; 13. 93-99. 10.3923/jm.2018.93.99.

29. Sasaki M., Tajika, S., Kodama Y., Shimoyama Y., Kimura S. Rapid identification of HACEK group bacteria using 16S rRNA gene PCR-RFLP. Interface Oral Health Science 2009:262-264. https://doi.org/10.1007/978-4-431-99644-6_71

30. Couturier M.R., Mehinovic E., Croft A.C., Fisher, M.A. Identification of HACEK clinical isolates by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol. 2011;49(3):1104–1106. https://doi.org/10.1128/jcm.01777-10

31. Ahn Y., Joo L., Suh C.H., Kim S., Shim W.H., Kim S.J., Lee S.A. Impact of brain MRI on the diagnosis of infective endocarditis and treatment decisions: systematic review and meta-analysis. Am J Roentgen. 2022;218(6):958-968. https://doi.org/10.2214/AJR.21.26896

32. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med (Lond). 2020;20(1):31-35. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1

33. Nappi F. Native Infective Endocarditis: A State-of-the-Art-Review. Microorganisms. 2024;12(7):1481. doi: 10.3390/microorganisms12071481

34. Petkovic A., Menkovic N., Petrovic O., Bilbija I., Nisevic M., Radovanovic N. N., Ivanovic B. Imaging in Infective Endocarditis—Current Opinions and Trends in Cardiac Computed Tomography. Diagnostics. 2024;14(13), 1355. https://doi.org/10.3390/diagnostics14131355

35. Revest M., Egmann G., Cattoir V., Tattevin P.. HACEK endocarditis: state-of-the-art. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(5):523-30.https://doi.org10.1586/14787210.2016.1164032.

36. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler Jr.V.G., Bolger A.F., Levison M.E., Taubert K.A. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation. 2005;111(23): e394-e434. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564

37. Wassef N., Rizkalla E., Shaukat N., Sluka M. HACEK-induced endocarditis. Case Reports. 2013; bcr2012007359. https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007359

38. Coburn B., Toye B., Rawte P., Jamieson F.B., Farrell D.J. Patel, S.N. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. Antimicrobial agents and chemotherapy 2013;57(4):1989-91 https://doi.org/10.1128/aac.00111-13

39. Tristram S.G., Pitout M.J., Forward K., Campbell S., Nichols S., Davidson R.J. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates of Haemophilus parainfluenzae. J Antimicrob Chemother. 2008;61:509–14. https://doi.org/10.1093/jac/dkm523

40. Takahata S., Ida T., Senju N., Sanbongi Y., Miyata A., Maebashi K., Hoshiko S. Horizontal gene transfer of ftsI, the gene encoding penicillin binding protein 3 in Haemophilus influenzae. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1589–95. https://doi.org/10.1128/AAC.01545-06

41. Gromkova R.C., Goodgal S. Transformation by plasmid and chromosomal DNAs in Haemophilus parainfluenzae. Biochem Biophys Res Commun. 1979;88:1428–34. https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)91139-2

42. Gromkova R.C., Mottalini T.C., Dove M.G. Genetic transformation in Haemophilus parainfluenzae clinical isolates. Curr Microbiol. 1998;37:123–6. https://doi.org/10.1007/s002849900349

43. Le Quellec A., Bessis D., Perez C., Ciurana, A.J. Endocarditis due to beta-lactamase-producing Cardiobacterium hominis. Clin Infect Dis. 1994;19(5):994-5. https://doi.org/10.1093/clinids/19.5.994

44. Lu P.L., Hsueh P.R., Hung C.C., Teng L.J., Jang T.N., Luh K. T. Infective endocarditis complicated with progressive heart failure due to beta-lactamase-producing Cardiobacterium hominis. J Clin Microbiol 2000;38(5):2015-7. https://doi.org/10.1128/jcm.38.5.2015-2017.2000

45. Banerjee A., Kaplan, J.B., Soherwardy A., Nudell Y., Mackenzie, G.A., Johnson S., Balashova, N.V. Characterization of TEM-1 β-Lactamase-Producing Kingella kingae Clinical Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(9):4300-4306. https://doi.org/10.1128/AAC.00318-13

46. Bidet P., Basmaci R., Guglielmini J., Doit C., Jost C., Birgy A, Bonacorsi S. Genome Analysis of Kingella kingae Strain KWG1 Reveals How a β-Lactamase Gene Inserted in the Chromosome of This Species. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov 16;60(1):703-8. https://doi.org/10.1128/AAC.02192-15

47. Limonta S., Cambau E., Erpelding M.L., Piau-Couapel C., Goehringer F., Plésiat P., Revest M., Vernet-Garnier V., Le Moing V., Hoen B. Infective Endocarditis Related to Unusual Microorganisms: A Prospective Population-Based Study. Open Forum Infect Dis. 2020;7(5):ofaa127. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa127

Для цитирования: *Свищева М.В., Сидняев В.А., Кузнецова М.А., Печаткин М.М., Вардов К.В. Эндокардит, обусловленный микроорганизмами группы HACEK (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 249-258. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-249-258*

To cite: *Svishcheva M.V., Sidnyaev V.A., Kuznetsova M.A., Pechatkin M.M., Vardov K.V. Endocarditis caused by HACEK group microorganisms. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 249-258. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-249-258*

УДК 616.127-005.8-092(091)
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-259-277
ONLINE

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ИСТОРИЧЕСКИЕ ОЧЕРКИ И НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

Н.Ю. Шимохина, А.А. Евсюков, Н.А. Шнайдер, Д.С. Каскаева, С.Х. Кудратов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Основные положения

• В аналитическом обзоре освещены основные патофизиологические механизмы развития инфаркта миокарда, включая сложные молекулярные процессы, приводящие к ишемии и некрозу сердечной мышцы. Исторически представления об этом состоянии прошли длительный путь – от первых описаний до современных методов диагностики и лечения, что значительно улучшило прогноз у пациентов с инфарктом миокарда.

Резюме

Понимание исторических аспектов и патофизиологии инфаркта миокарда имеет важное значение как для медицинских специалистов, так и пациентов. Знание механизмов развития инфаркта миокарда позволяет врачам более точно оценивать состояние пациента и выбирать оптимальные методы лечения, включая медикаментозную терапию и интервенционные процедуры. Проведен анализ научных статей, изданных в течение последнего десятилетия, с применением поисковых систем PubMed и eLibrary по ключевым словам: «атеросклероз», «история инфаркта миокарда», «патофизиология инфаркта миокарда», «ишемическая болезнь сердца», «патогенез атеротромбоза», «эндотелий», «воспаление». При отборе предпочтение отдавалось систематическим обзорам и метаанализам как источникам с наивысшим уровнем доказательности, а также рандомизированным контролируемым исследованиям, крупным когортным исследованиям и авторитетным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова История инфаркта миокарда • Тромбоз коронарных артерий • Патофизиология инфаркта миокарда • Атеросклероз • Острый инфаркт миокарда • Острый коронарный синдром

Поступила в редакцию: *20.08.2025;* ***поступила после доработки:*** *02.09.2025;* ***принята к печати:*** *07.10.2025*

HISTORICAL REVIEW

PATHOPHYSIOLOGY OF MYOCARDIAL INFARCTION: HISTORICAL ESSAYS AND NEW HORIZONS

N.Yu. Shimokhina, A.A. Evsyukov, N.A. Schneider, D.S. Kaskaeva, S.H. Kudratov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Highlights

• In the analytical review, the main pathophysiological mechanisms of myocardial infarction development are presented, including complex molecular processes that lead to ischemia and necrosis of the heart muscle. Historically, understanding of this condition has come a long way from its first descriptions to modern diagnostic and treatment methods, which have significantly improved the prognosis for patients with MI. Understanding the history and pathophysiology of myocardial infarction is key to medical practice, research, and patient education. This knowledge contributes to improved diagnosis, treatment, and prevention, which ultimately leads to improved quality of life for patients and a reduced burden of cardiovascular disease at the societal level.

Для корреспонденции: *Наталья Юрьевна Шимохина, doctorkardiolog99@rambler.ru, адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022*
Corresponding author: *Natalia Yu. Shimokhina, doctorkardiolog99@rambler.ru, address: 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022*

Abstract

Understanding the historical aspects and pathophysiology of myocardial infarction is important for both medical professionals and patients. Knowledge of the mechanisms of myocardial infarction development allows physicians to more accurately assess the patient's condition and choose optimal treatment methods, including drug therapy and interventional procedures. An analysis of scientific literature and articles published over the past decade was conducted using the resources of the PubMed and eLibrary search engines using the following keywords: atherosclerosis, history of myocardial infarction, pathophysiology of myocardial infarction, ischemic heart disease, pathogenesis of atherothrombosis, endothelium, inflammation. In the selection, preference was given to systematic reviews and meta-analyses as sources with the highest level of evidence, as well as randomized controlled trials (RCTs), large cohort studies and authoritative clinical guidelines.

Keywords

History of myocardial infarction • Coronary artery thrombosis • Pathophysiology of myocardial infarction • Atherosclerosis • Acute myocardial infarction • Acute coronary syndrome

Received: *20.08.2025;* ***received in revised form:*** *02.09.2025;* ***accepted:*** *07.10.2025*

Список сокращений

АСБ – атеросклеротическая бляшка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства
ЭКГ – электрокардиография

Исторические очерки

Историю изучения коронарной патологии принято отсчитывать с 1772 г., когда английский ученый Уильям Геберден выделил стенокардию (грудную жабу) в качестве самостоятельного заболевания и ввел термин angina [1]. При этом, вероятно, самое раннее клинико-патологоанатомическое описание коронарной болезни сердца принадлежит R. Bonetus. В 1700 г. он описал случай поэта среднего возраста с избыточным весом, умершего через несколько минут после «дискомфорта при дыхании». Вскрытие показало кальцинированные закупоренные коронарные артерии [2].

По данным литературы, немецкий военный врач Иоганн Адам Хаммер впервые в 1876 г. прижизненно поставил диагноз сердечного приступа венскому пациенту. Заболевание развилось в течение двадцати четырех часов, сопровождалось коллапсом и загрудинными болями, при этом частота сердечных сокращений уменьшалась. При проведении посмертного патологического исследования была установлена закупорка правой венечной артерии тромботическими массами [3].

Тромбоз коронарных артерий как фатальное клиническое состояние стал рассматриваться с начала XIX в. В 1901 г. немецкий патофизиолог и терапевт Лудольф Крель в статье «Болезни сердечной мышцы и нервные заболевания сердца» описал, что коронарный тромбоз не во всех случаях был причиной внезапной смерти, но мог вызывать такие осложнения, как образование аневризмы желудочка и разрыв миокарда [1]. Эти наблюдения спустя годы подтвердили В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско, а также Джеймс Херрик, которые определили основные отличия клинических симптомов коронарного тромбоза от стенокардии (грудной жабы), описав симптомы и клинику острого инфаркта миокарда (ИМ). Это послужило началом современного учения об ИМ [11]. В 1925 г. в журнале «Русская клиника» на русском и немецком языках опубликована статья Д.Д. Плетнева под названием «К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца», в которой впервые была представлена клиническая картина ИМ правого желудочка (рис. 1) [4].

