

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE



Том 24

№ 2. 2025

Издательский дом Сибирского государственного медицинского университета представляет серию книг «Наследие Томской медицины»



А.И. Венгеровский, О.Е. Ваизова, Т.М. Плотникова



В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося фармаколога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Сталинской (Государственной) премии Николая Васильевича Вершинина (1867–1951).

Для врачей, студентов, ученых, всех интересующихся историей медицины.

Книга посвящена памяти доктора медицинских наук, профессора Владимира Демьяновича Суходоло (1919–2000), участника обороны Ленинграда, инвалида Великой Отечественной войны, работавшего в Сибирском государственном медицинском университете (СибГМУ, Томском медицинском институте) в 1948–2000 гг. С уважением, восхищением и любовью профессора В.Д. Суходоло вспоминают ученики, коллеги, друзья, члены семьи, родные.

Для тех, кто интересуется историей медицины, Сибирского государственного медицинского университета, Томска.

ВОСПОМИНАНИЯ О ПРОФЕССОРЕ СУХОДОЛО



М.Р. Карпова, С.А. Некрылов

АКАДЕМИК СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ КАРПОВ

В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося микробиолога, вирусолога и эпидемиолога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР Сергея Петровича Карпова (1903–1976).

Для врачей, студентов, ученых, всех интересующихся историей медицины.



БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Том 24, № 2, 2025

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году
Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ
№ 77-7366 от 26.03.2001 г.

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук

Индексация:
Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
РИНЦ (Science Index)
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Редакция:
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.ssmu.ru>
E-mail: bulletin.tomsk@mail.ru

Оригинал-макет:
Издательство СибГМУ.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
Редакторы: Е.Е. Степанова, Ю.П. Готфрид
Перевод: Д.А. Гурьянова, Е.Д. Зайцева,
Е.Ю. Скворцова, М.Е. Чирикова
Электронная верстка, дизайн обложки: Л.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 27.06.2025 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times».
Печ. л. 24,5. Усл. печ. л. 24,0.
Тираж 500 экз. Заказ 413.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 30.06.2025.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

О.И. Уразова, член-корреспондент РАН (Томск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Л.М. Огородова, член-корреспондент РАН (Томск)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, профессор, д-р мед. наук (Томск)

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифирова, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Л.И. Афтанс, академик РАН (Новосибирск)
А.А. Баранов, академик РАН (Москва)
А.И. Венгеровский, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Е.Г. Григорьев, член-корреспондент РАН (Иркутск)
А.М. Дыгай, академик РАН (Томск)
М.В. Завьялова, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Л.В. Капилевич, профессор, д-р мед. наук (Томск)
С.И. Карась, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Р.С. Карпов, академик РАН (Томск)
В.И. Киселев, член-корреспондент РАН (Барнаул)
С.В. Логвинов, профессор, д-р мед. наук (Томск)
А.Д. Макацария, член-корреспондент РАН (Москва)
Л.С. Намазова-Баранова, академик РАН (Москва)
С.А. Некрылов, профессор, д-р ист. наук (Томск)
В.П. Пузырев, академик РАН (Томск)
В.И. Стародубов, академик РАН (Москва)
Е.А. Степовая, профессор, д-р мед. наук (Томск)
А.Т. Тепляков, профессор, д-р мед. наук (Томск)
В.А. Ткачук, академик РАН (Москва)
О.С. Федорова, профессор, д-р мед. наук (Томск)
И.А. Хлусов, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Е.Л. Чойнзонов, академик РАН (Томск)
А.Г. Чучалин, академик РАН (Москва)
А.В. Шабров, академик РАН (Санкт-Петербург)
В.А. Шкурупий, академик РАН (Новосибирск)
М.С. Юсубов, профессор, д-р хим. наук (Томск)
A. Antsaklis, профессор (Греция)
A.A. Avagimyan (Армения)
F. Chervenak, профессор (США)
C. Dadak, профессор (Австрия)
Y. Dekhtyar, профессор (Латвия)
M. Epple, профессор (Германия)
D. Gailani, профессор (США)
S.B.A. Hamid (Малайзия)
N. Mohammadifard, профессор (Иран)
P. Odermatt (Швейцария)
J. Odland (Норвегия)
M. Poyurovsky, профессор (Израиль)
M. Sheibani (Иран)
V. Zhdankin, профессор (США)

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна.
Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламирующие.

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued quarterly

Volume 24, No. 2, 2025

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Registered by the Ministry of Mass Media and Communications of the Russian Federation

Certificate of registration
No. 77-7366 of 26.03.2001

The journal "Bulletin of Siberian Medicine" is included in the list of peer-reviewed scientific journals and publications issued in the Russian Federation, which should publish main scientific results of doctoral and Candidate of Sciences theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed in:

Scopus

Web of Science (WoS (ESCI))

Science Index

RSCI

Ulrich's International Periodicals Directory

Cyberleninka

DOAS

Editorial Board Office:

107 Lenina Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation

Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.

<http://bulletin.ssmu.ru>

E-mail: bulletin.tomsk@mail.ru

Publisher: Siberian State Medical University.
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.

Editors: E.E. Stepanova, Yu.P. Gotfrid

Translators: D.A. Guryanova, E.D. Zaitseva,
E.Yu. Skvortsova, M.E. Chirikova

Electronic makeup, cover design: L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,
4 Koroleva Str., Tomsk, 634055 Russian Federation

Signed to print on 27.06.2025

Format 60 × 84/8. Offset print.

Coated paper. Times font.

P.s. 24,5. C.p.s. 24,0.

500 copies. Order No. 413.

The price – free.

Date of publication 30.06.2025.

Pass-through copyright.

Advertising providers are liable for the truthfulness of information in advertising materials.

EDITOR-IN-CHIEF

O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*

L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*

A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*

A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*

Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*

A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*

M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*

L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*

S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*

R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*

V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*

S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*

À.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*

L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*

S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*

V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*

V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*

Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*

A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*

V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*

O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*

I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*

Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*

A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*

A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St.-Petersburg)*

V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*

M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*

A. Antsaklis, *Professor (Greece)*

A.A. Avagimyan, *(Armenia)*

F. Chervenak, *Professor (USA)*

C. Dadak, *Professor (Austria)*

Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*

M. Epple, *Professor (Germany)*

D. Gailani, *Professor (USA)*

S.B.A. Hamid, *(Malaysia)*

N. Mohammadifard, *Professor (Iran)*

P. Odermatt, *(Switzerland)*

J. Odland, *(Norway)*

M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*

M. Sheibani, *(Iran)*

V. Zhdankin, *Professor (USA)*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю.,
Процак Е.С., Борщев В.Ю., Борщева О.В.,
Галагудза М.М.

Влияние пробиотических штаммов, L-аргинина и карведилола на размер инфаркта миокарда у крыс в условиях системного воспаления

Гракова Е.В., Копьева К.В., Мальцева А.Н., Дашиева А.,
Завадовский К.В., Гусакова А.М., Сваровская А.В.,
Ворожцова И.Н., Анцифирова Е.Л., Шадрина Ю.Л.

Наличие коронарного кальция ассоциировано с изменением инструментальных и гуморальных маркеров симпатической активности у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом

Завьялова М.В., Завьялов А.В., Письменный Д.С., Пикалова Л.В.,
Жуйкова Л.Д., Падеров Ю.М., Грищенко М.Ю.,
Вторушин С.В., Литвяков Н.В., Перельмутер В.М.

Анализ структуры летальных исходов от спорадических метахронных первично-множественных злокачественных новообразований в стационаре общего профиля

Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В.,
Панина М.И., Ким А.Э., Чахалян А.Г., Турищева О.О.

ДНК-содержащие экстраклеточные структуры опухолевых клеток подавляют формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек *in vitro*

Карасева А.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В.,
Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стакнёва Е.М.,
Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И.
Ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома разной степени тяжести

Кобалава Ж.Д., Контарева Н.И., Толкачева В.В.,
Карапетян Л.В.
Прогностическое значение острого повреждения почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Лобачева О.А., Тигунцев В.В.,
Меднова И.А., Корнетов А.Н.

Связь гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с когнитивными нарушениями у больных шизофренией

Крылова С.Г., Киселева Е.А., Кулагина Д.А., Еремина В.В.,
Шерстбоев Е.Ю., Лигачева А.А., Рыбалкина О.Ю.,
Зуева Е.П., Сысолятин С.В., Жданов В.В.

Противовоспалительный эффект и возможный механизм действия анальгетика этовюрицина из класса гексаазаизовюрцитанов

Матусевич Е.М., Юрьев С.Ю., Франкевич В.Е.,
Франкевич Н.А., Попова И.С., Кущенко А.А., Васильева А.Г.,
Мелых Д.Р., Зимина Н.Д.

Особенности течения беременности, осложненной гестационным диабетом и перенесенной новой коронавирусной инфекцией

Прокурина М.В., Киселёва Н.Г., Салмин В.В., Таранушенко Т.Е.
Изменение уровня аутофлуоресценции кожи детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от гликемических показателей

ORIGINAL ARTICLES

Borshchev Yu.Yu., Minasyan S.M., Burovenko I.Yu.,
Protsak E.S., Borshchev V.Yu., Borshcheva O.V.,
Galagudza M.M.

Effect of probiotic strains, L-arginine and carvedilol on myocardial infarction size in systemic inflammation in rats

5

Grakova E.V., Kopeva K.V., Maltseva A.N., Dasheeva A.,
Zavadovsky K.V., Gusakova A.M., Svarovskaya A.V.,
Vorozhtsova I.N., Antsifirova E.L., Shadrina Yu.L.

Coronary calcium associated with changes in instrumental and humoral markers of sympathetic activity in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis

14

Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Pismenny D.S., Pikalova L.V.,
Zhuykova L.D., Paderov Yu.M., Grishchenko M.Yu.,
Vtorushin S.V., Litvyakov N.V., Perelmutter V.M.

Analysis of the structure of deaths from sporadic metachronous primary multiple malignant neoplasms in a general hospital

28

Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V.,
Panina M.I., Kim A.E., Chakhalian A.G., Turishcheva O.O.

DNA-containing extracellular structures of tumor cells inhibit the formation of neutrophil extracellular traps *in vitro*

36

Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Garbuzova E.V.,
Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M.,
Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Logvinenko I.I., Ragino Yu.I.

Association of metabolic and inflammatory molecule levels and post-covid syndrome of varying severity

44

Kobalava Zh.D., Kontareva N.I., Tolkacheva V.V.,
Karapetyan L.V.

Prognostic value of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensation of chronic heart failure

52

Kornetova E.G., Galkin S.A., Lobacheva O.A., Tiguntsev V.V.,
Mednova I.A., Kornetov A.N.

The relationship of hormones of the hypothalamic – pituitary – thyroid axis with cognitive impairment in patients with schizophrenia

59

Krylova S.G., Kiseleva E.A., Kulagina D.A., Eremina V.V., Sherstoboev E.Yu., Ligacheva A.A., Rybalkina O.Yu.,
Zueva E.P., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V.

Anti-inflammatory effect and a possible mechanism of action of ethowurtzine from the class of hexaazaizowurtzitane derivatives

66

Matusевич Е.М., Юрьев С.Ю., Frankevich V.E.,
Frankevich N.A., Popova I.S., Kutsenko A.A., Vasilyeva A.G.,
Melikh D.R., Zimina N.D.

Features of the course of pregnancy complicated by gestational diabetes and a novel coronavirus infection

74

Proskurina M.V., Kiseleva N.G., Salmin V.V., Taranushenko T.E.
Glycemic-dependent changes of skin autofluorescence level in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