Патофизиология инфаркта миокарда

Термин «инфаркт» (лат. *infarctus* от *infarcire* – набивать, наполнять, втискивать) введен известным немецким ученым, основоположником клеточной теории и патологии в медицине Рудольфом Вирховом в XIX в. для обозначения омертвления (некроза) органа или ткани, инфильтрированного (инфарцированного) эритроцитами, без привязки процесса некроза именно к миокарду [1]. В 1856 г. Рудольф Вирхов сделал предположение о том, что воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза, и описал три общих фактора, предрасполагающих к тромбозу: повреждение эндотелиальной выстилки стенки сосуда, состояние гиперкоагуляции и застой артериальной или венозной крови. Эти факторы известны под эпонимом «триада Вирхова» [5].

В 1880 г. немецкий патолог Карл Вайгерт опубликовал исследование, в котором установил связь между коронарным тромбообразованием и некро-

Василий Парменович Образцов
1849-1920

Юджин Браунвальд
1929

Николай Дмитриевич Стражеско
1876-1952

Рудольф Вирхов
1821-1902

Евгений Иванович Чазов
1929-2021

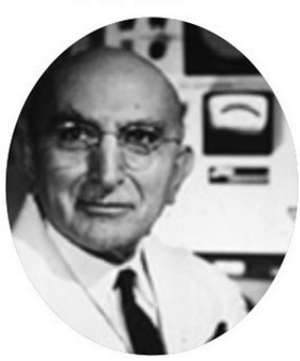
Дмитрий Дмитриевич Плетнев
1871-1941

Андреас Грюнциг
1939-1985

Уильям Геберден
1710-1801

Виллем Эйнтховен
1860-1927

Бернард Лаун
1921-2021



Сэмюэл А. Левин
1891 - 1966

Джеймс Херрик
1861-1954

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Рисунок 1. Пионеры в сфере изучения сердечно-сосудистых заболеваний
Figure 1. Pioneers in the study of cardiovascular disease

зом сердечной мышцы. В 1892 г. английский клиницист Уильям Ослер указал на возможность непосредственной связи поражения коронарной артерии с некрозом миокарда [6]. В 1911 г. в журнале Deutsche medizinische Wochenschrift вышла статья H. Hochhaus «Диагностика внезапной окклюзии коронарных артерий сердца», в которой автор, ссылаясь на работу В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско (1909 г.), представил наблюдения за пациентами со стенокардией, а также результаты вскрытий. В описании он использовал такие формулировки, как «перегородка и весь левый желудочек был пронизан многочисленными крупными недавними инфарктами», «питающие сосуды почти все были заблокированы тромбами». В заключение он выделил три причины окклюзии коронарных артерий: эмболию, тромбоз и склероз [7].

В 1912 г. Николай Николаевич Аничков начал изучать проблему атеросклероза, открыв значение липидов, в частности холестерина, в морфо- и патогенезе атеросклероза. С 2007 г. Европейское общество по изучению атеросклероза присуждает Аничковскую премию за выдающиеся исследования в области атеросклероза (рис. 2) [8].

Как только стало понятно, что острый ИМ можно пережить, врачи того времени начали искать методы диагностики и лечения, способные спасти пациентов. В 1912 г. Джеймс Херрик подчеркнул важность покоя для восстановления после ИМ. В то время строгий постельный режим был единственным доступным методом лечения и оставался основным терапевтическим подходом до начала 1950-х гг. [7]. Пациенты должны были оставаться в постели до шести недель, а в течение первой недели им даже запрещалось двигаться или самостоятельно есть. В 1902 г. Виллемом Эйнтховеном разработал методику электрокардиографии (ЭКГ), а в 1920 г. американец H. Pardee оценил изменения ЭКГ при ИМ, дополненные в 1933 г. Франком Вильсоном [3].

В 1923 г. J.T. Wearn описал первых пациентов с ИМ, которым рекомендовали строгий покой, ограничение потребления жидкости и применение дигиталиса для лечения легочного застоя, а также кофеина и камфары для предотвращения и лечения гипотонии, обмороков и нарушений сердечной проводимости. Через пять лет J. Parkinson и E. Bedford поделились своим опытом применения морфина для снятия боли у 100 пациентов с острым ИМ. Нитраты были противопоказаны из-за риска гипотонии, а покой рекомендовался в течение максимально возможного времени. Наконец, в 1929 г., Сэмюэл А. Левин выпустил книгу, впервые полностью посвященную ИМ, представив данные об эпидемиологии данного заболевания, а также диагностике и лечении различных типов нарушений сердечного ритма [1].

В 1950-х гг. острый ИМ уже считался основной причиной смерти и серьезной проблемой здравоохранения в развитых странах [9].

Из-за очевидного риска тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в результате длительного покоя Сэмюель Левин вместе с будущим лауреатом Нобелевской премии Бернардом Лауном впервые позволили пациентам вставать с постели, садиться в кресло и ходить гораздо раньше, чем это было принято, рекомендовав пациентам быстрее возвращаться к повседневной деятельности [10]. В лечении была признана необходимость интенсивного восполнения жидкости и использования кислорода, нитроглицерина и ацетилсалициловой кислоты [1].

Во второй половине XX в. британский кардиолог Десмонд Джулиан первым внедрил концепцию отдельного блока коронарной терапии [11]. Это нововведение стало одним из наиболее значительных достижений в лечении ИМ, позволив снизить уровень смертности с 30 до 15% в первые часы заболевания. Этот прорыв способствовал лучшей диагностике и лечению аритмий, появлению непрерывного сердечного мониторинга, разработке методов сердечно-легочной реанимации и внедрению дефибриллятора. Указанные достижения получили еще большее развитие с появлением гемодинамического мониторинга с помощью катетера Свана-Ганца и внутриаортальной баллонной контрпульсации, что способствовало более активному лечению сердечной недостаточности и кардиогенного шока [12].

Наступление эпохи реперфузии в 1950-х и 1960-х гг. стало возможным благодаря экспериментальному использованию тромболитиков, пионерами которого были A.P. Fletcher и M. Verstraete [3].

На II Всесоюзном съезде кардиологов в 1973 г. П.Е. Лукомский представил доклад «Патогенез инфаркта миокарда», указав на значительную роль в его развитии нарушений гемостаза и реологических свойств крови, благодаря чему в клиническую практику были внедрены такие методы лечения, как антикоагулянтная и фибринолитическая терапия (см. рис. 2) [13].

В 1970-х гг. Чазов Е.И. и K.P. Rentrop произвели революцию в кардиологии, показав, что интракоронарная инфузия стрептокиназы может растворять внутрисосудистые тромбы, тем самым ограничивая распространение и размер ИМ. Необходимость интракоронарной инъекции была основной трудностью в ее использовании, тогда как внутривенная инфузия тромболитика оказалась проще в исполнении и не менее эффективной, чем интракоронарное введение [3].

А в 1986 г. Юджином Браунвальдом впервые показано, что внутривенное введение стрептокиназы при ИМ снижает смертность (см. рис. 1) [14]. Невозможность и ограничения в использовании тром-

болитических средств при реперфузии миокарда способствовали исследованию альтернативных методов лечения. Таким способом стала чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика. Впервые эта методика была применена в эксперименте на человеке Андреасом Грюнцигом в 1977 г. (см. рис. 1). В 1980 г. Маркус ДеВуд показал, что у большинства пациентов с ИМ в первые часы наблюдалась полная тромботическая блокировка коронарной артерии. В 1982 г. G.O. Hartzler и коллеги использовали первичную ангиопластику при лечении острого ИМ [3, 15]. Вскоре чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) по частоте применения у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) опередили аортокоронарное шунтирование [16].

В последние годы основным достижением эпохи катетерной реперфузии стало стентирование коронарных артерий. Имплантация стентов в острой фазе ИМ стала возможной благодаря комбинированному применению аспирина и тиклопидина в профилактике тромбозов стента [17]. В серии клинических исследований продемонстрировано потенциальное преимущество имплантации стентов в сравнении со стандартной ангиопластикой. В настоящее время мы являемся свидетелями инновационного развития интервенционной кардиологии и фармакотерапии острого ИМ, при этом несомненно, что в ближайшие годы нас ожидают новые открытия.

Инфаркт миокарда определяется как гибель клеток миокарда вследствие длительной ишемии. После начала ишемии миокарда гибель клеток не наступает многогенно, а требует определенного периода времени – 15–20 мин. Полный некроз всех клеток в зоне ишемии миокарда зачастую развивается в течение 4–6 ч с момента появления [18].

Острый ИМ, как правило, является следствием внезапного и тотального тромбоза крупной ветви коронарной артерии. Тромб возникает чаще всего на месте разрыва уязвимой (нестабильной) атеросклеротической бляшки (АСБ) с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрышкой, однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) коронарной артерии, не всегда локализованном на поверхности АСБ. Нередко окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза коронарной артерии [19].

Первоначально острый ИМ в зависимости от наличия или отсутствия патологических зубцов Q на ЭКГ подразделяли на ИМ с Q-волной и без Q-волны. В 2000 г. после публикации рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) произошла смена парадигмы: пациенты с подъемом сегмента ST на ЭКГ были отнесены к группе ИМ с подъемом сегмента ST, а лица без подъема сегмента – к группе ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ [20].

ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI) объединяет пациентов, у которых инфаркт вызван острой стойкой и полной тромботической окклюзией крупной коронарной артерии (окклюзирующий ИМ), а ИМ без подъема сегмента ST (NSTEMI) – больных с неокклюзирующим пристеночным тромбозом коронарной артерии (неокклюзирующий ИМ). Изменения в оценке ИМ способствовали тому, что

Рисунок 2. Выдающиеся исследователи в области атеросклероза и патогенеза инфаркта миокарда
Figure 2. Outstanding researchers in the field of atherosclerosis and the pathogenesis of myocardial infarction

J.F Beltrame в 2013 г. предложил термин MINOCA (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries), или ИМ без обструкции коронарных артерий в российской литературе, впервые озвученный в 2016 г. [21].

В 2018 г. опубликовано Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда, в котором были выделены пять типов этого состояния [26]. В 2020 г. в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества была представлена следующая классификация [19].

Тип 1. ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии АСБ в коронарной артерии с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоза) с резким снижением кровотока дистальнее поврежденной АСБ или дистальной эмболизацией тромботическими массами/фрагментами АСБ с последующим развитием некроза миокарда. Более редкой причиной ИМ 1-го типа является интрамуральная гематома в поврежденной АСБ с быстрым увеличением ее объема и уменьшением просвета артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, вызванной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза. Патофизиологически такие ИМ связаны с повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшением его доставки к миокарду, например вследствие эмболии или спонтанной диссекции коронарной артерии, дыхательной недостаточности, анемии, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии или гипотензии. ИМ 2-го типа может возникать как у пациентов с коронарным атеросклерозом, так и без него.