83

<p><i>Сидехменова А.В., Анищенко А.М., Алиев О.И., Уляхина О.А., Полещук О.И., Плотников М.Б.</i></p> <p>Реакция параметров системной гемодинамики на изменение вязкости крови у спонтанно гипертензивных крыс</p> <p><i>Тигунцев В.В., Меднова И.А., Пожидаев И.В., Михалицкая Е.В., Петкун Д.А., Вялова Н.М., Падерина Д.З., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.</i></p> <p>Полиморфный вариант <i>NQO1 rs1800566</i> и антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения у пациентов с шизофренией</p> <p><i>Тимофеева Т.М., Сафарова А.Ф., Павликов Г.С., Владельчикова Д.Н., Кобалава Ж.Д.</i></p> <p>Предикторы положительной пробы пятиступенчатого протокола стресс-эхокардиографии у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом</p> <p><i>Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каиштanova Е.В., Рагино Ю.И.</i></p> <p>Ассоциации адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении</p>	<p>91</p> <p>98</p> <p>106</p> <p>116</p>	<p><i>Sidekhmenova A.V., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Ulyakhina O.A., Poleschuk O.I., Plotnikov M.B.</i></p> <p>Response of systemic hemodynamic parameters to changes in blood viscosity in spontaneously hypertensive rats</p> <p><i>Tigunsev V.V., Mednova I.A., Pozhidaev I.V., Mikhailitskaya E.V., Petkun D.A., Vyalova N.M., Paderina D.Z., Kornetova E.G., Ivanova S.A.</i></p> <p>Polymorphic variant of <i>NQO1 rs1800566</i> and antipsychotic-induced metabolic disorders in patients with schizophrenia</p> <p><i>Timofeeva T.M., Safarova A.F., Pavlikov G.S., Vladelshchikova D.N., Kobalava Zh.D.</i></p> <p>Predictors of positive steps in the five-step stress echocardiography protocol in patients with postinfarction cardiosclerosis</p> <p><i>Tuzovskaya O.V., Polonskaya Y.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I.</i></p> <p>Associations of visceral adipose tissue adipokines with metabolic disorders in abdominal obesity</p>
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		
<p><i>Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В.</i></p> <p>Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 2)</p> <p><i>Давлетова К.И., Черноловская Е.Л.</i></p> <p>Гиперлипидемия и атеросклероз: экспериментальные модели</p> <p><i>Исаев П.Ю., Уразова О.И., Климов В.В., Мусина М.И., Загрешенко Д.С., Денисов А.А., Кухарев Я.В., Шкатова А.Н., Климов А.В.</i></p> <p>Пищевая сенсибилизация в аспекте атопической коморбидности</p> <p><i>Лебедева Н.Б., Егле А.П., Сахарчук А.Ю., Аргунова Ю.А., Барбараши О.Л.</i></p> <p>Современные представления о механизмах гипоксически-гипероксических тренировок и возможности их применения при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы)</p> <p><i>Лямина С.В., Маев И.В., Иванова Т.И., Кожевникова Е.О., Калиш С.В.</i></p> <p>Тренды прецизионной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника: потенциал протеомных и метаболомных биомаркеров</p> <p><i>Шрамко В.С., Каиштanova Е.В., Стакнёва Е.М., Полонская Я.В., Рагино Ю.И.</i></p> <p>Вклад жирных кислот в развитие сердечно-сосудистых заболеваний</p>	<p>124</p> <p>141</p> <p>153</p> <p>162</p> <p>169</p> <p>179</p>	<p><i>Avagimyan A.A., Kaktursky L.V., Urazova O.I., Trofimenko A.I., Sukiasyan L.M., Kogan E.A., Demura T.A., Pogosova N.V.</i></p> <p>Atherosclerosis and inflammation – the path from pathogenesis to treatment: a state-of-the-art review (part 2)</p> <p><i>Davletova K.I., Chernolovskaya E.L.</i></p> <p>Hyperlipidemia and atherosclerosis: experimental models</p> <p><i>Isaev P.Yu., Urazova O.I., Klimov V.V., Musina M.I., Zagreshenko D.S., Denisov A.A., Kukharev Ya.V., Shkatova A.N., Klimov A.V.</i></p> <p>Sensitization to food allergies in the context of atopic comorbidity</p> <p><i>Lebedeva N.B., Egle A.P., Sacharchuk A.Yu., Argunova Yu.A., Barbarash O.L.</i></p> <p>Modern ideas about the mechanisms of intermittent hypoxia – hyperoxia training and the possibility of its use in cardiovascular diseases (literature review)</p> <p><i>Lyamina S.V., Maev I.V., Ivanova T.I., Kozhevnikova E.O., Kalish S.V.</i></p> <p>Trends in precision diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases: the potential of proteomic and metabolomic biomarkers</p> <p><i>Shramko V.S., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Ragino Yu. I.</i></p> <p>The individual contribution of fatty acids to the development of cardiovascular diseases</p>
ЮБИЛЕИ		
<p>Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В., Падеров Ю.М., Перельмутер В.М.</p> <p>К 135-летию со дня основания кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета</p>	<p>190</p>	<p><i>Zavyalova M.V., Krakhmal N.V., Vtorushin S.V., Paderov Yu.M., Perelmutter V.M.</i></p> <p>To the 135th anniversary of the founding of the Pathology Department of the Siberian State Medical University</p>
REVIEWS AND LECTURES		
<p><i>Avagimyan A.A., Kaktursky L.V., Urazova O.I., Trofimenko A.I., Sukiasyan L.M., Kogan E.A., Demura T.A., Pogosova N.V.</i></p> <p>Atherosclerosis and inflammation – the path from pathogenesis to treatment: a state-of-the-art review (part 2)</p> <p><i>Davletova K.I., Chernolovskaya E.L.</i></p> <p>Hyperlipidemia and atherosclerosis: experimental models</p> <p><i>Isaev P.Yu., Urazova O.I., Klimov V.V., Musina M.I., Zagreshenko D.S., Denisov A.A., Kukharev Ya.V., Shkatova A.N., Klimov A.V.</i></p> <p>Sensitization to food allergies in the context of atopic comorbidity</p> <p><i>Lebedeva N.B., Egle A.P., Sacharchuk A.Yu., Argunova Yu.A., Barbarash O.L.</i></p> <p>Modern ideas about the mechanisms of intermittent hypoxia – hyperoxia training and the possibility of its use in cardiovascular diseases (literature review)</p> <p><i>Lyamina S.V., Maev I.V., Ivanova T.I., Kozhevnikova E.O., Kalish S.V.</i></p> <p>Trends in precision diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases: the potential of proteomic and metabolomic biomarkers</p> <p><i>Shramko V.S., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Ragino Yu. I.</i></p> <p>The individual contribution of fatty acids to the development of cardiovascular diseases</p>		
JUBILEE		

УДК 616.127-005.8:616-002:615.22]-092
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-5-13>

Влияние пробиотических штаммов, L-аргинина и карведилола на размер инфаркта миокарда у крыс в условиях системного воспаления

**Борщев Ю.Ю.^{1,2}, Минасян С.М.^{1,3}, Буровенко И.Ю.¹, Процак Е.С.¹, Борщев В.Ю.³,
Борщева О.В.¹, Галагудза М.М.^{1,3,4}**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ)
им. акад. И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

⁴ Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ИАП РАН)
Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, Рижский пр., 26

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение выраженности кардиопротективного эффекта смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) у крыс с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) в сравнении с применением α - и β -адреноблокатора карведилола и предшественника оксида азота (NO) L-аргинина.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Вистар на модели ССВО, включающей ожирение и химически индуцированный колит. Животным соответствующих групп внутрижелудочно вводили пробиотические штаммы (ПРК), L-аргинин (АРГ) и α - и β -адреноблокатор карведилол (АДБ). Ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда воспроизводили на модели перфузии изолированного сердца. Размер зоны некроза (РЗН) определяли гистохимически. Концентрацию цитокинов в плазме крови оценивали иммуноферментным методом.

Результаты. Размер зоны некроза миокарда в группе с моделированием ССВО был значимо выше, чем в контрольной группе (45 (38;48)% и 30 (26;31)%, $p < 0,05$). В группах ПРК и АРГ РЗН составил 32 (28;35)% и 35 (26;36)%, что значимо меньше по сравнению с группой ССВО ($p < 0,05$). В группе АДБ РЗН составил 40 (31;48)%, не отличаясь от значения в группе ССВО ($p > 0,05$). Гемодинамические показатели изолированного сердца не отличались между группами. В группе ССВО концентрация провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста- β в плазме крови была значимо выше, чем в контроле. При этом в группах ПРК и АРГ отмечено значимое уменьшение уровней некоторых цитокинов, подтверждающее наличие противовоспалительного эффекта.

Заключение. Введение ПРК у крыс на модели ССВО вызвало уменьшение РЗН. При этом блокада α - и β -адренорецепторов не сопровождалась уменьшением РЗН на данной модели. Аналогичным группе ПРК кардиопротективным и противовоспалительным действием обладала аминокислота L-аргинин, что может свидетельствовать об односторонности эффекта протестированных воздействий.

Ключевые слова: миокард, ишемия-реперфузия, кардиопротекция, синдром системного воспалительного ответа, цитокины, пробиотики, оксид азота

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № П323_9_V2 от 06.09.2023).

Для цитирования: Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Процак Е.С., Борщев В.Ю., Борщева О.В., Галагудза М.М. Влияние пробиотических штаммов, L-аргинина и карведилола на размер инфаркта миокарда у крыс в условиях системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-5-13>.

Effect of probiotic strains, L-arginine and carvedilol on myocardial infarction size in systemic inflammation in rats

**Borshchev Yu.Yu.^{1,2}, Minasyan S.M.^{1,3}, Burovenko I. Yu.¹, Protsak E.S.¹, Borshchev V.Yu.³,
Borshcheva O.V.¹, Galagudza M.M.^{1,3,4}**

¹ Almazov National Medical Research Center

² Akkuratova St., 197341 St. Petersburg, Russian Federation

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

68 Leningradskaya St., 197758 St. Petersburg, Pesochny, Russian Federation

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

6-8 L'va Tolstogo St., 197022 St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Institute of Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences

26 Rizhsky Ave., 190103 St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To determine the cardioprotective effect of a mixture of probiotic strains of *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) in rats with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in comparison with the use of α- and β-adrenoblocker carvedilol and L-arginine, the precursor of nitric oxide (NO).

Materials and methods. Experiments were conducted on male Wistar rats in a model of SIRS including obesity and chemically induced colitis. Probiotic strains (PRK), L-arginine (ARG), and the α- and β-adrenoblocker carvedilol (ADB) were intragastrically administered to animals of the corresponding groups. Myocardial ischemia-reperfusion injury was reproduced in an isolated heart perfusion model. The size of the necrosis zone (SNZ) was determined using histochemistry. The concentration of cytokines in blood plasma was measured using an immunoenzyme technique.

Results. Myocardial SNZ in the group with SIRS modeling was significantly higher than in the control group (45 (38; 48)% and 30 (26; 31)%, $p < 0.05$). In the PRK and ARG groups, the SNZ was 32 (28; 35)% and 35 (26; 36)%, respectively, which was significantly lower compared to the SIRS group ($p < 0.05$). In the ADB group, the SNZ was 40 (31; 48)%, similar to the value in the SIRS group ($p > 0.05$). Hemodynamic parameters in isolated heart did not differ between the groups. The concentration of proinflammatory cytokines and transforming growth factor-β in plasma was significantly higher in the SIRS group than in the control. At the same time, in the PRK and ARG groups there was a significant decrease in the levels of some cytokines, confirming the presence of anti-inflammatory effect.

Conclusion. Administration of PRK in rats with the model of SIRS caused a decrease in SNZ. At the same time, blockade of α- and β-adrenoreceptors was not accompanied by a decrease in SNZ in this model. The amino acid L-arginine had similar to the PRK group cardioprotective and anti-inflammatory effect, which may indicate the similarity of the tested effects.

Keywords: myocardium, ischemia-reperfusion, cardioprotection, systemic inflammatory response syndrome, cytokines, probiotics, nitric oxide

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was funded by the grant of the Russian Science Foundation (Project No. 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee of Almazov National Medical Research Center of the Russian Ministry of Healthcare (Protocol No. PZ23_9_V2 of 06.09.2023).

For citation: Borshchev Yu.Yu., Minasyan S.M., Burovenco I.Yu., Protsak E.S., Borshchev V.Yu., Borshcheva O.V., Galagudza M.M. Effect of probiotic strains, L-arginine and carvedilol on myocardial infarction size in systemic inflammation in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-5-13>.

ВВЕДЕНИЕ

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне метаболического синдрома (МС) и его отдельных компонентов подтверждается масштабными клиническими наблюдениями. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. каждый 8-й человек в мире страдал ожирением, а в возрасте старше 18 лет избыточную массу тела имели 2,5 млрд человек. Распространенность МС в зависимости от социально-экономического положения в стране и регионе в общей популяции варьирует от 14 до 24%, при этом в США этот показатель достигает максимальных значений.

Согласно данным 2022 г., с 2000 г. количество детей младше 5 лет с избыточной массой тела в Африке увеличилось на 23%, тогда как в странах Азии почти половина детей того же возраста имеет избыточную массу тела или ожирение [1]. Эти данные красноречиво свидетельствуют о том, что экспериментальные исследования в области кардиопротекции, т.е. разработки способов защиты миокарда от ишемико-реперфузионного повреждения (ИРП), должны проводиться на клинически релевантных моделях, включающих фоновую патологию в виде висцерального ожирения, сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии [2].

Учитывая, что объединяющим различные компоненты МС патогенетическим фактором является системное воспаление, нами была разработана и валидирована экспериментальная модель синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у крыс, которая включает формирование ожирения, вызванного высокожировой диетой, химически индуцированный колит и назначение комплекса antimикробных препаратов [3, 4]. С использованием данной модели ССВО в экспериментах на изолированном, перфузируемом сердце и на модели коронароокклю-

зионного инфаркта миокарда были подтверждены данные литературы о том, что системное воспаление сопровождается значимыми изменениями качественного состава кишечной микробиоты и снижением устойчивости миокарда к ИРП [5, 6].

Наиболее важным механизмом, способствующим увеличению размера инфаркта при ССВО, является воздействие на сердце провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Указанные цитокины негативно влияют на состояние микроциркуляторного русла сердца, увеличивая проницаемость микрососудов и индуцируя экспрессию адгезионных молекул на эндотелии, усиливают проявления оксидативного повреждения миокарда, запускают апоптоз сердечных миоцитов [7]. В связи с этим актуальной задачей является поиск новых безопасных и эффективных способов воздействия на механизмы системного воспаления с целью уменьшения его негативных влияний на различные процессы, включая ИРП миокарда.

Одним из таких способов является модуляция состава кишечной микробиоты с помощью различных вмешательств – использования антибиотиков, пробиотиков и трансплантации кишечной микрофлоры. В последние годы в ряде работ отмечено, что изменение состава кишечной микробиоты сопровождается повышением устойчивости миокарда к ИРП как у здоровых животных, так и при наличии сопутствующей патологии [8, 9]. В исследованиях нашего коллектива было показано, что введение крысам с ССВО смеси пробиотических штаммов лактобактерий и бифидобактерий приводит к снижению концентрации провоспалительных цитокинов в крови, а также сопровождается уменьшением размера инфаркта на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца [10].

Большой интерес представляют возможные механизмы противовоспалительного и кардиопротек-

тективного эффектов кишечной микробиоты, изучение которых в настоящее время находится на начальном этапе. Некоторые данные позволяют высказать предположение о том, что оптимизация состава кишечной микрофлоры приводит к уменьшению параселлюлярной проницаемости кишечного эпителия и снижению эффекта бактериальной транслокации, что, в свою очередь, уменьшает стимуляцию врожденного и адаптивного иммунитета. Не исключается и прямое воздействие метаболитов, вырабатываемых определенными представителями кишечного микробиоценоза, на кардиомиоциты с активацией внутриклеточных сигнальных путей кардиопroteкции [5].

Большое значение в регуляции воспалительного ответа имеет моноксид азота (NO), в физиологических концентрациях обладающий противовоспалительным действием, но демонстрирующий ярко выраженные провоспалительные свойства при локальном усилении его продукции индуцируемыми изоформами NO-синтазы [11]. Важно отметить, что общее усиление продукции NO при введении его фармакологических донаторов и предшественника L-аргинина обладает кардиопротективным эффектом у здоровых животных [12], хотя блокада синтеза эндогенного NO с помощью метилового эфира L^ω-нитро-N-аргинина не устраняет эффект ишемического прекондиционирования миокарда [13]. Не менее существенным в контексте системного воспаления и кардиопroteкции является влияние симпатической нервной системы, длительная активация которой в целом обладает провоспалительным эффектом и рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов прогрессирования хронической сердечной недостаточности [14].

Опираясь на эти данные, было сформулировано предположение, что использование аденоблокаторов и субстанций, способствующих усилению продукции NO, может обладать кардиопротективным эффектом в условиях ССВО и односторонним эффектом с применением ПРК. Целью настоящей работы стало определение выраженности кардиопротективного эффекта смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) у крыс с ССВО в сравнении с применением α- и β-адреноблокатора карведилола и предшественника NO L-аргинина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Вистар улучшенного конвенционального статуса массой 322 ± 25 г в соответствии с Директивой Европейского совета по соблюдению этических

принципов в работе с лабораторными животными. Протокол-заявка на использование животных был рассмотрен и утвержден комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № П323_9_V2 от 06.09.2023). Моделирование ССВО подробно описано ранее [3].

Животные случайным образом распределялись в одну из пяти групп ($n = 9$ в каждой группе): 1) контроль (КТР) – крысы получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*; 2) синдром системного воспалительного ответа (ССВО) – животным с первичным висцеральным ожирением, индуцированным диетой с повышенным содержанием жиров и углеводов, под комбинированным наркозом (золетил 20 мг/кг внутримышечно, изофлуран 1,5%), однократно ректально вводили 1 мл смеси 3%-го раствора уксусной кислоты и 3%-го этанола для индукции острого колита. Начиная с этого дня, этим же животным внутрижелудочно вводили смесь антибиотических препаратов (АМП) (амоксициллин, метронидазол и кларитромицин) в 1 мл физиологического раствора (ФР) в суточной дозе по 15 мг каждого АМП на крысу в течение 3 сут и 1 мл ФР в течение 5 сут; 3) ПРК – крысам, прошедшим процедуры, описанные для предыдущей группы, дополнительно внутрижелудочно вводили 1 мл раствора смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в дозе 10^8 КОЕ на одно животное в течение последних 8 сут эксперимента; 4) АРГ – в последние 8 сут эксперимента вместо смеси пробиотиков внутрижелудочно вводили 50 мг L-аргинина в 1 мл ФР на одно животное; 5) АДБ – в последние 8 сут эксперимента животным перорально в 1 мл ФР вводили по 2 мг блокатора α- и β-адренорецепторов карведилола. Дозировки и режимы введения крысам в группах АРГ и АДБ были подобраны на основе литературы [15, 16].

За сутки до завершения эксперимента у крыс под краткосрочным изофлурановым наркозом брали цельную кровь (1,5 мл) из большой подкожной вены для гематологического и иммунологического анализа. Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови определяли на автоматическом ветеринарном гематологическом 3-дифференциальном анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, Китай). Уровни ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β) в плазме крови оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай).

Глобальную ишемию-реперфузию изолированного сердца моделировали на установке Лангendorфа. Для этого животных наркотизировали изофлураном,

фиксировали на операционном столе и выполняли широкий двухсторонний чрездиафрагмальный разрез с обеспечением доступа к сердцу. Сердце удаляли и обеспечивали его ретроградную перфузию через аорту буфером Кребса – Гензелейта с высотой гидростатического столба 80 мм рт. ст. при температуре 37 °С. Непосредственно после начала перфузии в левый желудочек через митральный клапан помещали полиэтиленовый баллон, соединенный гибкой канюлей с датчиком давления и программно-аппаратным комплексом для регистрации гемодинамики (PhysExp Gold, Кардиопротект, Россия).

Продолжительность глобальной ишемии составляла 30 мин, реперфузии – 90 мин. Через 15 мин стабилизации в исходном состоянии, а также на 15, 30, 45, 60, 75 и 90-й мин реперфузии регистрировали следующие значения – систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм. рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), коронарный поток (КП, мл/мин). После завершения реперфузии сердце разрезали на пять поперечных срезов толщиной 2 мм, которые инкубировали при 37 °С в 1%-м растворе трифенилтетразолия хлорида (TTX) в течение 15 мин. После этого срезы фотографировали цифровой камерой, сопряженной со стереомикроскопом, а изображения кодировали. Исследователь, не знающий порядка кодирования изображений, проводил планиметрическую оценку размера зоны некроза (РЗН) с использованием программы ImageJ. Размер зоны некроза выражали в виде усредненного по пяти срезам процента площади TTX-негативных зон.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0. Для определения характера распределения использован критерий Колмогорова – Смирнова. По причине различного характера распределения в группах, предварительный статистический анализ проводился на основании непараметрического Н-теста Краскела – Уоллиса для обнаружения статистически значимых различий между выборками, с последующим попарным сравнением с использованием U-критерия Манна – Уитни и соответствующих поправок в составе программы множественных сравнений. Статистически значимыми считали различия, определенные программой для каждого измерения. В таблицах приведены значения медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартиля (25%;75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты клинического анализа крови показали значимое увеличение количества лейкоцитов, тромбоцитов, включая крупные тромбоциты в группе ССВО, по сравнению с группой КТР (СЗР, табл. 1). В группе ПРК по сравнению с группой ССВО имелась тенденция к снижению количества лейкоцитов, а также отмечалось значимое уменьшение крупных тромбоцитов (СЗР, табл. 1). В группе АРГ обнаружено значимое снижение числа крупных тромбоцитов (СЗР, табл. 1). Параметры клинического анализа крови в группе АДБ не отличались от таковых в группе ССВО.

Таблица 1

Показатель	Гематологические показатели, Me (25%;75%)				
	КТР	ССВО	ПРК	АРГ	АДБ
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$	3,4# (3,1;3,8)	5,7* (4,8;6,5)	4,0 (3,5;4,2)	4,0 (3,8;5,5)	5,9* (4,8;8,3)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$, $p = 0,2679$	8,0 (7,1;8,7)	8,2 (7,8;9,2)	7,4 (7,1;9,2)	9,8 (8,0;10,1)	8,5 (7,7;9,3)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,0344$	546# (515;596)	781* (693;925)	582 (548;770)	631 (608;806)	752 (503;899)
Крупные тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,0008$	39# (35;44)	67* (62;69)	45# (40;51)	47# (44;50)	55 (40;64)

Здесь и табл. 2: КТР – контроль; ССВО – синдром системного воспалительного ответа; ПРК – ССВО и смесь LA-5 и ВВ-12; АРГ – ССВО и L-аргинин; АДБ – ССВО и карведилол; p – уровень значимости.

* статистически значимое различие (СЗР) по отношению к группе КТР; # СЗР по отношению к группе ССВО (здесь и в табл.2).

При анализе уровня цитокинов в плазме крови установлено, что концентрации ФНО- α существенно, а ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ТФР- β в группе ССВО были статистически значимо выше (на 64, 41, 43 и 50% соответственно), чем в контроле (табл. 2). Введение животным пробиотиков сопровождалось значимым уменьшением уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6 по сравнению с группой ССВО (на 50 и 36% соответственно, табл. 2).

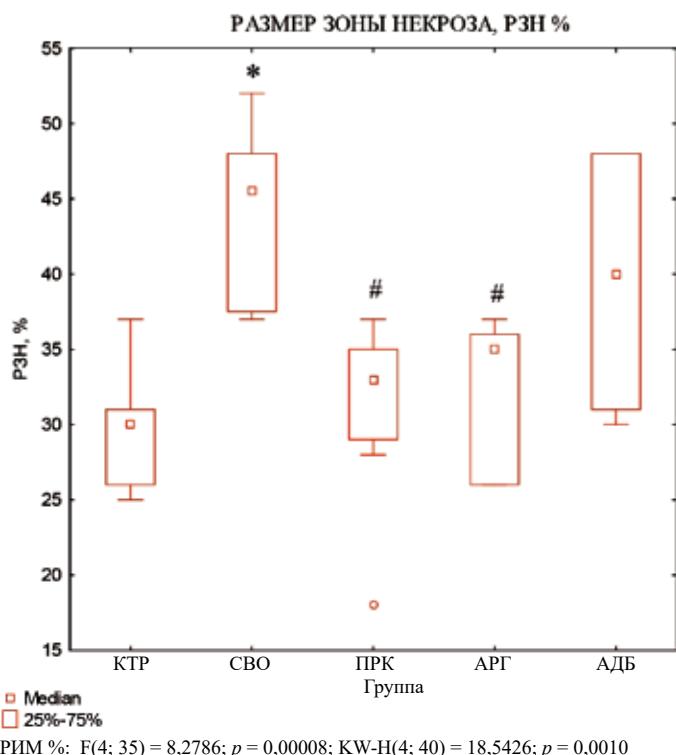
В группе АРГ имело место меньшее, чем в группе ССВО, значение концентрации ИЛ-1 β (СЗР, табл. 2). В группе АДБ статистически значимых изменений по отношению к группе ССВО не отмечено.

Гемодинамические показатели (системическое давление в левом желудочке, ЧСС, коронарный поток) в исходном состоянии, через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после 30 мин глобальной

ишемии статистически не отличались между группами.

РЗН миокарда в группе с моделированием ССВО был значимо выше, чем в контрольной группе (45 (38;48)% и 30 (26;31)% (C3Р, рис.). В группах

ПРК и АРГ РЗН составил 32 (28;35)%, и 35 (26;36)%, что значительно меньше по сравнению с группой ССВО (C3Р, см. рис.), тогда как в группе АДБ РЗН – 40 (31;48)%, существенно не отличаясь от значения в группе ССВО (см. рис.).



РИМ %: F(4; 35) = 8,2786; p = 0,00008; KW-H(4; 40) = 18,5426; p = 0,0010

Рисунок. Размер зоны некроза миокарда, *Me* (25%;75%): КТР – контроль; ССВО – синдром системного воспалительного ответа; ПРК – ССВО и смесь LA-5 и ВВ-12; АРГ – ССВО и L-аргинин; АДБ – ССВО и карведилол; *p* – уровень значимости.
* C3Р по отношению к группе КТР; # C3Р по отношению к группе ССВО

Таблица 2

Показатель	Уровни цитокинов в плазме крови, <i>Me</i> (25%;75%)				
	КТР	ССВО	ПРК	АРГ	АДБ
ФНО- α , пг/мл, <i>p</i> = 0,0393	1,3 (1,0;1,6)	1,8 (1,5;3,0)	1,2# (0,4;1,5)	0,6 (0,5;1,9)	1,0 (0,9;3,1)
ИЛ-1 β , пг/мл, <i>p</i> = 0,0004	80# (70;90)	120* (113;150)	80# (62;95)	77# (66;78)	90 (80;100)
ИЛ-6, пг/мл, <i>p</i> = 0,0007	5,6# (4,7;6,0)	8,0* (7,5;8,6)	5,8# (4,9;6,2)	6,2 (4,7;7,0)	7,0 (5,3;7,3)
ТФР- β , пг/мл, <i>p</i> = 0,0013	26# (21;30)	39* (39;43)	30 (25;41)	31 (30;49)	48* (35;54)

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе подтвержден факт увеличения размера инфаркта миокарда при ССВО, вызванном первичным ожирением в сочетании с химически индуцированным колитом. Наличие ССВО было верифицировано по увеличению количества лейкоцитов, тромбоцитов и значимому повышению концентрации провоспалительных цитокинов в крови. В последнее время получены новые экспериментальные данные о том, что наличие острого воспаления с гиперцитокинемией приводит к снижению устойчивости миокарда к ИРП. В частности, на модели

декстран сульфат-индуцированного воспалительного заболевания кишечника у мышей было показано, что выраженность ИРП миокарда при наличии системного воспаления значительно увеличивается, причем одним из медиаторов данного эффекта является ИЛ-6 [17]. Именно гиперцитокинемия рассматривается в качестве ведущего механизма снижения устойчивости миокарда к ИРП при ССВО, поскольку ФНО- α и ИЛ-1 β провоцируют целый ряд кардионегативных эффектов, включая инициацию апоптоза кардиомиоцитов и усиление их оксидативного повреждения.