Тип 3. ИМ 3-го типа соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или фибрилляцией желудочков, когда пациенты умирают до появления возможности взятия образцов крови или в период до повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови. Диагноз подтверждается на основании обнаружения острого ИМ по данным аутопсии.

Тип 4а. ИМ, связанный с осложнениями, возникшими по время процедуры ЧКВ и в течение 48 ч после нее.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированный при коронарографии или аутопсии.

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ. ИМ 4с типа устанавливается в случае обнаружения выраженного рестеноза в артерии, соответствующей зоне ИМ, когда отсутствуют признаки тромбоза и другие поражения инфаркт-связанной артерии.

Тип 5. ИМ, связанный с коронарным шунтированием.

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении острых коронарных синдромов, сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смертности во всем мире, причем почти половина этих смертей обусловлена ишемической болезнью сердца [22].

Доступность диагностики с возможностью быстрого определения высокочувствительного тропонина у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST позволяет своевременно верифицировать диагноз. Основным условием решения вопроса о необходимости срочной реперфузии с помощью тромболитика или первичного коронарного вмешательства является быстрое распознавание медицинским персоналом подъема сегмента ST на ЭКГ. Однако в действительности многие пациенты (по некоторым данным, до 25–30%), отнесенные к группе ИМ с подъемом сегмента ST, имеют полную или субтотальную окклюзию коронарной артерии, демонстрируя более высокий риск ранних и долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в сравнении с пациентами с ИМ без подъема сегмента ST и без окклюзии коронарной артерии [25, 39, 40]. G. Avdikos и коллеги (2022) указывают на, что, острый ИМ следует рассматривать как окклюзирующий и неокклюзирующий [20].

Патофизиология ИМ с подъемом сегмента ST характеризуется сложной взаимосвязью образования, роста и разрыва атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием, что в конечном итоге приводит к острой окклюзии коронарной артерии и ишемии миокарда. Процессы развития атеросклероза, как хронического воспалительного состояния, сопряжены с отложением липидов, холестерина и клеточного детрита в интимальном слое коронарных артерий. Со временем эти отложения превращаются в атеросклеротические бляшки, которые склонны к дальнейшему разрастанию, что приводит к сужению просвета сосуда и уменьшает приток крови к сердечной мышце [23].

Повреждение стенки сосуда способствует выработке провоспалительных цитокинов, повышению экспрессии тканевого фактора, пролиферации молекул адгезии и усилению активации тромбоцитов [24].

Воспаление является нормальной реакцией организма на нежелательные стимулы, такие как чужеродные патогены или инфекцию, и развивается в ответ на острое (например, травма или хирургическое вмешательство) или хроническое (атеросклероз) повреждение эндотелия. Активация лейкоцитов и эндотелиальных клеток вызывает образование молекул адгезии, которые в конечном итоге инициируют образование тромба. Эндогенные антикоагулянты, такие как белки С и S и антитромбин III, предотвращают этот процесс, а при дисбалансе вышеуказанных систем развивается тромбоз [25].

Впервые о связи воспаления с острой ишемией миокарда заявили G.K. Mallory и коллеги в 1939 г., проанализировав 72 случая патологической анатомии ИМ [26].

Первоначально ранняя инфильтрация воспалительными клетками инфарктных областей и их окружения в начале острой ишемии считалась частью процесса заживления пораженных участков. Однако в последующем стало очевидно, что инфильтрация иммунными клетками приводит к распространению области ИМ, а воспаление является ключевым компонентом ишемического повреждения миокарда [27].

G.D. Friedman с соавт. в 1974 г., J.B. Kostis с соавт. и G.D. Lowe с соавт. в начале 1980-х гг. предположили, что уровень лейкоцитов коррелирует со степенью и тяжестью коронарного атеросклероза, а начальное количество лейкоцитов во время острого ИМ независимо связано с частотой ранней фибрилляции желудочков. Впоследствии G.G. Neri Serneri с соавт. показали, что лимфоциты периферической крови у пациентов с нестабильной стенокардией активируются и вызывают экспрессию прокоагулянтной активности моноцитов [28].

Данные наблюдения подтвердили гипотезу о том, что атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, возникающее в результате действия метаболических, физических, инфекционных и экологических факторов. В атеросклеротической бляшке Т-клетки экспрессируют маркеры поздней активации и активно участвуют в воспалительном процессе. Это стало основой концепции о тесной связи между воспалением и атеросклерозом, а также о том, что острые ишемические события представляют собой обострение хронического воспалительного процесса. Более того, острое повреждение миокарда, вызванное коронарным тромбозом и реперфузией, может быть связано с усиливающимся каскадом воспалительных реакций [29].

В 1987 г. A. Hamsten с соавт. показали, что уровни тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 в плазме увеличиваются при остром коронарном синдроме [30]. В 1989 г. N. Aoki с соавт. обнаружили, что цитокины снижают активность синтазы оксида азота, отличительного признака атеросклероза, а снижение образования оксида азота может приводить к вазоспазму, агрегации тромбоцитов *in situ* и тромбозу [28].

В 1991 г. S. Moncada с соавт. обнаружили, что бактериальный липополисахарид является мощным индуктором активации синтазы оксида азота, ведущей к образованию большого количества NO, что может обусловливать дисфункцию и повреждение эндотелия с последующей адгезией моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, высвобождение факторов роста и миграцию гладкомышечных клеток в пораженную область [30].

В 1990-х гг. в серии исследований было обнаружено, что хламидии и цитомегаловирус стимулируют выработку нескольких цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), обладающих разнообразными эффектами, включая стимуляцию фибробластов и пролиферацию гладкомышечных клеток. ФНО-альфа ингибирует действие липопротеинлипазы, что приводит к изменению липидного обмена, накоплению триглицеридов в сыворотке и снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Липополисахарид, являющийся бактериальным компонентом, связывается в сыворотке человека с холестерином липопротеинов низкой плотности, трансформируя их иммуногенные свойства и повышая их токсичность для эндотелиальных клеток [28].

На ранней стадии атеросклероза происходит образование липидонакапливающих клеток. Поврежденный эндотелий выделяет воспалительные цитокины, которые привлекают моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги. Эти клетки поглощают окисленные липопротеины низкой плотности через рецепторы-скавенджеры (LOX-1, CD36, SR-A1) с последующим гидролизом эфиров холестерина в лизосомах [31]. Свободный холестерин удаляется транспортерами ABCA1 и ABCG1 [32], а при нарушении этого процесса его накопление приводит к формированию пенистых клеток или некрозу.

Нестабильные атеросклеротические бляшки характеризуются тонкой фиброзной покрышкой и липидным ядром. Их склонность к разрыву обусловлена действием факторов риска: повышенным напряжением сдвига, локальным воспалением и активацией протромботических механизмов [39]. При повреждении покрышки тромбогенное содержимое ядра контактирует с кровью, инициируя активацию тромбоцитов и образование тромба. Стабильность бляшки обратно коррелирует с интенсивностью воспаления и толщиной фиброзной покрышки. Наиболее уязвимы бляшки с тонкой капсулой и значительной инфильтрацией иммунными клетками, рекрутинг которых опосредован хемокинами и молекулами адгезии.

В адвентиции и неоинтиме артерий резидентные макрофаги и дендритные клетки активируются через Toll-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы к липопротеинам низкой плотности [33]. Активация антигенпрезентирующих клеток приводит к экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, костимулирующих молекул и цитокинов, запуская адаптивный иммунный ответ [32]. По мере прогрессирования атеросклероза увеличение концентрации воспалительных цитокинов усиливает рекрутирование иммунных клеток в очаг пораже-

ния [34]. На зрелой стадии специфические Т-лимфоциты секретируют цитокины, поддерживающие хроническое воспаление и способствующие накоплению клеточного инфильтрата (рис. 3) [35].

Примерно две трети всех острых коронарных событий вызваны разрывом уязвимых фиброатером, остальные ассоциированы с эрозией бляшки или кальцификацией, выходящей за пределы фиброзной капсулы [36]. При разрыве бляшки некротические ядра составляют более 30% площади атеромы [32]. Кровоизлияние в бляшку является результатом разрастания капиллярной сети вследствие пролиферации vasa vasorum, что увеличивает размеры ядра благодаря богатым холестерином мембранам эритроцитов [32]. Интенсивное воспаление распространяется от фиброзной капсулы до адвентициального слоя, потенциально приводя к обструкции просвета сосуда [37].

Образующийся тромб вызывает частичную или полную окклюзию сосуда, приводя к острой ишемии миокарда [38]. Без быстрой реперфузии ишемия прогрессирует до необратимой гибели клеток – ИМ [23]. Ишемическое повреждение активирует воспалительную реакцию с высвобождением цитокинов и хемокинов, привлечением нейтрофилов и макрофагов, которые усугубляют повреждение тканей и способствуют нестабильности бляшки [40].

Активированные иммунные клетки продуцируют воспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-2, ГМ-КСФ), протеазы, факторы коагуляции и вазоактивные молекулы, которые препятствуют формированию устойчивой фиброзной капсулы, разрушают коллаген и провоцируют тромбообразование [43]. Прогрессирование атеросклероза зависит от баланса между воспалительной и противовоспалительной активностью.

Острый ИМ сопровождается значительной локальной и системной воспалительной реакцией. Характерно повышение уровней ФНО-α, хемокинов, белков острой фазы и развитие нейтрофилии [44, 45], причем корреляция между последней, высоким уровнем растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R) и неблагоприятными исходами после ИМ с подъемом сегмента ST подтверждена в исследованиях [42]. Данный провоспалительный каскад, опосредованный, в частности, IL-6 и IL-1β, не только усугубляет повреждение миокарда, но и способствует прогрессированию атеросклероза, провоцируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и оказывая прокоагулянтное действие [46] (рис. 4).

В нескольких исследованиях сообщалось о корреляции между увеличением количества нейтрофилов в периферической крови, высоким уровнем растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R) и краткосрочными неблагоприятными исходами, включая смерть после ИМ с подъемом сегмента ST [42]. Прогрессирующее течение атеросклероза, связанное с активацией провоспалительных путей посредством IL-6 и интерлейкина-1β (ИЛ-1β, IL-1β), приводит к пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов. Эти биологические процессы оказывают прокоагулянтное действие и способствуют привлечению лейкоцитов к стенкам сосудов [46]. По этой причине канакинумаб – человеческое моноклональное антитело, действие которого направлено против IL-1β, – снижает воспалительную реакцию, атеротромбоз и риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, он снижает плазменный СРБ и IL-6 у пациентов с ИМ в анамнезе, не влияя на уровень холестерина [47].