Проведенные эксперименты позволили продемонстрировать инфаркт-лимитирующий эффект

назначения пробиотической терапии *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) животным с ССВО. При этом размер инфаркта в группе животных, получавших пробиотики, значимо не отличался от соответствующего значения в контроле. Однако применение пробиотиков сопровождалось снижением уровня ФНО- α и ИЛ-1 β , что позволяет связать эффект пробиотической кардиопротекции с противовоспалительным действием введенных бактерий и (или) индуцированных ими вторичных изменений общего микробного пейзажа кишечника. Известно, что ряд пробиотических штаммов обладает способностью нормализовать повышенную проницаемость слизистой оболочки кишки за счет увеличения продукции слизи, предотвращения деградации плотных контактов между энтероцитами, стимуляции противовоспалительных механизмов в виде активации Т-регуляторов и др. [18].

Несмотря на то, что эти эффекты наиболее полно изучены в отношении проявлений воспаления непосредственно в стенке кишки при колите, в контексте данного исследования не менее важное значение имеет уменьшение проявлений системного воспаления. Механизмы пробиотической кардиопротекции могут включать и другие сигнальные пути, связанные с непосредственной активацией рецепторов кардиомиоцитов биологически активными веществами, вырабатываемыми кишечной микрофлорой и поступающими в системный кровоток. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о том, что кардиопротекция при ССВО формируется только при использовании живых бактерий штамма *Lactobacillus delbrueckii d5* и утрачивается при назначении животным пастеризованной культуры [19]. На роль подобных кардиопротективных сигналов претендуют короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая и масляная кислоты), взаимодействующие с рецепторами свободных жирных кислот 3 (FFAR3), обнаруженными на в сердце млекопитающих [20], а также желчные кислоты и их производные, осуществляющие сингалинг через ядерный фарнезоидный receptor X (FXR) и G-белок-связанный мембранный receptor желчных кислот 1 (TGR5) [21].

Очевидно, что изучение молекулярных механизмов пробиотик-опосредованной кардиопротекции находится на начальном этапе и требует применения как фармакологических агентов, блокирующих те или иные мишени, так и животных-биомоделей, не экспрессирующих или гиперэкспрессирующих соответствующие белки. Вместе с тем при использовании соответствующих фармакологических «ин-

струментов» необходимо оценивать наличие у них собственного эффекта на ИРП миокарда и его направленность. В настоящем исследовании на модели ССВО были протестираны эффекты двух субстанций, обладающих противовоспалительными и кардиопротективными эффектами, – предшественника NO L-аргинина и блокатора α - и β -адренорецепторов карведилола.

Было обнаружено, что L-аргинин, в отличие от карведилола, оказал значимый кардиопротективный эффект у животных с ССВО, который был ассоциирован с уменьшением уровня ИЛ-1 β в плазме крови и числа крупных тромбоцитов. Экзогенное введение L-аргинина может приводить к увеличению образования NO в организме, хотя наличие этого эффекта было показано не во всех исследованиях и, по-видимому, зависит от режима введения, дозы и других факторов [22]. В данном исследовании не проводилось измерение уровня метаболитов NO в крови, что является одним из ограничений. Тем не менее есть основания полагать, что отмеченный кардиопротективный эффект L-аргинина связан с увеличением продукции NO, поскольку ранее в ряде исследований на здоровых животных было показано, что введение L-аргинина, а также донаторов NO нитропруссида натрия и S-нитрозо-N-ацетилпеницилламина сопровождалось улучшением постишемического восстановления сократимости левого желудочка и уменьшением размера инфаркта миокарда [12, 23]. Механизм кардиопротективного эффекта NO связывают со стимуляцией гуанилатциклазы, увеличением продукции в кардиомиоцитах цГМФ и активацией протеинкиназы G, которая, в свою очередь, обеспечивает открытие АТФ-чувствительных митохондриальных калиевых каналов [24].

Активация симпатической нервной системы традиционно рассматривается как важный провоспалительный механизм, который реализуется как посредством прямой активации иммунных клеток за счет стимуляции адренорецепторов, так и косвенно за счет активации ренин-ангиотензиновой системы. В связи с этим использование β -адреноблокаторов представляет собой основу современной терапии хронической сердечной недостаточности, направленную на блокаду дезадаптивной активации нейрогуморальных систем. Вопрос о наличии и выраженности инфаркт-лимитирующего действия β -адреноблокаторов сложнее, так как большинство исследований не показали значимого влияния данной группы препаратов на размер инфаркта и фракцию выброса ЛЖ [25].

Вместе с тем есть данные о том, что аденооблокаторы, воздействующие как на β -, так и на α -адре-

норецепторы, могут иметь преимущества по сравнению с селективными β -адреноблокаторами. Так, в исследовании CAPRICORN было установлено, что блокатор α - и β -адренорецепторов карведилол улучшает исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда и дисфункцией ЛЖ в сравнении с селективным блокатором β_1 -адренорецепторов [26]. Примечательно, что карведилол обладает рядом дополнительных плеiotропных свойств, усиливающих его кардио- и вазопротективный потенциал. К таким свойствам относятся выраженный антиоксидантный эффект карведилола, реализующийся благодаря наличию в его составе карбазольной группы, и эндотелиопротективный эффект.

В частности, антигипертензивный и антиремоделирующий эффекты карведилола устраняются при введении блокатора NO-синтазы нитро-N-аргинина, что свидетельствует о важной роли NO в механизме действия препарата [27, 28]. Эти предпосылки позволяли рассматривать карведилол в качестве потенциального кардиопротективного агента, имеющего общие механизмы действия с L-аргинином. Тем не менее в использованной дозировке карведилол не показал кардиопротективного действия у животных с ССВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предшественник NO L-аргинин, в отличие от блокатора α - и β -адренорецепторов карведилола, обладает кардиопротективным эффектом при наличии системного воспаления. Сходную с L-аргинином направленность имеет инфаркт-лимитирующий и противовоспалительный эффект пробиотика на основе лакто- и бифидобактерий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Huse O., Lobstein T., Jewell J., Zahr S., Williams D., Leon K. et al. Healthy weight in childhood. *Bull. World Health Organ.* 2023;101(3):226–228. DOI: 10.2471/BLT.22.289049.
- Галагудза М.М., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Нифонтов Е.М., Петрищев Н.Н. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт, 2013:399.
- Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Борщев В.Ю., Семенова Н.Ю. и др. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс. *Медицинская иммунология.* 2020;22(1):87–98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839.
- Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Процак Е.С., Борщев В.Ю. и др. Влияние качественного состава высокожировой диеты на уровень цитокинов и устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии у крыс с синдромом системного воспалительного ответа. *Медицинская иммунология.* 2021;23(5):1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166.
- Буровенко И.Ю., Сонин Д.Л., Борщева О.В., Истомина М.С., Зайцева Е.А., Процак Е.С. и др. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96.
- Wu H., Chiou J. Potential benefits of probiotics and prebiotics for coronary heart disease and stroke. *Nutrients.* 2021;13(8):2878. DOI: 10.3390/nu13082878.
- Hanna A., Frangogiannis N.G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2020;34(6):849–863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0.
- Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840.
- Danilo C.A., Constantopoulos E., McKee L.A., Chen H., Regan J.A., Lipovka Y. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis 420 mitigates the pathological impact of myocardial infarction in the mouse. *Benef. Microbes.* 2017;8(2):257–269. DOI: 10.3920/BM2016.0119.
- Borshchev Yu.Y., Burovchenko I.Y., Karaseva A.B., Minaian S.M., Protsak E.S., Borshchev V.Y. et al. Probiotic therapy with Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis subsp. lactis results in infarct size limitation in rats with obesity and chemically induced colitis. *Microorganisms.* 2022;10(11):2293. DOI: 10.3390/microorganisms10112293.
- Sharma J.N., Al-Omran A., Parvathy S.S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2007;15(6):252–259. DOI: 10.1007/s10787-007-0013-x.
- Horimoto H., Gaudette G.R., Saltman A.E., Krukenkamp I.B. The role of nitric oxide, K(+)(ATP) channels, and cGMP in the preconditioning response of the rabbit. *J. Surg. Res.* 2000;92(1):56–63. DOI: 10.1006/jsre.2000.5845.
- Post H., Schulz R., Behrends M., Gres P., Umschlag C., Heusch G. No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000;32(5):725–733. DOI: 10.1006/jmcc.2000.1117.
- Pongratz G., Straub R.H. Chronic effects of the sympathetic nervous system in inflammatory models. *Neuroimmunomodulation.* 2023;30(1):113–134. DOI: 10.1159/000530969.
- Somoza B., González C., Cachofeiro V., Lahera V., Fernández-Alfonso M.S. Chronic l-arginine treatment reduces vascular smooth muscle cell hypertrophy through cell cycle modifications in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2004;22(4):751–758. DOI: 10.1097/00004872-200404000-00018.
- Diogo L.N., Faustino I.V., Afonso R.A., Pereira S.A., Monteiro E.C., Santos A.I. Voluntary oral administration of losartan in rats. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2015;54(5):549–556.
- Mami W., Znaidi-Marzouki S., Doghri R., Ben Ahmed M., Znaidi S., Messadi E. Inflammatory bowel disease increases the severity of myocardial infarction after acute ischemia-reperfusion injury in mice. *Biomedicines.* 2023;11(11):2945. DOI: 10.3390/biomedicines11112945.
- Cristofori F., Dargenio V.N., Dargenio C., Minello V.L., Barone M., Francavilla R. Anti-inflammatory and immuno-

- modulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. *Front. Immunol.* 2021;12:578386. DOI: 10.3389/fimmu.2021.578386.
19. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Семёнова Н.Ю., Буровенко И.Ю., Борщева О.В., Гриценко Э.Ю. и др. Влияние про- и метабиотической формы штамма *Lactobacillus delbrueckii* D5 на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии в условиях системного воспалительного ответа у крыс. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(2):28–36. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-2-28-36.
 20. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free fatty acid receptors in health and disease. *Physiol. Rev.* 2020;100(1):171–210. DOI: 10.1152/physrev.00041.2018.
 21. Wang J., Zhang J., Lin X., Wang Y., Wu X., Yang F. et al. DCA-TGR5 signaling activation alleviates inflammatory response and improves cardiac function in myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2021;151:3–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.014.
 22. Alvares T.S., Conte-Junior C.A., Silva J.T., Paschoalini V.M. Acute L-arginine supplementation does not increase nitric oxide production in healthy subjects. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2012;9(1):54. DOI: 10.1186/1743-7075-9-54.
 23. Lochner A., Marais E., Genade S., Moolman J.A. Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000;279(6):H2752–H2765. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2752.
 24. Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B., Rassaf T. Nitrite-nitric oxide signaling and cardioprotection. *Adv. Exp. Biol.* 2017;982:335–346. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_18.
 25. Bates E.R. Intravenous beta-blockers in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *EuroIntervention.* 2017;13(2):e149–e151. DOI: 10.4244/EI-JV13I2A21.
 26. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003;4 Suppl.3:S25–S29.
 27. Chen J., Huang C., Zhang B., Huang Q., Chen J., Xu L. The effects of carvedilol on cardiac structural remodeling: the role of endogenous nitric oxide in the activity of carvedilol. *Mol. Med. Rep.* 2013;7(4):1155–1158. DOI: 10.3892/mmr.2013.1329.
 28. Afonso R.A., Patarrao R.S., Macedo M.P., Carmo M.M. Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide. *Am. J. Hypertens.* 2006;19(4):419–425. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.11.011.

Вклад авторов

Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. – идея, концепция и дизайн исследования. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Борщев В.Ю., Процак Е.С., Борщева О.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. – написание и редактирование рукописи статьи.

Информация об авторах

Борщев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, зав. НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, niscon@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3096-9747>

Минасян Саркис Минасович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, НИО микроциркуляции миокарда, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, carkis@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6382-5286>

Буровенко Инесса Юрьевна – мл. науч. сотрудник, НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, burovenko.inessa@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6637-3633>

Процак Егор Сергеевич – мл. науч. сотрудник, НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, egor-protsak@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9217-9890>

Борщев Владимир Юрьевич – студент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, frapsodindva@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0002-6943-0159>

Борщева Ольга Викторовна – науч. сотрудник, НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, violga27@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0007-6131-3085>

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор РАН, чл.-корр. РАН, директор ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, galagudza@almazovcentre.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

(✉) **Буровенко Инесса Юрьевна**, burovenko.inessa@gmail.com

Поступила в редакцию 13.09.2024;
одобрена после рецензирования 13.11.2024;
принята к публикации 21.11.2024

УДК 616.132.2-004.6

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-14-27>

Наличие коронарного кальция ассоциировано с изменением инструментальных и гуморальных маркеров симпатической активности у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом

**Гракова Е.В.¹, Копьева К.В.¹, Мальцева А.Н.¹, Дащеева А.¹, Завадовский К.В.¹,
Гусакова А.М.¹, Сваровская А.В.¹, Ворожцова И.Н.¹, Анцифирова Е.Л.², Шадрина Ю.Л.²**

¹Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии)

Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

²Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить наличие ассоциаций между традиционными факторами 10-летнего индекса риска ишемической болезни сердца (ИБС) MESA, вариабельностью ритма сердца (ВРС), молекулярными маркерами симпатической активности и наличием или отсутствием кальция в коронарных артериях (КА) у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 30 пациентов с подозрением на ИБС, которым посредством коронарной компьютерной томографической ангиографии был идентифицирован как минимум один стеноз КА менее 70% с фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$ по данным трансторакальной эхокардиографии. Вариабельность ритма сердца исследовали посредством суточного мониторирования электрокардиограммы, анализируя показатели временного и спектрального анализа. У всех пациентов были взяты образцы крови для измерения копептина, катестатина, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и аминоконцевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проВНР). Статистический анализ проводился после разделения исследуемой популяции на две подгруппы в зависимости от величины индекса коронарного кальция (coronary calcium (Agatston) score; ИКК): 1-я группа (ИКК 0, $n = 11$) и 2-я группа (ИКК > 0 , $n = 19$).

Результаты. Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляции ИКК с показателями липидного спектра: общим холестерином и холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($r = -0,36$ и $r = -0,40$ соответственно), возрастом коронарных артерий ($r = 0,77$), индексом 10-летнего риска ИБС MESA ($r = 0,78$) и с 10-летней вероятностью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($r = 0,39$). Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что наличие кальция в коронарных артериях (ИКК > 0) у пациентов с необструктивным поражением КА независимо связано с отягощенным семейным анамнезом ИБС [отношение шансов (ОШ) 1,92, $p = 0,0011$]; показателями ВРС [NN (ОШ 1,75, $p = 0,0001$); SDANN (ОШ 1,43, $p = 0,0136$); pNN50 (ОШ 1,34; $p = 0,0153$); rMSSD (ОШ 1,88; $p = 0,0793$)] и холестерина липопротеидов высокой плотности (ОШ 1,09; $p = 0,0111$). Определены пороговые значения ХС ЛПНП ($\leq 1,82$ ммоль/л; AUC = 0,72; $p = 0,002$) и копептина ($\leq 0,485$ нгм/л; AUC = 0,672; $p = 0,021$) и комбинации вЧСРБ с катестатином (вЧСРБ $\leq 1,21$ г/л и катестатин $\leq 138,1$ нг/мл; AUC = 0,674; чувствительность 56,2%; специфичность 82,2%; $p = 0,021$), которые у таких пациентов могут использоваться в качестве маркеров, ассоциированных с наличием коронарного кальция.

Заключение. Наличие кальция в коронарных артериях у пациентов с необструктивным поражением КА ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом преждевременной ИБС, дезинтеграцией вегетативной

✉ Гракова Елена Викторовна, gev@cardio-tomsk.ru

регуляции работы сердца, выражаящейся в подавлении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, и снижением уровней ХС ЛПНП.

Ключевые слова: коронарный кальций, неокклюзирующий коронарный атеросклероз, вариабельность ритма сердца, маркеры симпатической активности, резерв миокардиального кровотока, микроваскулярная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках прикладного научного исследования «Новые интегративные высокотехнологичные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца» № 123051500131-6.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018).

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Мальцева А.Н., Дащеева А., Завадовский К.В., Гусакова А.М., Сваровская А.В., Ворожцова И.Н., Анцифирова Е.Л., Шадрина Ю.Л. Наличие коронарного кальция ассоциировано с изменением инструментальных и гуморальных маркеров симпатической активности у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):14–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-14-27>.

Coronary calcium associated with changes in instrumental and humoral markers of sympathetic activity in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis

**Grakova E.V.¹, Kopeva K.V.¹, Maltseva A.N.¹, Dasheeva A.¹, Zavadovsky K.V.¹,
Gusakova A.M.¹, Svarovskaya A.V.¹, Vorozhtsova I.N.¹, Antsifirova E.L.², Shadrina Yu.L.²**

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

² Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the associations between sequential factors of the 10-year coronary heart disease (CHD) risk index MESA, heart rate variability (HRV), molecular markers of sympathetic activity and the presence or absence of calcium in the coronary arteries (CA) in patients with non-occlusive coronary atherosclerosis.

Materials and methods. A total of 30 patients with suspected CHD, as a result of which at least one CA stenosis < 70% with a left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ according to transthoracic echocardiography was identified using coronary computed tomography angiography. HRV was studied by means of daily monitoring of electrocardiograms, analyzing the parameters of time and spectral analysis. All patients had blood samples taken to measure copeptin, catestatin, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Statistical analysis was performed after dividing the distribution into two subgroups depending on the value of the coronary calcium index (coronary calcium Agatston score; CCI): group 1 (CCI 0, $n = 11$) and group 2 (CCI > 0 , $n = 19$).

Results. Statistically significant ($p < 0.05$) correlations of CCI with lipid damage indices were established regarding total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($r = -0.36$ and $r = -0.40$, respectively), coronary artery age ($r = 0.77$), 10-year coronary heart disease risk index MESA ($r = 0.78$) and 10-year prognosis of adverse cardiovascular events ($r = 0.39$). Multivariate regression analysis showed that the presence of coronary artery indices (CCI > 0) in patients with non-obstructive coronary artery lesions is independently associated with a family history of coronary heart disease [odds ratio (OR) 1.92, $p = 0.0011$]; HRV indices [NN (OR 1.75, $p = 0.0001$); SDANN (OR 1.43, $p = 0.0136$); pNN50 (OR 1.34; $p = 0.0153$); rMSSD (OR 1.88; $p = 0.0793$)] and high-density lipoprotein cholesterol (OR 1.09; $p = 0.0111$) were determined. The study determined threshold values of LDL-C

($\leq 1.82 \text{ mmol/L}$; AUC = 0.72; $p = 0.002$) and copeptin ($\leq 0.485 \text{ ngm/L}$; AUS = 0.672; $p = 0.021$) and hsCRP with catestatin (hsCRP $\leq 1.21 \text{ g/L}$ and catestatin $\leq 138.1 \mu\text{g/ml}$; AUC = 0.674; sensitivity 56.2%; $p = 0.021$), which in such patients can be used as markers associated with the presence of coronary calcium.

Conclusion. The presence of calcium in the coronary arteries in patients with non-obstructive lesions of the coronary arteries associated with an aggravated family history of CHD, disintegration of the autonomic heart regulation, which is expressed in the suppression of the activity of the parasympathetic division of the autonomic nervous system and the levels of reduction of LDL-C.

Keywords: coronary calcium, non-obstructive coronary atherosclerosis, heart rate variability, markers of sympathetic activity, myocardial blood flow reserve; microvascular dysfunction

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted as part of the applied scientific research "New integrative high-tech methods of diagnosis and treatment of ischemic heart disease" No. 123051500131-6.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 177 of 30.10.2018).

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Maltseva A.N., Dasheeva A., Zavadovsky K.V., Gusakova A.M., Svarovskaya A.V., Vorozhtsova I.N., Antsifirova E.L., Shadrina Yu.L. Coronary calcium associated with changes in instrumental and humoral markers of sympathetic activity in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):14–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-14-27>.

ВВЕДЕНИЕ

В век персонализированной медицины для обеспечения адекватной профилактики сердечно-сосудистой патологии, лидирующей в структуре смертности и заболеваемости трудоспособного населения, решающим фактором является своевременное выявление у людей риска сердечно-сосудистых событий. Интересным является тот факт, что абсолютный риск нередко значительно ниже, чем риск, прогнозируемый, например, по Фрамингемской шкале риска нефатального инфаркта миокарда или сердечной смерти в ближайшие 10 лет [1–4]. Безусловно, что для Российской Федерации, поскольку высокая смертность среди лиц трудоспособного возраста, не имеющих доказанных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остается достаточно высокой, проблема ранней оценки риска и инструментов его стратификации весьма актуальна.

В этом направлении в нашей стране сделано немало, в частности, в статье С.А. Бойцова и соавт. [1] приводятся сведения о том, что отечественная шкала оценки риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших 10 лет, основанная на системе SCORE и построенная впервые для населения России, разработана в Центре профилактической медицины; предложена автоматизированная система для неинвазивного мониторинга степени

риска развития ССЗ и их осложнений исследователями из Саратовского государственного медицинского университета [5]. Определенные успехи на этом пути были достигнуты также исследователями из Сибирского региона – Барнаула и Тюмени [5, 6].

В качестве одного из модификаторов риска при оценке риска ССЗ, согласно рекомендаций ESC 2018 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов с определенными допущениями (отсутствуют данные о влиянии на прогноз, необоснованные затраты для проведения коронарной компьютерной томографической ангиографии и функциональных визуализирующих тестов для обследования бессимптомных пациентов с низким риском, без сахарного диабета, с отсутствием семейного анамнеза ранней ишемический болезни сердца (ИБС) или анамнеза курильщика), было предложено рассматривать показатель коронарного кальция (индекс коронарного кальция, ИКК), поскольку он обеспечивает улучшение реклассификации на 66% по сравнению с традиционными факторами риска [3, 7].

Существует и другая точка зрения на целесообразность использования ИКК [8]. Так, эксперты Целевой группы по профилактическим услугам США (USPSTF), в отличие от рекомендаций ESC 2018 и АНА/ACC 2019/2018, приводят данные о том, что учет ИКК, по сравнению с нетрадиционны-

ми факторами риска ССЗ, приводит к недостоверному повышению качества модели реклассификации. Несмотря на это, не стоит отрицать, что оценка коронарного кальция сердца вносит большой отдельный вклад в реклассификацию риска для конкретного пациента, в частности, по данным R.A. Groen и соавт. (2024), знание пациентами своего уровня кальция коррелирует с улучшением соблюдения режима лечения и более эффективной модификацией образа жизни [9].

В последние годы появляются отдельные данные о том, что высокая атеросклеротическая нагрузка тесно связана с эндотелиальной дисфункцией через иннервацию сосудистых стенок, которая опосредуется влиянием вегетативной нервной системы (ВНС), активностью ее симпатической и парасимпатической ветвей [10]. Имеются единичные данные о наличии дозозависимого эффекта статинами на чувствительность барорецепторов, симпатическую активность и регуляцию сердечно-сосудистых рефлексов [11]. Вместе с тем пути, которые опосредуют влияние ВНС на структуру и функцию сосудов и наоборот, сложны и недостаточно изучены, о чем свидетельствует немногочисленные данные в научной литературе последних лет.

Известно, что независимым патобиологическим драйвером атеросклероза и связанных с ним патогенетическими путями сердечно-сосудистыми заболеваниями обоснованно принято считать эндотелиальную дисфункцию. Этот патологический сосудистый фенотип всех системных артерий характеризуется повреждающим действием вазонконстрикторных, провоспалительных и протромботических медиаторов, которые можно оценить по уровню гуморальных биомаркеров, на эндотелиальную сосудистую оболочку и приводят к нарушению способности эндотелия к восстановлению [12, 13]. Между тем данных о наличии интегративных патофизиологических перекрестных взаимодействиях гуморальных биомаркеров, ветвей вегетативной нервной системы во взаимосвязи с состоянием миокардиального кровотока на ранних стадиях развития атеросклероза в зависимости от его выраженности, оцениваемой по ИКК, явно недостаточно [2]. Интерес к изучению данной проблемы также легко объясним с точки зрения ее практической направленности, имея в виду поиск терапевтических мишеней и возможностей эффективной модификации образа жизни и приверженности пациентов к лечению.

Цель – изучить наличие ассоциаций между традиционными факторами 10-летнего индекса риска ИБС MESA, вариабельностью ритма сердца (ВРС), гуморальными маркерами симпатической активности

в зависимости от наличия или отсутствия кальция в коронарных артериях (КА) у пациентов неокклюзирующим коронарным атероскллерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование по оценке наличия взаимосвязи между традиционными факторами риска, вариабельностью ритма сердца и молекулярными и инструментальными маркерами симпатической активности и сердечно-сосудистого риска и их вклад в оценку 10-летнего индекса риска ИБС MESA представляет собой проспективное, одноцентровое, нерандомизированное клинически контролируемое исследование. Данные пациентов с подозрением на ИБС (жалобы на боли в области сердца и и (или) одышку при физической нагрузке) были собраны и проанализированы на базе Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук за период с 2022 по 2023 г. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации, и было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов на момент включения их в исследование.

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст до 18 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%, воспалительные заболевания миокарда, болезни накопления, наличие врожденной или приобретенной клапанной патологии – диагностированный порок сердца от умеренной до тяжелой степени, реваскуляризация миокарда в анамнезе, активная инфекция или серьезная гематологическая, метаболическая или эндокринная дисфункция; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI) менее 30 мл/мин/1,73 м²), состояние после установки кардиостимулятора, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, желудочковая экстрасистолия III–IV градации (по Lown), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ (симптомы и (или) признаки ХСН); ФВ ЛЖ ≥ 50%; уровень NT-proBNP > 125 пг/мл; структурное изменение сердца (гипертрофия ЛЖ и (или) расширение левого предсердия) и (или) диастолическая дисфункция), инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии любой давности в анамнезе, острое состояние на момент исследования (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, острый миокардит,

острый перикардит, расслаивающаяся аневризма аорты, острая сердечная недостаточность), обструктивное атеросклеротическое поражение КА ($\geq 70\%$), выявленное по данным мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий (МСКТ-КАГ), плохое качество МСКТ-КАГ, наличие объективных признаков перенесенного ранее инфаркта миокарда, беременность, кормление грудью. Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Всем пациентам были выполнены: общий клинический осмотр, определение уровня коронарного кальция по данным МСКТ-КАГ, а также оценены маркеры вегетативной дисфункции.