В этом контексте лечение статинами, по-видимому, подавляет клеточную воспалительную реакцию после ИМ, снижая количество лейкоцитов и нейтрофилов [48]. Также ЧКВ, включая возможное взаимо-

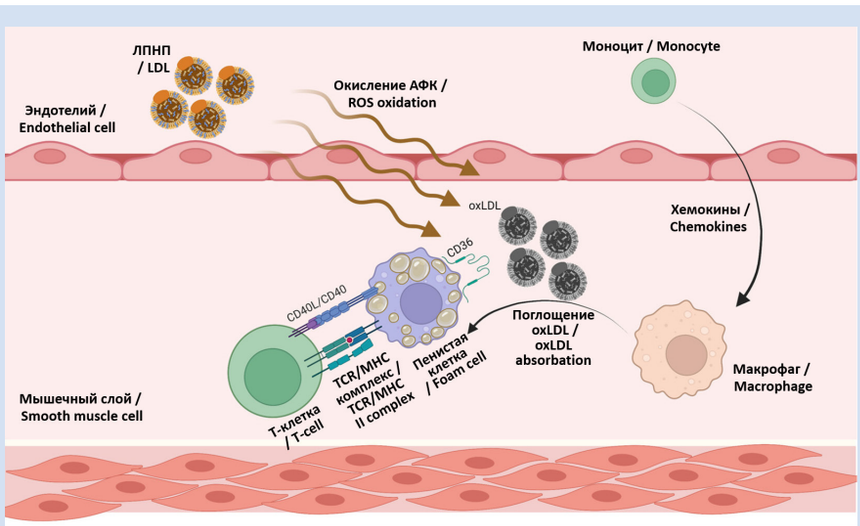


Рисунок 3. Иммунный ответ при атеросклерозе
Примечание: *АФК – активные формы кислорода; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТКР/ГКТ-комплекс – Т-клеточный рецептор – поверхностный белковый комплекс Т-лимфоцитов, ответственный за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпредставляющих клеток; oxLDL – окисленные липопротеины низкой плотности.*
Рисунок адаптирован из [32] (данная статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии CC BY 4.0).

Figure 3. Immune response in atherosclerosis
Note: *LDL – low-density lipoprotein; oxLDL – oxidized low-density lipoprotein; ROS – reactive oxygen species; TCR/MHC complex – T-cell receptor (TCR) is a surface protein complex of T lymphocytes responsible for recognizing processed antigens bound to molecules of the major histocompatibility complex (MHC) on the surface of antigen-presenting cells.*
Figure adapted from [32] (this article is distributed under the terms and conditions of CC BY 4.0).

действие между материалами стента и пассивными электрическими параметрами мембраны эритроцитов, может вызывать локальную воспалительную реакцию, которая способствует рестенозу [49]. В свою очередь поврежденные кардиомиоциты запускают эндогенные иммунные реакции с участием нейтрофилов, активных форм кислорода, толл-подобных рецепторов, миелопероксидазы и интерлейкинов [50].

Своевременное восстановление кровотока, например посредством реперфузионной терапии, имеет решающее значение для спасения ишемизированного миокарда. Однако реперфузия может также спровоцировать дальнейшую клеточную дисфункцию, известную как реперфузионное повреждение, характеризующееся окислительным стрессом, перегрузкой кальцием и воспалением [51]. Фактически процесс реперфузии миокарда может парадоксальным образом вызвать гибель кардиомиоцитов. Постишемический внутриклеточный отек представляет собой воспалительную реакцию на острую ишемию миокарда и может способствовать развитию неблагоприятных эффектов, связанных с образованием активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), во время реперфузионного повреждения [52]. Кроме того, во время реперфузии значительно увеличивается количество свободных жирных кислот, а их токсическое воздействие на клеточные мембраны приводит к возникновению аритмий и снижению сердечно-сосудистой функции [53]. В действительности около 60% древа коронарных сосудов представляют собой артериолы диаметром 50–200 мкм, выступая микроциркуляторным руслом [54].

В последние десятилетия именно коронарной микрососудистой дисфункции отводится основная патофизиологическая роль в развитии инфаркта миокарда 2-го типа [55]. В ответ на снижение перфузионного давления и при наличии коронарной микрососудистой дисфункции происходит увеличение сопротивления кровотоку, приводящее к ишемии миокарда [56]. Несмотря на лечение, у части пациентов, которым была выполнена механическая реперфузия с помощью ЧКВ, открытие окклюзированного эпикардиального сосуда не приводит к ожидаемой реперфузии миокарда. В этом случае уменьшение перфузии миокарда и увеличение микроциркуляторного сопротивления, наряду с микроваскулярной обструкцией, служат патофизиологической основой для микрососудистого повреждения, следствием которого может быть ремоделирование сердца и даже смерть после острого ИМ и ЧКВ. К возможным механизмам, приводящим к коронарной микрососудистой обструкции, относятся дистальная эмболизация, синдром ишемии-реперфузии и вызванное им повреждение, а также индивидуальная восприимчивость пациентов [57]. Коронарная эмболия часто встречается при состояниях, связанных с высоким риском системной эмболии, таких как хроническая фибрилляция предсердий, инфекционный эндокардит, протезированные клапаны сердца, опухоль сердца и ЧКВ [58]. Микроэмболизация может сопровождать процедуру ЧКВ на любом этапе, а диагностировать ее можно с помощью допплеровского ультразвука непосредственно во время вмешательства [59]. Интересно, что системная воспалительная реакция и микрососудистые нарушения после ЧКВ значительно чаще наблюдаются у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST в сравнении с лицами с ИМ с подъемом сегмента ST [60].

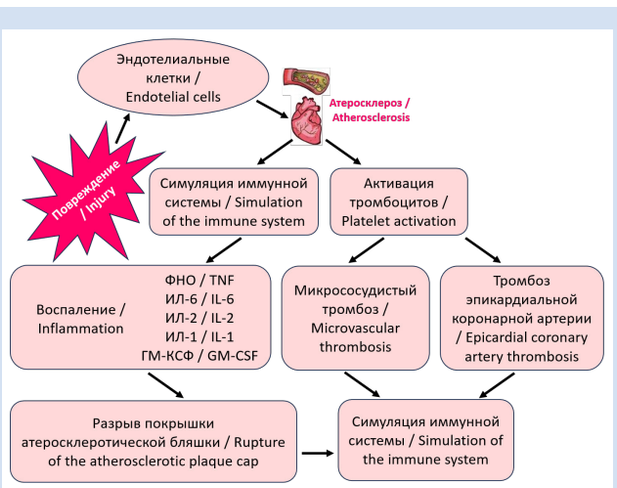


Рисунок 4. Патогенез острого инфаркта миокарда
Примечание: *ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли.*
Figure 4. Pathogenesis of acute myocardial infarction
Note: *GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor.*

Воспаленный эндотелий микрососудов способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, которые, в свою очередь, высвобождают такие субстанции, как тромбоксан и ROS. После активации тромбоциты могут поддерживать образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) за счет экспрессии высокомобильного рекомбинантного белка группы box-1 (high-mobility group protein B1, HMGB1). Этот механизм может играть центральную роль в микротромбозе и развитии феномена невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) [61]. Более того, взаимодействие тромбоцитов и эндотелиальных клеток посредством связи цитокинового лиганда CD40L и его рецептора опосредует локальное воспаление, приводящее к микрососудистому тромбозу [62].

Феномен no-reflow ассоциирован с большим размером и медленным заживлением ИМ, а также может быть причиной эксцентрической гипертрофии миокарда, ремоделирования левого желудочка сердца и развития сердечной недостаточности [63]. Микрососудистое повреждение связано с продолжительностью коронарной окклюзии до ре-

перфузионного лечения, гипергликемией и растет с увеличением возраста [64]. Гистологически микрососудистое повреждение характеризуется наличием микрососудистой обструкции и гиперпроницаемости, приводящей к внутримиокардиальному кровоизлиянию (геморрагическое пропитывание миокарда) с экстравазацией эритроцитов. Геморрагическое пропитывание является серьезным последствием микрососудистого повреждения, поскольку затрагивает область миокарда, большую, чем та, которая была связана с непосредственно острой ишемией. Более того, геморрагическое пропитывание миокарда может приводить к неблагоприятному ремоделированию и дилатации желудочков сердца [65].

Следствием геморрагического пропитывания миокарда и гиперпроницаемости является развитие интерстициального отека. Он возникает достаточно рано во время ишемии, способствуя воспалительному ответу, и может нарастать во время реперфузии из-за увеличения притока крови и вымывания вазоактивных молекул. Кроме того, интерстициальный отек усугубляет микроваскулярную дисфункцию, связанную с феноменом no-reflow [64].

Более того, сокращение перицитов – клеток, располагающихся снаружи от эндотелиального слоя капиллярной сети, – также может способствовать констрикции и дисфункции микрососудов [63]. На развитие микроваскулярного повреждения влияют локальное тромбообразование и феномен невосстановленного коронарного кровотока во время ЧКВ, при которых расширение баллона и последующая установка стента вызывают дистальную массивную миграцию микроэмболов и тромботических фрагментов. Эти механизмы совместно с такими веществами, как эндотелин, нейропептид Y, кристаллы холестерина, цитокины, тромбоксан и серотонин, способствуют микрососудистой вазоконстрикции [63].

Синдром ишемии-реперфузии чаще всего является следствием локальных микрососудистых реакций, которые вызваны распространенной активацией клеток эндотелия с продукцией огромного количества свободных кислородных радикалов при низком уровне образования NO в начальный период после реперфузии. Возникающий дисбаланс между супероксидом и NO приводит к биосинтезу медиаторов воспаления (например, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли) и, кроме того, усиливает высвобождение молекул адгезии, опосредуя таким образом лейкоцит-эндотелиальное взаимодействие [66].

В недавних исследованиях показано, что длинноцепочечные некодирующие РНК (LncRNA) играют значимую роль в патофизиологии повреждения вследствие синдрома ишемии-реперфузии. Длина некодирующих РНК составляет не менее 200 нуклеотидов, которые синтезируются с помощью РНК-полимеразы II. Они играют жизненно важную роль в пролиферации, дифференцировке и дегенерации клеток, а также участвуют в патофизиологических процессах нейродегенеративных, злокачественных, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний. LncRNA-опосредованные механизмы, регулируемые посредством экспрессии таргетных генов, включают апоптоз кардиомиоцитов, аутофагию, некроз, окислительный стресс, воспаление, митохондриальную дисфункцию и перегрузку кальцием [67].

Также LncRNAs могут выступать важными терапевтическими мишенями, принимающими участие в ремоделировании сердца после ИМ с развитием сердечной недостаточности, так как в основе структурных изменений сердечной мышцы, таких как гипертрофия и фиброз, лежат дисфункциональные нарушения кардиомиоцитов, возникающие под действием нейрогормональных факторов [68].

С функциональной точки зрения во время микрососудистого повреждения происходит усиление эндотелий-зависимой вазоконстрикции и снижение эндотелий-зависимой вазодилатации на уровне коронарных микрососудов [69]. Несмотря на отсутствие остаточного ангиографического эпикардиального стеноза, ишемия-реперфузия связана с уменьшением резерва коронарного кровотока, являющегося следствием коронарной микрососудистой дисфункции и не зависящего от реваскуляризации основных эпикардиальных артерий [70].