В исследование были включены пациенты ($n = 30$) в возрасте 59,7 [54,1; 67,2] лет (63,3% мужчин) с подозрением на ИБС, с симптомами стабильной стенокардии напряжения и (или) одышкой, которым по данным МСКТ-КАГ был идентифицирован как минимум один стеноз коронарной артерии менее 70%, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по данным трансторакальной эхокардиографии. Пациенты с ИКК «0» составили 1-ю группу, пациенты с ИКК > 0 – 2-ю группу. Статистически значимых различий по количеству лиц с сердечно-сосудистым риском (шкала SCORE2) по категориям «низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск» не было: в 1-й группе 18,2; 18,2; 36,4 и 27,3%, во 2-й группе – 5, 15, 35 и 45% соответственно.

Биохимические исследования маркеров вегетативной дисфункции. Образцы крови собирали, замораживали и сохраняли для дальнейшего анализа маркеров симпатической активности и сердечно-сосудистого риска (натрийуретический пептид, высокочувствительный С-реактивный белок, катестатин, копептин).

Образцы крови получали утром натощак после 16-часового голодания путем венепункции; адекватные образцы центрифужированной сыворотки хранили при -26°C с одним циклом замораживания-оттаивания. Определение содержания биомаркеров в сыворотке в условиях *in vitro* проводили методом иммуноферментного анализа (катестатин, RayBio, США; копептин (человеческий), Phoenix Pharmaceutical, Inc., США; высокочувствительный С-реактивный белок, Biomedica immunoassays, Австрия; NT-proBNP, Biomedica immunoassays, Австрия). Фотометрическую детекцию прохождения иммунохимической реакции выполняли на микропланшетном ридере Infinite F50 (Tecan, Австралия).

Вариабельность ритма сердца (ВРС) анализировали по данным 24-часового мониторирования элек-

трокардиограммы (СМ ЭКГ). Не менее чем за 12 ч до и в ходе СМ ЭКГ пациентам запрещали употребление кофеиносодержащих напитков, а за сутки до СМ ЭКГ у тех пациентов, которые получали β -адреноблокаторы, их отменяли. Оценивали временные (SDNN; SDANN; SDNNidx; RMSSD; NN50, 100, 200; pNN50, 100, 200) и спектральные параметры ВРС (VLF; LF; HF; LF/HF). Подробная характеристика параметров ВРС и их интерпретация представлены в другой нашей работе [14].

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США). Структуры сердца визуализировали при В- и М-сканировании по общепринятой методике. Все исследования проводились одним высококвалифицированным специалистом.

МСКТ-КАГ и количественная оценка кальциноза коронарных артерий. Всем пациентам была выполнена МСКТ-КАГ на 64-рядном томографе Revolution Evo (GE HealthCare, США). За сутки до МСКТ-КАГ сердца пациентам рекомендовали исключить из рациона кофеиносодержащие напитки, прием метформина, силденафил и обезболивающих средств. Для определения ИКК выполняли бесконтрастную компьютерную томографию области сердца с проспективной ЭКГ-синхронизацией и дальнейшей реконструкцией в 75%-ю фазу R-R интервала сердечного цикла. Запись проводили от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы с задержкой дыхания (6–8 с) в пошаговом режиме с толщиной срезов 2,5 мм и временем вращения трубы 0,4 с. Напряжение в трубке – 120 кВ, сила тока – 200–435 мА. Анализ КИ проводили по методу Агатстона на рабочей станции AdvantageWorkstations 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, США) в программе SmartScore 4.0 (в ед. Агатстона) [15].

В результате обработки получали данные о кальцинозе коронарных артерий по сосудистым регионам (ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия и правая коронарная артерия) и суммарно по коронарному руслу [16]. Дополнительно на основе данных МСКТ-КАГ оценивали 10-летний риск ИБС по MESA и возраст коронарных артерий с применением соответствующих калькуляторов, разработанных, апробированных и описанных L. Robyn и соавт. (2015) и M.J. Blaha и соавт. (2021) [17, 18].

Для выполнения МСКТ-КАГ пациентам вводили неионизированное, низкоосмолярное рентгеноконтрастное контрастное средство «Йопромид» («Ультравис 370») в объеме 70–90 мл со скоростью 5 мл/с и последующим введением физиологического рас-

твора в объеме 40 мл с такой же скоростью. Запись была выполнена в спиральном ЭКГ (проспективном или ретроспективном) синхронизированном режиме со скоростью вращения рентгеновской трубы 0,35 м и толщиной среза 0,625 мм. Напряжение в трубке – 120 кВ, сила тока – 450–550 мА. Для построения и анализа коронарных артерий использовали программное обеспечение CardIQ Xpress 2.0. В результате анализа получали данные о наличии атеросклеротических бляшек и степени стенозов КА. Критерием обструктивного поражения считали сужение ≥ 70%.

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) сердца и перфузионная сцинтиграфия (ПСМ) миокарда. Исследование проводили по двухдневному протоколу «покой–нагрузка» с использованием 99m Tc-метокси-изобутил-изотнитрила; в качестве стресс-агента при проведении нагрузочной пробы вводили адено-зинтрифосфат (160 мкг/кг/мин). Анализ показателей миокардиальной перфузии и кровотока проводили с использованием программного обеспечения 4DM Reserve v. 2015 и Corridor 4DM SPECT (INVIA, Ann Arbor, США). По данным стандартной ПСМ оценивали глобальные (SSS, SRS, SDS) индексы, по данным динамической ОФЭКТ – количественные глобальные показатели: миокардиальный кровоток при нагрузке (стресс-МК), миокардиальный кровоток в покое (покой-МК), резерв миокардиального кровотока (РМК).

Статистическую обработку данных, как и в предыдущей нашей работе, проводили с помощью про-

грамммы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка, однородность генеральных дисперсий – посредством теста Левена. Количественные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали U -критерий Манна – Уитни. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, когда математическое ожидание значений в любой из ячеек таблицы с заданными границами оказывалось ниже 10. Для оценки чувствительности и специфичности моделей, подбора порога отсечения использовали ROC анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой – AUC (area under ROC curve). Значимым считали значение AUC, превышающее 0,70. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, проводили расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические базовые характеристики исследуемой популяции показаны в табл. 1.

Таблица 1

Базовые клинико-лабораторные характеристики пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом			
Показатель	1-я группа, $n = 11$ ИКК 0	2-я группа, $n = 19$ ИКК > 0	p
Возраст, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	57,1 [40,9; 68,8]	62,9 [48,1; 76,5]	0,1853
Женский пол, n (%)	4 (36,4)	7 (36,8)	0,7162
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	2 (10,5%)	0,1379
Фибрillation предсердий, n (%)	1 (9,1)	5 (26,3)	0,1577
Артериальная гипертония, n (%)	11 (100,0)	19 (100,0)	1,0000
Текущее курение, n (%)	1 (9,09)	8 (42,11)	0,0142
Семейный анамнез преждевременной ИБС, n (%)	11 (100)	12 (63,16)	0,0021
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	125,0 [120,0; 130,0]	125,0 [120,0; 130,0]	0,9178
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	80,0 [72,0; 90,0]	80,0 [70,0; 85,0]	0,6623
Частота сердечных сокращений, уд/мин, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	73,0 [70,0; 77,0]	68,0 [65,0; 72,0]	0,0048
Глюкоза, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	5,65 [4,47; 6,54]	5,40 [4,12; 5,90]	0,6484
Катестатин, мкг/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	222,23 [136,7; 294,1]	172,40 [100,2; 210,4]	0,1467
Копептин, нг/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0,439 [0,334; 0,689]	0,441 [0,374; 0,485]	0,5801
вчСРБ, г/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	2,50 [1,20; 4,70]	3,1 [1,70; 11,90]	0,0491
Общий холестерин, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	5,18 [4,10; 6,12]	4,3 [3,41; 5,52]	0,0292
ХС ЛПВП, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	1,3 [1,02; 1,59]	1,20 [1,03; 1,59]	0,4910
ХС ЛПНП, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	2,81 [2,11; 3,9]	1,82 [1,49; 2,50]	0,0014

Окончание табл. 1

Показатель	1-я группа, n = 11 ИКК 0	2-я группа, n = 19 ИКК > 0	p
Достижение целевых уровней ХС ЛПНП, n (%)	1 (9,09%)	4 (21,05%)	0,2760
Терапия, n (%):			
– статины	7 (63,64)	15 (78,94)	0,1116
– бета-адреноблокаторы	5 (45,45)	10 (52,63)	0,4114
– ингибиторы АПФ	2 (18,18)	8 (42,11)	0,1063
– блокаторы рецепторов ангиотензина II	3 (27,27)	4 (21,05)	0,4175
– антагонисты кальциевых каналов	2 (18,18)	6 (31,58)	0,3784
– диуретик	3 (27,27)	4 (21,05)	0,4175

Примечание. Здесь и в табл. 5: NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа); АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИКК – индекс коронарного кальция; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Всего в когорту вошли 30 пациентов в среднем возрасте 59,7 лет [54,1; 67,2]. Две трети обследованных были мужчинами (63,3%, n = 19). Все пациенты принимали гипотензивные препараты и имели стаж артериальной гипертонии, а также в 100% случаев диагностировалась дислипидемия, по поводу которой трое из четырех пациентов принимали статины. Вместе с тем, судя по количеству пациентов, достигших целевые уровни ХС ЛПНП, дозы препаратов были явно неоптимальными. Другим преобладающим фактором сердечно-сосудистого риска (76,7%, n = 23) явилось наличие семейного анамнеза преждевременной ИБС. Значительно реже среди других факторов риска отмечались курение (30%), фибрillation предсердий (20%) и сахарный диабет 2-го типа (6,7%). По данным МСКТ-КАГ, у всех пациентов были обнаружены стенозы до 70% просвета сосуда хотя бы в одной коронарной артерии, при этом стенозы 50–70% – почти у половины обследованных (46,7%, n = 14).

Пациенты были разделены на группы в зависимости от величины ИКК: 1-я группа (ИКК 0, n = 11) и 2-я группа (ИКК > 0, n = 19). Семейный анамнез преждевременной ИБС регистрировали у всех пациентов

1-й группы и значительно реже (63,2%, p = 0,0021) – во 2-й группе. При этом среди пациентов с ИКК > 0 было больше (p = 0,0142) курильщиков, у них в 2 раза чаще (p = 0,0077) диагностировали стенозы КА 50–70% и поражение более чем одной эпикардиальной артерии. Уровень катестатина у пациентов с ИКК > 0 оказался на 22,4% (p = 0,1467) меньше, чем у лиц с ИКК 0, но содержание вЧСРБ, наоборот, больше у обследованных 2-й группы (2,50 vs 3,1; p = 0,049).

Уровни ХС и ХС ЛПНП у пациентов с ИКК 0 оказались выше, чем аналогичные показатели лиц с ИКК > 0, при этом частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП в 1-й группе была явно меньше, чем по 2-й группе, несмотря на сопоставимое количество пациентов, принимавших статины.

Индекс 10-летнего риска ИБС MESA с учетом коронарного кальция (КК) у пациентов 2-й группы в 2,5 (p < 0,0343) раза превышал аналогичный показатель в 1-й группе (рис. 1). Статистически значимые различия касались и такого показателя, как отличие коронарного возраста от хронологического с учетом ИКК, в частности, таковой в группе пациентов с ИКК > 0 в 2,5 раза превышал аналогичный показатель пациентов 1-й группы (ИКК 0).

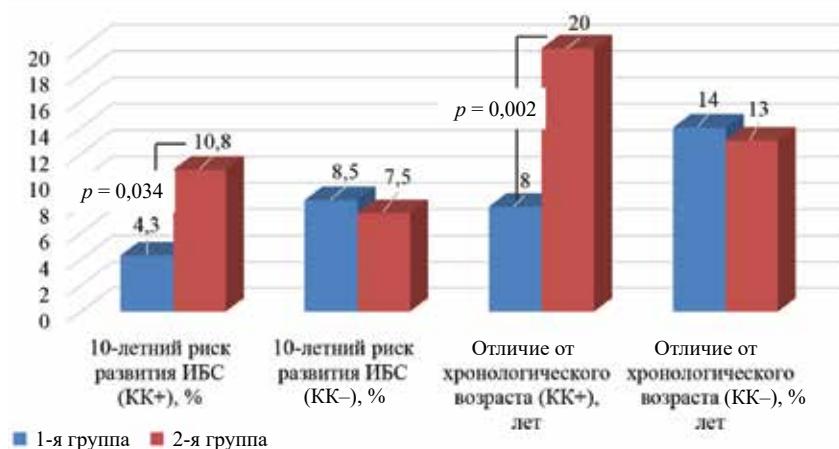


Рис. 1. Индекс риска развития ИБС в течение 10 лет и отличие коронарного возраста от хронологического в группах пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия или отсутствия коронарного кальция

Анализ глобальных данных ОФЭКТ миокарда представлен в табл. 2. Стандартные показатели ПСМ, резерва миокардиального кровотока и показатели миокардиального кровотока в покое и в условиях стресс-теста не различались между группами. При этом наблюдались статистически значимые

($p < 0,05$) различия по количеству КА с атеросклеротическими бляшками и количеству пациентов со стенозами 50–70%.

В табл. 3 представлены временные параметры ВРС, спектральные же показатели не имели значимых различий и в таблице не приведены.