Во время микрососудистого повреждения нарушению целостности сосудистой стенки способствует несколько механизмов: воспаление, мобилизация лейкоцитов, активация путей системы комплемента, дисфункция митохондрий и гибель клеток, вызванная ROS. Во время ишемического реперфузионного повреждения продукция ROS индуцируется генетическим дефектом обратной транскриптазы теломеразы (TERT), связанным с дисбалансом образования NO эндотелием. Активация криопирина (цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, NLRP3) способствует локальной продукции цитокинов и воспалению, связанному с гибелью клеток [69].

Повреждение эндотелия начинается уже во время ишемии, сопровождаясь расширением просвета микрососудов, а во время реперфузии оно продолжается с развитием отека и гибели эндотелиальных клеток. Более того, геморрагическое пропитывание миокарда и гиперпроницаемость связаны с обширной потерей клеточных соединений после реперфузии [41]. Наоборот, белок теплового шока, специфически экспрессируемый эндотелиальными клетками во время ишемии-реперфузии, называемый HSPA12B, действует через механизм ангиогенеза, опосредованный эндотелиальной NO-син-

тазой (eNOS), ослабляя ремоделирование сердца и уменьшая феномен no-reflow [71].

Образование тромба в области нестабильной коронарной бляшки может быть связано с явлениями эндотоксемии [72]. Более высокие уровни липополисахарида (эндотоксина), полученного из *Escherichia coli*, и других воспалительных субстанций, таких как С-реактивный белок, тканевой фактор и некоторых цитокинов, отмечены у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в сравнении с контрольной группой и лицами со стабильным течением стенокардии. Показатели липополисахарида, полученные из *E. coli*, положительно коррелируют с уровнями зонулина и Р-селектина, что указывает на роль кишечной микробиоты в коронарном тромбозе после ее проникновения в системный кровоток [72]. Однако связь между липополисахаридом, полученным из *E. coli*, и ИМ с подъемом сегмента ST не является однозначной, поскольку более высокие уровни липополисахарида у этих пациентов могут быть следствием воспаления, связанного с инфарктом, а не первопричиной. С учетом сложности патофизиологии ИМ липополисахариды и другие маркеры воспаления могут приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки, не являясь при этом единственной причиной обострения ИБС [41].

После острой фазы выживший миокард подвергается процессу ремоделирования, включающему изменение структуры, состава и функции. Эта трансформация может привести к неблагоприятным и необратимым изменениям в желудочках сердца с нарушением их функции, а также к повышению риска развития сердечной недостаточности и возникновению аритмий [73, 74].

У части пациентов с подозрением на острый ИМ и положительным результатом теста на тропонин при коронароангиографии не определяется значительного стеноза артерии, ответственного за сердечно-сосудистое событие. Такое состояние названо термином «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA), широко используемым с момента, когда он впервые был применен J.F. Beltrame в 2013 г. [74].

В его основе ведущую роль также отводят разрыву атеросклеротической бляшки и тромбообразованию в сочетании с высвобождением различных химических медиаторов. Этот процесс может сопровождаться периферической эмболией и рефрактерным спазмом коронарного кровообращения, в конечном итоге приводя к развитию MINOCA. В качестве альтернативы транзиторная тромботическая коронарная окклюзия и последующий тромболизис могут закончиться лишь небольшим контрастным дефектом или неровностью стенки коронарного сосуда при ангиографии, при этом также диагностируется MINOCA [75].

Другой причиной острого ИМ без обструкции коронарных артерий может быть коронарная тромбоэмболия. Распространенность патологии у пациентов с *de novo* острым ИМ составляет 2,9%, при этом наиболее частой причиной является фибрилляция предсердий [76]. Коронарная тромбоэмболия затрагивает преимущественно микроциркуляторное русло, но может быть следствием частичного тромболизиса эпикардиального тромба, приводя к необструктивной ИБС на ангиографии. Важно отметить, что у пациентов с MINOCA, вызванной коронарной эмболией, часто выявляется гиперкоагуляционное состояние [77]. Гиперкоагуляция может быть вызвана врожденными причинами, такими как мутация Лейдена, затрагивающая V фактор свертывания, дефицит протеинов С и S, особенно среди молодых женщин, а также приобретенными факторами, включая аутоиммунные расстройства и миелопролиферативные новообразования [78]. Еще одной частой причиной MINOCA является коронарный вазоспазм – его распространенность в исследованиях варьирует от 3 до 95% случаев [79, 80].

Также в ряду потенциальных причин ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий рассматривается коронарная микрососудистая дисфункция. Как уже описано выше, данное состояние является следствием коронарного микрососудистого спазма или вазодилататорной дисфункции микроциркуляторного русла [80].

В отличие от вышеописанных факторов спонтанная диссекция коронарной артерии как причина MINOCA встречается не так часто и чаще распространена среди женщин в возрасте до 50 лет [81]. Диссекция коронарных артерий зачастую приводит к образованию интрамуральной гематомы, которая может сдавливать просвет коронарной артерии и ухудшать коронарный кровоток. В некоторых случаях стеноз просвета коронарной артерии, вызванный расслоением, развивается диффузно и проявляется в виде постепенного сужения по данным коронарной ангиографии [82].

Миокардиальный мостик является известной причиной ишемии миокарда посредством различных механизмов, включая повышенный риск эпикардиального или микрососудистого коронарного спазма, разрыва бляшки и спонтанной диссекции коронарной артерии [83]. В недавнем наблюдательном ретроспективном исследовании, включавшем 35 813 пациентов с острым ИМ, была продемонстрирована более высокая распространенность миокардиального мостика при MINOCA, чем у пациентов с обструктивной ИБС. Так, авторы пришли к выводу, что миокардиальный мостик сам по себе может быть потенциальной причиной MINOCA [84]. Однако результаты других исследований указывают на то, что миокардиальный

мостик может служить маркером риска, а не самостоятельной причиной MINOCA [85].

В последние годы усилия ученых в большей степени сосредоточены на изучении роли коронарного микроциркуляторного русла и воспаления в поражении миокарда, вызванного коронавирусом – причины тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (SARS-CoV2) [86, 87]. При COVID-19 развитие ИМ связано с системным воспалительным ответом и протромботическим состоянием [88]. Цитокиновый шторм способствует дестабилизации атеросклеротических бляшек и активации коронарного тромбоза [89]. Параллельно развивается эндотелиальная дисфункция с повышением проницаемости сосудов и адгезией тромбоцитов, создавая условия для микротромбообразования [86, 87]. Прямое повреждение эндотелия вирусом SARS-CoV-2 через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 приводит к эндотелииту, нарушению регуляции сосудистого тонуса и активации системы свертывания [6, 89]. Совокупность этих процессов объясняет повышенный риск ИМ у пациентов с COVID-19, включая случаи без обструктивного поражения коронарных артерий [86–89].

Заключение

Острый коронарный синдром является одним из частых проявлений атеросклероза и в большей степени связан с развитием тромбоза вследствие разрыва или эрозии фиброзной покрышки уязвимой атероматозной бляшки. При этом ключевую роль в этом процессе играют воспаление, повреждение и некроз – как на уровне крупных эпикардиальных сосудов, так и на микрососудистом уровне. За последние 100 лет наши представления о развитии заболевания значительно изменились: от первой клинической терминологии и безуспешности лечебных подходов до рутинных в настоящее время сложных диагностических и терапевтических вмешательств, благодаря которым мы достигли беспрецедентного снижения уровня заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда.

Конфликт интересов

Н.Ю. Шимохина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Евсюков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Шнайдер заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Каскаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Х. Кудратов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России (2023–2025) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», № 123022800057-6.

Информация об авторах

Шимохина Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0091-5265

Евсюков Александр Александрович, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1575-633X

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

Author Information Form

Shimokhina Natalia Yu., PhD, Associate professor of Department of Polyclinic Therapy and Family medicine with Residency Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0091-5265

Evsyukov Alexander A., PhD, Associate professor of Department of Polyclinic Therapy and Family medicine with Residency Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1575-633X

Schneider Natalia A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Molecular and Cellular Technologies Shared Use Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

Каскаева Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Kaskaeva Daria S., PhD, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Кудратов Санджархон Хакимджонович, студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-3716-5346

Kudratov Sanjarkhon H., the 6th-year undergraduate of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-3716-5346

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

КСХ – 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

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

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

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

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

KSH – 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. Савенко С.А., Полонецкий Л.З., Денисевич Т.Л. Эволюция патогенетического лечения инфаркта миокарда. Кардиология в Беларуси. 2018;10(4):545-560.

2. Malach M, Imperato PJ. Acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: then and now (1950-2005). Prev Cardiol. 2006;9(4):228-34. https://doi.org/ 10.1111/j.1520-037x.2006.05230.x

3. Шахнович Р.М., Руда М.Я. Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 25–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000291

4. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. К 95-летию первого описания инфаркта миокарда правого желудочка. Пульмонология. 2022;32(S2):30-34. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2S-30-34

5. Gonzalez-Gonzalez FJ, Ziccardi MR, McCauley MD. Virchow's Triad and the Role of Thrombosis in COVID-Related Stroke. Front Physiol. 2021;12:769254. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.769254

6. Vabret N., Samstein R., Fernandez N., Merad M. Sinai Immunology Review Project; Trainees; Faculty. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. Nat. Rev. Immunol. 2020;20:338. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0319-0

7. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M., Noguera-Morel L., Hernández-Martín A., Andina D., Wiesner T., Rodríguez-Peralto J.L., Requena L., Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. Br. J. Dermatol. 2020;183:729-737. https://doi.org/10.1111/bjd.19327

8. Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Патологическая анатомия: традиции и современность (к 160-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии). Известия Российской военно-медицинской академии. 2019;38(2):41-46.

9. Barnett R. Acute myocardial infarction. Lancet. 2019;393 (10191):2580. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31419-9

10. Аронов Д.М. История развития кардиореабилитации в России. Кардиология. 2018;58(S11):14-21. https://doi.org/10.18087/cardio.2604

11. Бриль А.Д., Бояринцев В.В., Ардашев В.Н. Инфаркт миокарда. К истории учения. Лечение и профилактика. 2024;14(1):34-39.

12. Арболишвили Г.Н., Лысенко М.А., Царенко С.В. Кардиореанимация. История, эволюция, современность, новые вызовы. Московская медицина. 2020;37(3):54-66.

13. Гордеев И.Г., Беневская М.А., Ильина Е.Е. Научная школа академика П.Е. Лукомского. Методология и технология непрерывного профессионального образования. 2024;18(2):90-106. https://doi.org/10.24075/MTCPE.2024.16.;

14. Sabatine MS, Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group: JACC Focus Seminar 2/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(22):2822-2845. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.060

15. Wininger KL. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: History, Current Techniques, And Future Directions. Radiol Technol. 2022;94(1):35-45.

16. Ozaki Y, Hara H, Onuma Y, Katagiri Y, Amano T, Kobayashi Y, Muramatsu T, Ishii H, Kozuma K, Tanaka N, Matsuo H, Uemura S, Kadota K, Hikichi Y, Tsujita K, Ako J, Nakagawa Y, Morino Y, Hamanaka I, Shiode N, Shite J, Honye J, Matsubara T, Kawai K, Igarashi Y, Okamura A, Ogawa T, Shibata Y, Tsuji T, Yajima J, Iwabuchi K, Komatsu N, Sugano T, Yamaki M, Yamada S, Hirase H, Miyashita Y, Yoshimachi F, Kobayashi M, Aoki J, Oda H, Katahira Y, Ueda K, Nishino M, Nakao K, Michishita I, Ueno T, Inohara T, Kohsaka S, Ismail TF, Serruys PW, Nakamura M, Yokoi H, Ikari Y; Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) of the Japanese Cardiovascular Interventional Therapeutics (CVIT). CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) update 2022. Cardiovasc Interv Ther. 2022;37(1):1-34. https://doi.org/10.1007/s12928-021-00829-9

17. Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. J Pers Med. 2018;8(4):33. https://doi.org/10.3390/jpm8040033

18. Mitsis A, Gragnano F. Myocardial Infarction with and without ST-segment Elevation: a Contemporary Reappraisal of Similarities and Differences. Curr Cardiol Rev. 2021;17(4):e230421189013. https://doi.org/10.2174/1573403X16999201210195702

19. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103

20. Avdikos G, Michas G, Smith SW. From Q/Non-Q Myocardial Infarction to STEMI/NSTEMI: Why It's Time to Consider Another Simplified Dichotomy; a Narrative Literature Review. Arch Acad Emerg Med. 2022;10(1):e78. https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1783

21. Хоанг Ч.Х., Лазарев П.В., Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(6):881-891. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891

22. Global Burden of Disease Collaborators 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;396:1204-1242. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9

23. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Omeludike EK, Alakwe-Ojimba CE, Obidigbo B, Akpovona OL, Oros Sucari YP, Saggi SK, Dang K, Chinedu CP. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. Medicine (Baltimore). 2023;102(43):e35687. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000035687

24. Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo Ø, Nepstad I, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. Front Med (Lausanne). 2018;5:147. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147

25. Alkarithi G, Duval C, Shi Y, Macrae FL, Ariëns RAS. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(9):2370-2383. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315754

26. GK Mallory, PO White, J Salcedo-Salgar The speed of healing of myocardial infarction: a study of the pathologic anatomy in 72 patients. Am Heart J. 1939;18:647-671.

27. Entman ML, Smith CW. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 1994;28(9):1301-11. https://doi.org/10.1093/cvr/28.9.1301

28. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1998;31(6):1217-25. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00093-x

29. Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. 2023;24(18):14179. https://doi.org/10.3390/ijms241814179

30. Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Maiuolo J, Nucera S, Maretta A, Paone S, Mollace R, Ruga S, Zito MC, Macrì R, Oppedisano F, Palma E, Salvemini D, Muscoli C, Mollace V. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3294. https://doi.org/10.3390/ijms20133294

31. Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Теплова Н.В., Валиев Р.К., Гызыева М.Х., Султангалиева А.Б., Котикова И.А., Новикова Н.А., Корвяков С.А., Никитин И.Г. LOX-1 в роли биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2024;26(10):666-673. https://doi.org/10.26442/20751753.2024.10.202945

32. Gherasie FA, Popescu MR, Bartos D. Acute Coronary Syndrome: Disparities of Pathophysiology and Mortality with and without Peripheral Artery Disease. J Pers Med. 2023;13(6):944. https://doi.org/10.3390/jpm13060944

33. Jin M, Fang J, Wang JJ, Shao X, Xu SW, Liu PQ, Ye WC, Liu ZP. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathways in atherosclerosis: from mechanisms to targeted therapeutics. Acta Pharmacol Sin. 2023;44(12):2358-2375. https://doi.org/10.1038/s41401-023-01123-5

34. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:15937. https://doi.org/10.3390/ijms232415937

35. Marchini T., Mitre L.S., Wolf D. Inflammatory Cell Recruitment in Cardiovascular Disease. Front. Cell Dev. Biol. 2021;9:207. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.635527

36. Buckler A.J., Gotto A.M., Rajeev A., Nicolaou A., Sakamoto A., Pierre S.S., Phillips M., Virmani R., Villines T.C. Atherosclerosis Risk Classification with Computed Tomography Angiography: A Radiologic-Pathologic Validation Study. Atherosclerosis. 2023;366:42-48. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.013

37. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J.R., Alloza I., Vandenbroeck K., Benito-Vicente A., Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:3346. https://doi.org/10.3390/ijms23063346

38. Ząbczyk M, Ariëns RAS, Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical practice. Cardiovasc Res. 2023;119(1):94-111. https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017

39. Morrison AM, Sullivan AE, Aday AW. Atherosclerotic Disease: Pathogenesis and Approaches to Management. Med Clin North Am. 2023;107(5):793-805. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.04.004

40. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. Int J Mol Sci. 2023;24(9):7910. https://doi.org/10.3390/ijms24097910

41. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(21):12906. https://doi.org/10.3390/ijms232112906

42. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, Netti L, Montefusco G, Chimenti C, Lavalle C, Maestrini V, Mancone M, Chilian WM, Fedele F. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8118. https://doi.org/10.3390/ijms21218118

43. Liu J, Liu F, Liang T, Zhou Y, Su X, Li X, Zeng J, Qu P, Wang Y, Chen F, Lei Q, Li G, Cheng P. The roles of Th cells in myocardial infarction. Cell Death Discov. 2024;10(1):287. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02064-6

44. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis. 2018;276:98-108. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014

45. Oprescu N, Micheu MM, Scafa-Udriste A, Popa-Fotea NM, Dorobantu M. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disease. Ann Med. 2021;53(1):1041-1047. https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1916070

46. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):131. https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7

47. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914

48. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. Adv Drug Deliv Rev. 2020;159:4-33. https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019

49. Clare J, Ganly J, Bursill CA, Sumer H, Kingshott P, de Haan JB. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. Biomolecules. 2022;12(3):430. https://doi.org/10.3390/biom12030430

50. Mahtta D, Sudhakar D, Koneru S, Silva GV, Alam M, Virani SS, Jneid H. Targeting Inflammation After Myocardial Infarction. Curr Cardiol Rep. 2020 Aug 8;22(10):110. https://doi.org/10.1007/s11886-020-01358-2

51. Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, Penna C, Pagliaro P, Ibanez B, Drakos SG, Dangas G, Kapur NK. Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction: JACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2024;83(22):2196-2213. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.056

52. Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, Gsell W, Pusovnik M, Van den Eynde J, Oosterlinck W. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. Trends Cardiovasc Med. 2023;33(6):357-366. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.005

53. Lavalle C., Mariani M.V., Piro A., Straito M., Severino P., Della Rocca D.G., Forleo G.B., Romero J., Di Biase L., Fedele F. Electrocardiographic features, mapping and ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. J. Interv. Card. Electrophysiol. 2020;57:207–218. https://doi.org/10.1007/s10840-019-00617-9

54. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(13):1352-1371. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042

55. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) J. Am. Coll. Cardiol. 2018;72:2231–2264. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038

56. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns RM, Berry C, Riksen NP, Escaned J, van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2020;116(4):787-805. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301

57. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J Clin Med. 2020;9(9):2880. https://doi.org/10.3390/jcm9092880

58. Mariani M.V., Magnocavallo M., Straito M., Piro A., Severino P., Iannucci G., Chimenti C., Mancone M., Rocca D.G.D., Forleo G.B., et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. J. Thromb. Thrombolysis. 2021;51(2):419-429. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02304-3

59. Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention-Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. J Clin Med. 2023;12(17):5592. https://doi.org/10.3390/jcm12175592

60. Liu T, Wang C, Wang L, Shi X, Li X, Chen J, Xuan H, Li D, Xu T. Development and Validation of a Clinical and Laboratory-Based Nomogram for Predicting Coronary Microvascular Obstruction in NSTEMI Patients After Primary PCI. Ther Clin Risk Manag. 2022;18:155-169. https://doi.org/10.2147/TCRM.S353199

61. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. J Clin Med. 2022;11(8):2233. https://doi.org/10.3390/jcm11082233

62. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R., Canty J., Cenko E., De Luca G., Duncker D.J., Eringa E.C., Koller A., Tousoulis D., et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. Cardiovasc. Res. 2020;116:741–755. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa003

63. Kloner R.A., King K.S., Harrington M.G. No-reflow phenomenon in the heart and brain. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2018;315:H550–H562. doi: 10.1152/ajpheart.00183.2018.;

64. Heusch G. Coronary microvascular obstruction: The new frontier in cardioprotection. Basic Res. Cardiol. 2019;114:45. https://doi.org/10.1007/s00395-019-0756-8

65. Friedrich MG. Understanding the Tides of Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(4):704-706. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.031

66. Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, Peón AN. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. Mediators Inflamm. 2020;2020:8405370. https://doi.org/10.1155/2020/8405370

67. Zhao Z, Sun W, Guo Z, Liu B, Yu H, Zhang J. Long Noncoding RNAs in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:8889123. https://doi.org/10.1155/2021/8889123

68. Li K, Ma L, Lu Z, Yan L, Chen W, Wang B, Xu H, Asemi Z. Apoptosis and heart failure: The role of non-coding RNAs and exosomal non-coding RNAs. Pathol Res Pract. 2023;248:154669. https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154669

69. Yu H., Kalogeris T., Korthuis R.J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. Free Radic. Biol. Med. 2019;135:182–197. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031

70. Kelm N.Q., Beare J.E., LeBlanc A.J. Evaluation of Coronary Flow Reserve After Myocardial Ischemia Reperfusion in Rats. J. Vis. Exp. 2019;148:10.3791/59406. https://doi.org/10.3791/59406

71. Fan M, Yang K, Wang X, Wang Y, Tu F, Ha T, Liu L, Williams DL, Li C. Endothelial cell HSPA12B and yes-associated protein cooperatively regulate angiogenesis following myocardial infarction. JCI Insight. 2020;5(18):e139640. https://doi.org/10.1172/jci.insight.139640

72. Carnevale R., Sciarretta S., Valenti V., Di Nonno F., Calvieri C., Nocella C., Frati G., Forte M., d'Amati G., Pignataro M.G., et al. Low-grade endotoxemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: Implication for myocardial infarction. Eur. Heart J. 2020;41:3156–3165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz893

73. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2071-2081. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043

74. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). J Intern Med. 2013;273(2):182-5. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x

75. Takahashi J, Onuma S, Hao K, Godo S, Shiroto T, Yasuda S. Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. J Cardiol. 2024;83(1):17-24. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2023.07.014

76. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, Nagai T, Nakao K, Fujino M, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Nishimura K, Miyamoto Y, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Ogawa H, Yasuda S. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. Circulation. 2015;132(4):241-50. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134