Таблица 2

Данные МСКТ-КАГ и динамической ОФЭКТ миокарда пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом			
Показатель	Кальциевый индекс 0, $n = 11$	Кальциевый индекс > 0 , $n = 19$	p
Кальциевый индекс, ед. Агатстона, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0 [0,0; 0,0]	191,00 [68,0; 367,0]	0,000
Стеноз КА 50–70%, n (%)	3 (27,27)	11 (57,90)	0,008
Количество КА с АБ, n (%)	1,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,000
<i>Стандартные полукаличесственные индексы нарушения миокардиальной перфузии, баллы, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$</i>			
SSS	2,0 [0,0; 3,0]	2,0 [0,0; 3,0]	0,450
SRS	0,0 [0,00; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,568
SDS	2,0 [0,00; 3,0]	2,0 [0,0; 2,0]	0,217
<i>Показатели динамической ОФЭКТ, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$</i>			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,33 [0,81; 1,79]	1,29 [0,98; 1,75]	0,840
Покой-МК, мл/мин/г	0,94 [0,59; 1,23]	0,76 [0,56; 1,08]	0,367
PMK	1,41 [1,22; 1,61]	1,47 [1,23; 2,09]	0,429

Примечание. Здесь и в табл. 4: SDS – разница между нагрузкой и покойем; SRS – сумма баллов в покое; SSS – сумма баллов при нагрузке; АБ – атеросклеротические бляшки; КА – коронарная артерия; МСКТ-КАГ – мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; PMK – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке.

Таблица 3

Данные суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (показатели вариабельности ритма сердца в группах пациентов), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Показатель	Кальциевый индекс 0, $n = 11$	Кальциевый индекс > 0 , $n = 19$	p
SDNN, мс	123,50 [90,0; 169,0]	115,00 [99,0; 130,0]	0,5946
SDANN, мс	92,50 [70,0; 118,0]	93,00 [79,0; 102,0]	0,8801
SDNNIdx, мс	63 [53,0; 73,0]	59 [53,0; 72,0]	0,3948
NN50, мс	4132,50 [1731,0; 12890,0]	6189,00 [3578,0; 16397,0]	0,2049
NN100, мс	885,50 [369,0; 1499,0]	438,00 [269,0; 6363,0]	0,2049
pNN50, %	7,90 [4,0; 22,7]	5,75 [4,5; 18,0]	0,5946
rMSSD, %	57,00 [30,0; 72,0]	35,00 [27,0; 59,0]	0,0438

Примечание. Здесь и в табл. 5: SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR; SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения; SDNNIdx – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в указанный период записи; rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами; NN50 (100, 200) – количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 (100, 200) мс; pNN50 (100, 200)% – значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN интервалов анализируемого периода мониторирования (норма $6,3 \pm 0,8\%$); p – статистическая значимость межгрупповых различий.

При анализе результатов исследования ВРС выявлены признаки дезинтеграции вегетативной регуляции работы сердца, выражавшиеся в подавлении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что отражает один из показателей ВРС – rMSSD [19]. В частности, по сравнению с 1-й группой у пациентов с ИКК > 0 rMSSD оказалась ниже в 1,6 раза ($p = 0,044$).

Анализ характеристик кривых ROC-анализа показал, что уровни копептина $\leq 0,485$ нг/мл позволяют идентифицировать пациентов, ИКК которых превышает нулевую отметку, хотя показали невысокую,

но статистически значимую дискриминационную способность модели ($AUS = 0,672$; чувствительность 88%, специфичность 60%; $p = 0,021$) (рис. 2, a).

Лучшие характеристики бинарной классификации наличия или отсутствия коронарного кальция у пациентов с подозрением на ИБС среди гуморальных маркеров показал ХС ЛПНП $\leq 1,82$ ммоль/л ($AUC = 0,72$; чувствительность 52%, специфичность 89%; $p = 0,002$) (рис. 2, b) и комбинация вЧСРБ с катестатином (вЧСРБ $\leq 1,21$ г/л и катестатин $\leq 138,1$ мкг/мл; $AUC = 0,674$; чувствительность 56,2%; специфичность 82,2%; $p = 0,021$) (рис. 2, c).

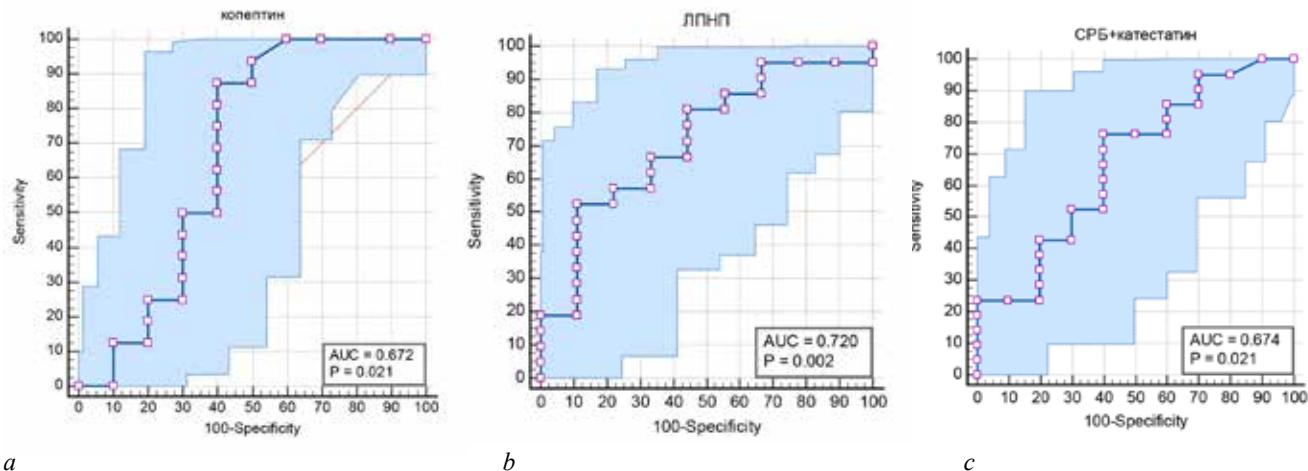


Рис. 2. Характеристики ROC кривых гуморальных биомаркеров для оптимальной бинарной классификации наличия или отсутствия коронарного кальция у пациентов с подозрением на ИБС (ROC-анализ): *a* – копептин; *b* – ХС ЛПНП; *c* – вчСРБ + катестатин. По оси ординат – чувствительность (%), по оси абсцисс – 100 минус специфичность (%). В прямоугольниках представлены оценки чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) для соответствующего порога решающего правила (Criterion), а также значения площади под кривой (AUC) вместе с оценками уровня значимости (*p*)

По данным корреляционного анализа установлены статистически значимые (значения *p* для данного анализа были в пределах от 0,001 до 0,02) взаимосвязи между 10-летним риском развития ИБС (с учетом ИКК) и отличием между «коронарным» и хронологическим возрастом с гуморальными биомаркерами, характеризующими нейрогуморальную активацию и отражающими выраженную эндогенное нейрогормонального стресса, индексами нарушения миокардиальной перфузии и показателями миокардиального кровотока и резерва (табл. 4). В частности, с 10-летним риском развития ИБС (с учетом ИКК) был прямо взаимосвязан объем нарушения

миокардиальной перфузии в покое (SRS) ($r = 0,60$), а также обратно ассоциированы показатели миокардиального кровотока в покое и при стрессе ($r = -0,45$ и $r = -0,35$ соответственно) и уровень копептина ($r = -0,31$). Показатель разницы (отличие) между «коронарным» и хронологическим возрастом отрицательно коррелировал с уровнями обоих биомаркеров (копептин – $r = -0,36$ и катестатин – $r = -0,44$) и прямо взаимосвязан с SRS ($r = 0,66$). В свою очередь, между 10-летним риском развития ИБС (с учетом ИКК) и отличием между «коронарным» и хронологическим возрастом имела место умеренная степень взаимосвязи ($r = 0,69$).

Таблица 4

«Тепловая карта» корреляционных связей между анализируемыми биомаркерами									
Параметр	Копептин	Катестатин	Стресс-МК	Покой-МК	PMK	SRS	SDS	10-летний риск	Отличие от ХВ
Копептин		*				*		*	*
Катестатин	*								*
Стресс-МК				*					*
Покой-МК			*		*				*
PMK						*			
SRS	*					*			*
SDS						*			
10-летний риск	*			*	*		*		*
Отличие от ХВ		*				*		*	

Примечание. ХВ – хронологический возраст. * – значения *p* для данного корреляционного анализа были в пределах от 0,001 до 0,05.

При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что наличие кальциноза коронарных артерий (ИКК 0) у пациентов с необструктивным поражением КА было независимо связано с уровнями параметров липидного спектра, катестатина и копептина, отягощенным семейным анамнезом

титивным поражением КА было независимо связано с уровнями параметров липидного спектра, катестатина и копептина, отягощенным семейным анамнезом

по ИБС, курением, сахарным диабетом и параметром ВРС, связанным с регуляцией парасимпатической активности вегетативной нервной системы (rMSSD) (табл. 5).

Таблица 5

Многовариантная модель линейной регрессии для оценки связи между наличием коронарного кальция и клиническими характеристиками, параметрами вариабельности ритма сердца и лабораторными биомаркерами		
Параметр	ОШ	95% ДИ
Снижение ХС ЛПНП $\leq 1,82$ ммоль/л	10,83	2,13–23,12
Снижение уровней копептина $\leq 0,485$ нг/мл	2,67	1,09–5,89
Ранняя наследственность ИБС	1,15	1,01–2,98
rMSSD ≤ 42 , мс	1,11	0,99–2,17
Повышение уровней ХС ЛПВП $\geq 1,12$ ммоль/л	6,73	4,87–11,65
Общий холестерин, ммоль/л	4,27	2,19–6,12
Сахарный диабет 2-го типа	3,59	1,98–7,18
Снижение концентрации катестатина $\leq 138,1$ мкг/мл	2,12	1,98–3,19
Прием статинов	2,10	1,16–5,98
SDNNidx ≤ 60 , мс	1,97	1,13–5,14
Курение	1,10	0,98–3,09

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; $p < 0,0001$.

Другие клинические, инструментальные, в том числе показатели миокардиального кровотока, и лабораторные параметры не показали статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленные данные свидетельствуют о большей полезности использования индекса коронарного кальция в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний и инструмента для стратификации сердечно-сосудистого риска, чем общепринятая оценка риска по Фрамингемской шкале, уровень С-реактивного белка или толщина интима-медиа сонной артерии, особенно в когорте промежуточного риска [2, 4, 20]. По данным проспективного когортного исследования MESA с участием 6 814 человек, наблюдавшихся в течение 3,8 лет, по сравнению с пациентами с ИКК 0 ($p < 0,001$) коэффициенты риска развития коронарного события составили 7,73 (ИКК 101–300) и 9,67 (ИКК > 300), а AUC модели были значительно выше (0,82 vs 0,77; $p < 0,001$) при добавлении ИКК к стандартным факторам риска [21].

M. Vonder и соавт. (2020) представили данные о том, что оценка коронарного кальция может иметь дополнительную ценность у пациентов со стабильной болью в груди для исключения ИБС в случае

нулевого балла или стратификации пациентов с повышенным риском, которым может потребоваться более интенсивное лечение [3]. I. Gottlieb и соавт. (2010) показали, что у симптоматических пациентов, направленных на традиционную коронарную ангиографию, отсутствие коронарной кальцификации не исключает обструктивную ИБС или необходимость реваскуляризации [22]. Обнаружение и характеристика коронарного атеросклероза с помощью визуализирующих инструментов являются ключевыми для определения тактики ведения пациентов с известной или предполагаемой ИБС [23].

Согласно консенсусу Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group, среди неинвазивных методов диагностики МСКТ-КАГ – ведущий метод для анализа коронарного атеросклероза [24]. При этом продемонстрировано, что отсутствие коронарной кальцификации не является надежным индикатором отсутствия функционально значимого сужения просвета КА [21, 25], в частности, у 3,5% симптоматических пациентов, по данным исследования CONFIRM ($n = 10\ 037$), обнаруживаются стенозы КА 50–70% [26].

В нашем исследовании у пациентов неокклюзирующими коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия или отсутствия кальция в КА мы изучили наличие ассоциаций между традиционными факторами 10-летнего индекса риска ИБС MESA, вариабельностью ритма сердца и гуморальными маркерами симпатической активности. Мы показали, что у пациентов с ИКК более 0 10-летний риск развития ИБС в 2,5 раза выше ($p = 0,034$) по сравнению с пациентами с отсутствием кальциноза КА. Возраст КА у лиц 2-й группы также в 2,5 раза ($p = 0,02$) превышает соответствующий показатель 1-й группы. При этом 10-летний риск развития ИБС был ассоциирован с суммой баллов в покое по данным ОФЭКТ миокарда и обратно коррелировал с показателями миокардиального кровотока в покое и при нагрузке. Возможно, слабая сила взаимосвязи обусловлена как небольшим числом наблюдений, так и влиянием совокупности клинических факторов риска ССЗ в динамику показателей миокардиального кровотока и резерва, что не противоречит мнению и других исследователей [27].

Установлено, что стенозы хотя бы в одной КА 50–70% находили у 27,3 и 57,9% пациентов с ИКК 0 и ИКК > 0 соответственно, причем все они имели умеренный, высокий или очень высокий риск. При этом, по данным оценки миокардиального кровотока и перфузии, статистически значимых различий мы не получили. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов без коронарного атеросклероза имела место тенденция к снижению

миокардиального кровотока в покое, хотя стресс-МК был практически на одном уровне. Это обусловило тенденцию к снижению резерва миокардиального кровотока в данной группе по сравнению со 2-й группой. Надо отметить, что данных, касающихся оценки ишемии миокарда в исследованиях перфузии миокарда у пациентов с ИКК 0, в научной литературе явно недостаточно. Р.О. Neves и соавт. (2017) представлена сводные результаты восьми исследований ($n = 3\,717$), в которых выполнялась визуализация перфузии миокарда в условиях стресс-теста: в среднем ишемию миокарда выявляли у 7% пациентов с ИКК 0 и у 13% пациентов с ИКК > 0 [25].