77. Ceasovschih A, Mantzouranis E, Dimitriadis K, Sorodoc V, Vlachakis PK, Karanikola AE, Theofilis P, Koutsopoulos G, Drogkaris S, Andrikou I, Valatsou A, Lazaros G, Sorodoc L, Tsioufis K. Coronary artery thromboembolism as a cause of myocardial

infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). Hellenic J Cardiol. 2024;79:70-83. https://doi.org/10.1016/j.hjc.2024.05.001

78. Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. Int J Cardiol. 2019;290:1-6. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.037

79. Yaker ZS, Lincoff AM, Cho L, Ellis SG, Ziada KM, Zieminski JJ, Gulati R, Gersh BJ, Holmes D Jr, Raphael CE. Coronary spasm and vasomotor dysfunction as a cause of MINOCA. EuroIntervention. 2024;20(2):e123-e134. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00448

80. Pirozzolo G, Seitz A, Athanasiadis A, Bekeredjian R, Sechtem U, Ong P. Microvascular spasm in non-ST-segment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA). Clin Res Cardiol. 2020;109(2):246-254. https://doi.org/10.1007/s00392-019-01507-w

81. Енисеева Е.С., Протасов К.В. Спонтанная диссекция коронарных артерий: диагностика и современные подходы к лечению. Сибирское медицинское обозрение. 2023;143(5):12-22. https://doi.org/10.20333/25000136-2023-5-12-22

82. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(19):e523-e557. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564

83. Nam P, Choi BG, Choi SY, Byun JK, Mashaly A, Park Y, Jang WY, Kim W, Choi JY, Park EJ, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Rha SW. The impact of myocardial bridge on coronary artery spasm and long-term clinical outcomes in patients without significant atherosclerotic stenosis. Atherosclerosis. 2018;270:8-12. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.026

84. Matta A, Nader V, Canitrot R, Delmas C, Bouisset F, Lhermusier T, Blanco S, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrie D, Galinier M, Roncalli J. Myocardial bridging is significantly associated to myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(6):501-507. https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac047

85. Montone RA, Gurgoglione FL, Del Buono MG, Rinaldi R, Meucci MC, Iannaccone G, La Vecchia G, Camilli M, D'Amario D, Leone AM, Vergallo R, Aurigemma C, Buffon A, Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Crea F, Niccoli G. Interplay Between Myocardial Bridging and Coronary Spasm in Patients With Myocardial Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries: Pathogenic and Prognostic Implications. J Am Heart Assoc. 2021;10(14):e020535. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020535

86. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc. Res. 2020;116(14):2177-2184. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230

87. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020;383:120–128. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432

88. Lee WJ, Cheng H, Whitney BM, Nance RM, Britton SR, Jordahl K, Lindstrom S, Ruderman SA, Kitahata MM, Saag MS, Willig AL, Burkholder G, Eron JJ, Kovacic JC, Björkegren JLM, Mathews WC, Cachay E, Feinstein MJ, Budoff M, Hunt PW, Moore RD, Keruly J, McCaul ME, Chander G, Webel A, Mayer KH, Delaney JA, Crane PK, Martinez C, Crane HM, Hao K, Peter I. Polygenic risk scores point toward potential genetic mechanisms of type 2 myocardial infarction in people with HIV. Int J Cardiol. 2023;383:15-23. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.058

89. Ghasemzadeh N, Kim N, Amlani S, Madan M, Shavadia JS, Chong AY, Bagherli A, Bagai A, Saw J, Singh J, Dehghani P. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. Heart Fail Clin. 2023;19(2):197-204. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.007

REFERENCES

1. Savenko S.A., Polonetsky L.Z., Denisevich T.L. Evolution of pathogenetic treatment of myocardial infarction. Cardiology in Belarus. 2018;10(4):545-560.

2. Malach M, Imperato PJ. Acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: then and now (1950-2005). Prev Cardiol. 2006;9(4):228-34. https://doi.org/ 10.1111/j.1520-037x.2006.05230.x

3. Shakhnovich R.M., Ruda M.Ya. Evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov's works. Therapeutic archive. 2019; 91 (6): 25–33. DOI: 10 .26442/00403660.2019.06.000291

4. Chuchalin AG, Bobkov EV. On the 95th anniversary of the first description of right ventricular myocardial infarction. Pulmonology. 2022;32(S2):30-34. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2S-30-34

5. Gonzalez-Gonzalez FJ, Ziccardi MR, McCauley MD. Virchow's Triad and the Role of Thrombosis in COVID-Related Stroke. Front Physiol. 2021;12:769254. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.769254

6. Vabret N., Samstein R., Fernandez N., Merad M. Sinai Immunology Review Project; Trainees; Faculty. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. Nat. Rev. Immunol. 2020;20:338. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0319-0

7. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M., Noguera-Morel L., Hernández-Martín A., Andina D., Wiesner T., Rodríguez-Peralto J.L., Requena L., Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven pediatric cases. Br. J. Dermatol. 2020;183:729-737. https://doi.org/10.1111/bjd.19327

8. Chirsky V.S., Yuzvinkevich A.K., Andreeva E.A. Pathological anatomy: traditions and modernity (on the 160th anniversary of the Department of Pathological Anatomy of the Military Medical Academy). Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019;38(2):41-46.

9. Barnett R. Acute myocardial infarction. Lancet. 2019;393 (10191):2580. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31419-9

10. Aronov DM. History of the development of cardiac rehabilitation in Russia. Cardiology. 2018;58(S11):14-21. https://doi.org/10.18087/cardio.2604

11. Bril' AD, Boyarintsev VV, Ardashev VN Myocardial infarction. On the history of the doctrine. Treatment and prevention. 2024;14(1):34-39.

12. Arbolishvili GN, Lysenko MA, Tsarenko SV Cardiac resuscitation. History, evolution, modernity, new challenges. Moscow medicine. 2020;37(3):54-66.

13. Gordeev IG, Benevskaya MA, Ilyina EE Scientific school of academician P.E. Lukomsky. Methodology and technology of continuous professional education. 2024;18(2):90-106. https://doi.org/10.24075/MTCPE.2024.16.;

14. Sabatine MS, Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group: JACC Focus Seminar 2/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(22):2822-2845. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.060

15. Wininger KL. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: History, Current Techniques, And Future Directions. Radiol Technol. 2022;94(1):35-45.

16. Ozaki Y, Hara H, Onuma Y, Katagiri Y, Amano T, Kobayashi Y, Muramatsu T, Ishii H, Kozuma K, Tanaka N, Matsuo H, Uemura S, Kadota K, Hikichi Y, Tsujita K, Ako J, Nakagawa Y, Morino Y, Hamanaka I, Shiode N, Shite J, Honye J, Matsubara T, Kawai K, Igarashi Y, Okamura A, Ogawa T, Shibata Y, Tsuji. T, Yajima J, Iwabuchi K, Komatsu N, Sugano T, Yamaki M, Yamada

S, Hirase H, Miyashita Y, Yoshimachi F, Kobayashi M, Aoki J, Oda H, Katahira Y, Ueda K, Nishino M, Nakao K, Michishita I, Ueno T, Inohara T, Kohsaka S, Ismail TF, Serruys PW, Nakamura M, Yokoi H, Ikari Y; Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) of the Japanese Cardiovascular Interventional Therapeutics (CVIT). CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) update 2022. Cardiovasc Interv Ther. 2022;37(1):1-34. https://doi.org/10.1007/s12928-021-00829-9

17. Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. J Pers Med. 2018;8(4):33. https://doi.org/10.3390/jpm8040033

18. Mitsis A, Gragnano F. Myocardial Infarction with and without ST-segment Elevation: a Contemporary Reappraisal of Similarities and Differences. Curr Cardiol Rev. 2021;17(4):e230421189013. https://doi.org/10.2174/1573403X16999201210195702

19. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Cardiovascular Society, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Russian cardiological journal. 2020;25(11):4103. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103

20. Avdikos G, Michas G, Smith SW. From Q/Non-Q Myocardial Infarction to STEMI/NSTEMI: Why It's Time to Consider Another Simplified Dichotomy; a Narrative Literature Review. Arch Acad Emerg Med. 2022;10(1):e78. https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1783

21. Hoang Ch.H., Lazarev P.V., Mayskov V.V., Merai I.A., Kobalava Zh.D. Myocardial infarction without coronary artery obstruction: modern approaches to diagnosis and treatment. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2019;15(6):881-891. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891

22. Global Burden of Disease Collaborators 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;396:1204-1242. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9

23. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Omeludike EK, Alakwe-Ojimba CE, Obidigbo B, Akpovona OL, Oros Sucari YP, Saggi SK, Dang K, Chinedu CP. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. Medicine (Baltimore). 2023;102(43):e35687. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000035687

24. Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo Ø, Nepstad I, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. Front Med (Lausanne). 2018;5:147. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147

25. Alkarithi G, Duval C, Shi Y, Macrae FL, Ariëns RAS. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(9):2370-2383. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315754

26. GK Mallory, PO White, J Salcedo-Salgar. The speed of healing of myocardial infarction: a study of the pathologic anatomy in 72 patients. Am Heart J. 1939;18:647-671.

27. Entman ML, Smith CW. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 1994;28(9):1301-11. https://doi.org/10.1093/cvr/28.9.1301

28. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1998;31(6):1217-25. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00093-x

29. Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. 2023;24(18):14179. https://doi.org/10.3390/ijms241814179

30. Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Maiuolo J, Nucera S, Maretta A, Paone S, Mollace R, Ruga S, Zito MC, Macrì R, Oppedisano F, Palma E, Salvemini D, Muscoli C, Mollace V. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3294. https://doi.org/10.3390/ijms20133294

31. Alieva AM, Baykova IE, Reznik EV, Teplova NV, Valiev RK, Gyzyeva MH, Sultangalieva AB, Kotikova IA, Novikova NA, Korvyakov SA, Nikitin IG. LOX-1 as a biological marker and therapeutic target in cardiovascular pathology (literature review). Consilium Medicum. 2024;26(10):666-673. https://doi.org/10.26442/20751753.2024.10.202945

32. Gherasie FA, Popescu MR, Bartos D. Acute Coronary Syndrome: Disparities of Pathophysiology and Mortality with and without Peripheral Artery Disease. J Pers Med. 2023;13(6):944. https://doi.org/10.3390/jpm13060944

33. Jin M, Fang J, Wang JJ, Shao X, Xu SW, Liu PQ, Ye WC, Liu ZP. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathways in atherosclerosis: from mechanisms to targeted therapeutics. Acta Pharmacol Sin. 2023;44(12):2358-2375. https://doi.org/10.1038/s41401-023-01123-5

34. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:15937. https://doi.org/10.3390/ijms232415937

35. Marchini T., Miter L.S., Wolf D. Inflammatory Cell Recruitment in Cardiovascular Disease. Front. Cell Dev. Biol. 2021;9:207. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.635527

36. Buckler A.J., Gotto A.M., Rajeev A., Nicolaou A., Sakamoto A., Pierre S.S., Phillips M., Virmani R., Villines T.C. Atherosclerosis Risk Classification with Computed Tomography Angiography: A Radiologic-Pathologic Validation Study. Atherosclerosis. 2023;366:42-48. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.013

37. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J.R., Alloza I., Vandenbroeck K., Benito-Vicente A., Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:3346. https://doi.org/10.3390/ijms23063346

38. Ząbczyk M, Ariëns RAS, Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical practice. Cardiovascular Res. 2023;119(1):94-111. https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017

39. Morrison AM, Sullivan AE, Aday AW. Atherosclerotic Disease: Pathogenesis and Approaches to Management. Med Clin North Am. 2023;107(5):793-805. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.04.004

40. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. Int J Mol Sci. 2023;24(9):7910. https://doi.org/10.3390/ijms24097910

41. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(21):12906. https://doi.org/10.3390/ijms232112906

42. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, Netti L, Montefusco G, Chimenti C, Lavalle C, Maestrini V, Mancone M, Chilian WM, Fedele F. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8118. https://doi.org/10.3390/ijms21218118

43. Liu J, Liu F, Liang T, Zhou Y, Su X, Li X, Zeng J, Qu P, Wang Y, Chen F, Lei Q, Li G, Cheng P. The roles of Th cells in myocardial infarction. Cell Death Disc. 2024;10(1):287. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02064-6

44. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis. 2018;276:98-108. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014

45. Oprescu N, Micheu MM, Scafa-Udriste A, Popa-Fotea NM, Dorobantu M. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disease. Ann Med. 2021;53(1):1041-1047. https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1916070

46. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):131. https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7

47. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N

Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914

48. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. Adv Drug Deliv Rev. 2020;159:4-33. https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019

49. Clare J, Ganly J, Bursill CA, Sumer H, Kingshott P, de Haan JB. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. Biomolecules. 2022;12(3):430. https://doi.org/10.3390/biom12030430

50. Mahtta D, Sudhakar D, Koneru S, Silva GV, Alam M, Virani SS, Jneid H. Targeting Inflammation After Myocardial Infarction. Curr Cardiol Rep. 2020 Aug 8;22(10):110. https://doi.org/10.1007/s11886-020-01358-2

51. Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, Penna C, Pagliaro P, Ibanez B, Drakos SG, Dangas G, Kapur NK. Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction: JACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2024;83(22):2196-2213. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.056

52. Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, Gsell W, Pusovnik M, Van den Eynde J, Oosterlinck W. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. Trends Cardiovasc Med. 2023;33(6):357-366. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.005

53. Lavalle C., Mariani M.V., Piro A., Straito M., Severino P., Della Rocca D.G., Forleo G.B., Romero J., Di Biase L., Fedele F. Electrocardiographic features, mapping and ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. J. Interv. Card. Electrophysiol. 2020;57:207–218. https://doi.org/10.1007/s10840-019-00617-9

54. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(13):1352-1371. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042

55. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) J. Am. Coll. Cardiol. 2018;72:2231–2264. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038

56. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns RM, Berry C, Riksen NP, Escaned J, van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2020;116(4):787-805. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301

57. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J Clin Med. 2020;9(9):2880. https://doi.org/10.3390/jcm9092880

58. Mariani M.V., Magnocavallo M., Straito M., Piro A., Severino P., Iannucci G., Chimenti C., Mancone M., Rocca D.G.D., Forleo G.B., et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. J. Thromb. Thrombolysis. 2021;51(2):419-429. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02304-3

59. Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention-Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. J Clin Med. 2023;12(17):5592. https://doi.org/10.3390/jcm12175592

60. Liu T, Wang C, Wang L, Shi X, Li X, Chen J, Xuan H, Li D, Xu T. Development and Validation of a Clinical and Laboratory-Based Nomogram for Predicting Coronary Microvascular Obstruction in NSTEMI Patients After Primary PCI. Ther Clin Risk Manag. 2022;18:155-169. https://doi.org/10.2147/TCRM.S353199

61. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. J Clin Med. 2022;11(8):2233. https://doi.org/10.3390/jcm11082233

62. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R., Canty J., Cenko E., De Luca G., Duncker D.J., Eringa E.C., Koller A., Tousoulis D., et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. Cardiovasc. Res. 2020;116:741–755. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa003

63. Kloner R.A., King K.S., Harrington M.G. No-reflow phenomenon in the heart and brain. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2018;315:H550–H562. doi: 10.1152/ajpheart.00183.2018.;

64. Heusch G. Coronary microvascular obstruction: The new frontier in cardioprotection. Basic Res. Cardiol. 2019;114:45. https://doi.org/10.1007/s00395-019-0756-8

65. Friedrich MG. Understanding the Tides of Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(4):704-706. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.031

66. Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, Peón AN. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. Mediators Inflamm. 2020;2020:8405370. https://doi.org/10.1155/2020/8405370

67. Zhao Z, Sun W, Guo Z, Liu B, Yu H, Zhang J. Long Noncoding RNAs in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:8889123. https://doi.org/10.1155/2021/8889123

68. Li K, Ma L, Lu Z, Yan L, Chen W, Wang B, Xu H, Asemi Z. Apoptosis and heart failure: The role of non-coding RNAs and exosomal non-coding RNAs. Pathol Res Pract. 2023;248:154669. https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154669

69. Yu H., Kalogeris T., Korthuis R.J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. Free Radic. Biol. Med. 2019;135:182–197. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031

70. Kelm N.Q., Beare J.E., LeBlanc A.J. Evaluation of Coronary Flow Reserve After Myocardial Ischemia Reperfusion in Rats. J. Vis. Exp. 2019;148:10.3791/59406. https://doi.org/10.3791/59406

71. Fan M, Yang K, Wang X, Wang Y, Tu F, Ha T, Liu L, Williams DL, Li C. Endothelial cell HSPA12B and yes-associated protein cooperatively regulate angiogenesis following myocardial infarction. JCI Insight. 2020;5(18):e139640. https://doi.org/10.1172/jci.insight.139640

72. Carnevale R., Sciarretta S., Valenti V., Di Nonno F., Calvieri C., Nocella C., Frati G., Forte M., d'Amati G., Pignataro M.G., et al. Low-grade endotoxemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: Implication for myocardial infarction. Eur. Heart J. 2020;41:3156–3165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz893

73. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2071-2081. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043

74. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). J Intern Med. 2013;273(2):182-5. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x

75. Takahashi J, Onuma S, Hao K, Godo S, Shiroto T, Yasuda S. Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. J Cardiol. 2024;83(1):17-24. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2023.07.014

76. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, Nagai T, Nakao K, Fujino M, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Nishimura K, Miyamoto Y, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Ogawa H, Yasuda S. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. Circulation. 2015;132(4):241-50. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134

77. Ceasovschih A, Mantzouranis E, Dimitriadis K, Sorodoc V, Vlachakis PK, Karanikola AE, Theofilis P, Koutsopoulos G, Drogkaris S, Andrikou I, Valatsou A, Lazaros G, Sorodoc L, Tsioufis K. Coronary artery thromboembolism as a cause of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). Hellenic J Cardiol. 2024;79:70-83. https://doi.org/10.1016/j.hjc.2024.05.001

78. Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. Int J Cardiol. 2019;290:1-6. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.037

79. Yaker ZS, Lincoff AM, Cho L, Ellis SG, Ziada KM, Zieminski JJ, Gulati R, Gersh BJ, Holmes D Jr, Raphael CE. Coronary spasm and vasomotor dysfunction as a cause of

MINOCA. EuroIntervention. 2024;20(2):e123-e134. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00448

80. Pirozzolo G, Seitz A, Athanasiadis A, Bekeredjian R, Sechtem U, Ong P. Microvascular spasm in non-ST-segment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA). Clin Res Cardiol. 2020;109(2):246-254. https://doi.org/10.1007/s00392-019-01507-w

81. Eniseeva E.S., Protasov K.V. Spontaneous dissection of coronary arteries: diagnostics and modern approaches to treatment. Siberian Medical Review. 2023;143(5):12-22. https://doi.org/10.20333/25000136-2023-5-12-22

82. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(19):e523-e557. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564

83. Nam P, Choi BG, Choi SY, Byun JK, Mashaly A, Park Y, Jang WY, Kim W, Choi JY, Park EJ, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Rha SW. The impact of myocardial bridge on coronary artery spasm and long-term clinical outcomes in patients without significant atherosclerotic stenosis. Atherosclerosis. 2018;270:8-12. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.026

84. Matta A, Nader V, Canitrot R, Delmas C, Bouisset F, Lhermusier T, Blanco S, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrie D, Galinier M, Roncalli J. Myocardial bridging is significantly associated to myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(6):501-507. https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac047

85. Montone RA, Gurgoglione FL, Del Buono MG, Rinaldi R, Meucci MC, Iannaccone G, La Vecchia G, Camilli M, D'Amario D, Leone AM, Vergallo R, Aurigemma C, Buffon A, Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Crea F, Niccoli G. Interplay Between Myocardial Bridging and Coronary Spasm in Patients With Myocardial Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries: Pathogenic and Prognostic Implications. J Am Heart Assoc. 2021;10(14):e020535. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020535

86. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc. Res. 2020;116(14):2177-2184. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230

87. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020;383:120–128. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432

88. Lee WJ, Cheng H, Whitney BM, Nance RM, Britton SR, Jordahl K, Lindstrom S, Ruderman SA, Kitahata MM, Saag MS, Willig AL, Burkholder G, Eron JJ, Kovacic JC, Björkegren JLM, Mathews WC, Cachay E, Feinstein MJ, Budoff M, Hunt PW, Moore RD, Keruly J, McCaul ME, Chander G, Webel A, Mayer KH, Delaney JA, Crane PK, Martinez C, Crane HM, Hao K, Peter I. Polygenic risk scores point toward potential genetic mechanisms of type 2 myocardial infarction in people with HIV. Int J Cardiol. 2023;383:15-23. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.058

89. Ghasemzadeh N, Kim N, Amlani S, Madan M, Shavadia JS, Chong AY, Bagherli A, Bagai A, Saw J, Singh J, Dehghani P. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. Heart Fail Clin. 2023;19(2):197-204. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.007

Для цитирования: *Шимохина Н.Ю., Евсюков А.А., Шнайдер Н.А., Каскаева Д.С., Кудратов С.Х. Патофизиология инфаркта миокарда: исторические очерки и новые горизонты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 259-277. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-259-277*

To cite: *Shimokhina N.Yu., Evsyukov A.A., Schneider N.A., Kaskaeva D.S., Kudratov S.H. Pathophysiology of myocardial infarction: historical essays and new horizons. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 259-277. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-259-277*

journal_kpssz

nii-kpssz.com

Подписано в печать 26.10.2025. Дата выхода в свет: 29.12.2025. Формат 62 х 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 50 экз. Заказ № 21. 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

journal_kpssz

nii-kpssz.com

Дата выхода в свет: 28.02.2025

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