По данным корреляционного анализа, ассоциаций параметров вариабельности ритма сердца с клинико-лабораторными показателями и показателями динамической ОФЭКТ сердца и МСКТ-КАГ не выявлено, но было отмечено снижение уровня гMSSD у пациентов с ИКК > 0 , что свидетельствует дезинтеграции вегетативной регуляции работы сердца, проявившейся в подавлении парасимпатической активности ВРС, и подтверждается данными R.A. Hoshi и соавт. (2023), из которых следует, что наличие кальциноза КА связано с худшим кардиовегетативным профилем [10, 28]. Следует обратить внимание и на тот факт, что, по данным многофакторного анализа, несколько показателей ВРС, характеризующих параметры симпатической активности у пациентов с неокклюзирующим атеросклерозом, были связаны с коронарным кальцинозом: гMSSD ОШ 1,105 (95% ДИ 0,99–2,17; $p < 0,000$) и SDNNidx ОШ 2,52 (95% ДИ 1,13–3,94; $p < 0,000$).

Кроме перечисленных показателей, в качестве независимых маркеров коронарного кальциноза выступили такие клинические факторы, как наличие сахарного диабета ОШ 3,59 (95% ДИ 1,98–7,18; $p < 0,000$), анамнеза курения ОШ 1,1 (95% ДИ 0,98–3,09; $p < 0,000$) и семейного анамнеза преждевременной ИБС ОШ 1,15 (95% ДИ 1,01–2,98; $p < 0,000$), факт приема статинов ОШ 2,10 (95% ДИ 1,16–5,98; $p < 0,000$), а также гуморальные биомаркеры симпатической активности и риска ССЗ – катестатин ОШ 2,12 (95% ДИ 1,98–3,19; $p < 0,000$) и копептин ОШ 2,67 (95% ДИ 1,09–5,89; $p < 0,000$), и показатели липидного спектра – ХС ЛПНП ОШ 10,83 (95% ДИ 2,13–23,12; $p < 0,000$), ХС ЛПВП ОШ 6,73 (95% ДИ 4,87–11,65; $p < 0,000$), общий холестерин ОШ 4,27 (95% ДИ 2,19–6,12; $p < 0,000$).

При оценке уровней показателей липидного спектра было отмечено, что у пациентов с ИКК 0 содержание ОХС и ХС ЛПНП явно выше, чем у лиц с ИКК > 0 . При этом количество пациентов, принимающих статины и, тем более, достигавших целевые

уровни ХС ЛПНП, в 1-й группе ниже (63,6 vs 78,9% и 9,1 vs 21,1%) по сравнению со 2-й группой. Статистической значимости в отношении этих показателей мы не получили, но должны отметить четкую тенденцию. Этому не противоречат результаты исследований, свидетельствующие о том, что терапия статинами увеличивает кальцификацию коронарных бляшек, поэтому исследователи обращают внимание на то обстоятельство, когда начинается профилактическая терапия и эффективное лечение факторов риска, степень кальцификации КА может увеличиваться, а риск сердечно-сосудистых событий снижаться [9].

Об увеличении общего содержания кальция в структуре атеросклеротических бляшек, а также отсутствии влияния на степень стенозирования КА говорят и данные многоцентрового исследования PARADIGM. В частности, было установлено, что у пациентов, которым была назначена терапия статинами (розува- и аторвастатин), отмечалось статистически значимое замедление прогрессии общего объема бляшки ($1,76 \pm 2,40\%$ против $2,04 \pm 2,37\%$ в год) и не наблюдалось увеличение объема мягкотканного компонента ($0,49 \pm 2,39\%$ против $1,06 \pm 2,42\%$ в год) по данным МСКТ-КГ по сравнению с лицами, не получавшими данные препараты [29, 30]. В исследовании NOTIFY-1 ($n = 173$) было установлено, что у пациентов, которыми профилактическая терапия статинами была начата раньше и которые были более привержены к лечению, уровни ХС ЛПНП были значительно ниже по сравнению с группой стандартного лечения (97,2 vs 115,3 мг/дл; $p = 0,005$ соответственно) [31].

Таким образом, на данном этапе исследований как с научной, так и с практической точки зрения важным является акцент на использовании САС для оценки возможностей его применения в качестве инструмента стратификации персонального риска, а также определения его вклада в принятие решений о лечебной стратегии у отдельного пациента. Вместе с тем отсутствие рандомизированных контролируемых исследований в отношении возможностей использования коронарного кальция, требующих больших финансовых затрат, остается актуальной проблемой, но количество новых исследований в этой области и их очевидная полезность означают, что интеграция использования коронарного кальция в процессы визуализации сердечно-сосудистой системы и стратификации риска, скорее всего, вопрос времени, а не вопрос возможностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие кальция в коронарных артериях у пациентов с необструктивным поражением КА ассо-

циировано с отягощенным семейным анамнезом преждевременной ИБС, дезинтеграцией вегетативной регуляции работы сердца, выражющейся в подавлении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и отсутствии значимых уровней гуморальных маркеров симпатической активности. Определены пороговые значения ХС ЛПНП и копептина, которые у таких пациентов могут использоваться в качестве маркеров наличия или отсутствия коронарного кальция. Независимыми предикторами отсутствия кальциоза коронарных артерий (ИКК 0) у пациентов с необструктивным поражением КА являются показатели липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) и уровни копептина, наличие отягощенного семейного анамнеза по ИБС, статус курения и параметры ВРС, связанными с регуляцией парасимпатической активности вегетативной нервной системы (SDANN, SDNNidx, rMSSD).

Ограничения настоящего исследования: 1) небольшой объем выборки пациентов; 2) отсутствие контрольной группы условно здоровых лиц; 3) не проводилась оценка прогностического значения ИКК.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях. *Терапевтический архив*. 2013;85(9):4–10.
- Hecht H.S. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015;8(5):579–596. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.02.006.
- Vonder M., van der Aalst C.M., de Koning H.J. Coronary artery calcium scoring in individuals at risk for coronary artery disease: current status and future perspectives. *British Journal of Radiology*. 2020;93(1113):20190880. DOI: 10.1259/bjr.20190880.
- Yamaoka T., Watanabe S. Artificial intelligence in coronary artery calcium measurement: barriers and solutions for implementation into daily practice. *European Journal of Radiology*. 2023;164:110855. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.110855.
- Воробьева Е.Н., Усолкин К.М., Мух Е.А., Воробьев Р.И., Насонов В.А. Гавриленко Н.М. Автоматизированное прогнозирование инфаркта миокарда и инсульта. *Успехи современного естествознания*. 2005;4:48–49.
- Пушкарев Г.С., Мацкеплишвили С.Т., Кузнецов В.А., Акимова Е.В. Алгоритм оценки суммарного десятилетнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин 25–64 лет г. Тюмени (Тюменская шкала риска). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(3):14–21. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-3-14-21.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W. et al. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320(3):272–280. DOI: 10.1001/jama.2018.8359.
- Groen R.A., Jukema J.W., van Dijkman P.R.M., Bax J.J., Lamb H.J., Antoni M.L. et al. The clear value of coronary artery calcification evaluation on non-gated chest computed tomography for cardiac risk stratification. *Cardiol. Ther.* 2024;13(1):69–87. DOI: 10.1007/s40119-024-00354-9.
- Hoshi R.A., Santos I.S., Bittencourt M.S., Dantas E.M., Andreão R.V., Mill J.G. et al. Association of coronary artery calcium with heart rate variability in the Brazilian longitudinal study of adult health – ELSA-Brasil. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2023;56:e12364. DOI: 10.1590/1414-431X2023e12364.
- Vaseghi M., Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008;50(6):404–419. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.01.003.
- Borovac J.A., D'Amario D., Bozic J., Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J. Cardiol.* 2020;12(8):373–408. DOI: 10.4330/wjc.v12.i8.373.
- Копьева К.В., Малыцева А.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(6):918–927. DOI: 10.17816/KMJ109034.
- Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М., Сморгон А.В., Ахмедов Ш.Д., Калюжин В.В. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе: клиническая полезность оценки вариабельности сердечного ритма. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):28–38. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-2-28-38.
- Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M.Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990;15(4):827–832. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Мочула А.В., Мочула О.В., Малыцева А.Н., Сулейманова А.С., Капилевич Н.А., Рябов В.В. и др. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;39(3):66–74. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-3-6674.
- McClelland R.L., Jorgensen N.W., Budoff M., Blaha M.J., Post W.S., Kronmal R.A. et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J.*

- Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(15):1643–1653. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.035.
18. Blaha M.J., Naazie I.N., Cainzos-Achirica M., Dardari Z.A., DeFilippis A.P., McClelland R.L., et al. Derivation of a Coronary Age Calculator Using Traditional Risk Factors and Coronary Artery Calcium: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(6):e019351. DOI: 10.1161/JAHA.120.019351.
19. Алиева А.М., Булаева Н.И., Громова О.И., Голухова Е.З. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2015;3:42–55. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.03.04.
20. Graby J., Soto-Hernaez J., Murphy D., Oldman J., Burnett T.A., Charters P.F-P. et al. Coronary artery calcification on routine CT has prognostic and treatment implications for all ages. *Clin. Radiol.* 2023;78:412–420. DOI: 10.1016/j.crad.2023.02.00.
21. McClelland R.L., Chung H., Detrano R., Post W., Kronmal R.A. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580696.
22. Gottlieb I., Miller J.M., Arbab-Zadeh A., Dewey M., Clouse M.E., Sara L. et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(7):627–634. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.072.
23. Freeman A.M., Raman S.V., Aggarwal M., Maron D.J., Bhatt D.L., Parwani P. et al. Integrating coronary atherosclerosis burden and progression with coronary artery disease risk factors to guide therapeutic decision making. *Am. J. Med.* 2023;136(3):260–269.e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.10.021.
24. Mézquita A.J.V., Biavati F., Falk V., Alkadhi H., Hajhosseiny R., Maurovich-Horvat P. et al. Clinical quantitative coronary artery stenosis and coronary atherosclerosis imaging: a Consensus Statement from the Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(10):696–714. DOI: 10.1038/s41569-023-00880-4.
25. Neves P.O., Andrade J., Monçao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol. Bras.* 2017;50(3):182–189. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0235.
26. Villines T.C., Hulten E.A., Shaw L.J., Goyal M., Dunning A., Achenbach S. et al. CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(24):2533–2540. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.851.
27. Curillova Z., Yaman B.F., Dorbala S., Kwong R.Y., Sitek A., El Fakhri G. et al. Quantitative relationship between coronary calcium content and coronary flow reserve as assessed by integrated PET/CT imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009;36(10):1603–1610. DOI: 10.1007/s00259-009-1121-1.
28. Лысенкова Н.О., Румянцева М.И., Кратнов А.Е. Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру*. 2016;11(128):33–35.
29. Lee S.E., Chang H.J., Sung J.M., Park H.B., Heo R., Rizvi A. et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(10):1475–1484. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015.
30. Lee S.E., Sung J.M., Andreini D., Budoff M.J., Cademartiri F., Chinnaian K. et al. Differential association between the progression of coronary artery calcium score and coronary plaque volume progression according to statins: the Progression of Atherosclerotic PLAque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (PARADIGM) study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(11):1307–1314. DOI: 10.1093/eihci/jez022.
31. Sandhu A.T., Rodriguez F., Ngo S., Patel B.N., Mastrodicasa D., Eng D. et al. Incidental Coronary Artery Calcium: Opportunistic Screening of Previous Nongated Chest Computed Tomography Scans to Improve Statin Rates (NOTIFY-1 Project). *Circulation*. 2023;147(9):703–714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.459022.

Вклад авторов

Гракова Е.В. – получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, статистическая обработка данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Копьевая К.В. – интерпретация клинических данных, выполнение суточного мониторирования ЭКГ, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания рукописи. Мальцева А.Н., Дащеева А.С. – проведение сцинтиграфических исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания рукописи. Завадовский К.В. – проведение сцинтиграфических исследований и оценка параметров кровотока, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания рукописи. Гусакова А.М. – определение уровней биомаркеров в сыворотке крови, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания рукописи. Ворожцова И.Н. – получение и интерпретация клинических данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания рукописи. Анциферова Е.Л., Шадрина Ю.Л. – интерпретация клинических данных, заполнение базы данных, окончательное утверждение содержания рукописи.

Информация об авторах

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Мальцева Алина Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, maltseva.alina.93@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1311-0378>

Дашеева Аяна Семеновна – аспирант, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, dasheevaayana@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0004-7003-6559>

Завадовский Константин Валерьевич – д-р мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, konstzav@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

Гусакова Анна Михайловна – канд. фармацевт. наук, науч. сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, anna@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

Сваровская Алла Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kuznecova-all@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7834-2359>

Ворожцова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор отдела научно-образовательной деятельности, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, abv1953@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1610-0896>

Анциферова Ева Львовна – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, antsiferovaeva@list.ru

Шадрина Юлия Леонидовна – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, shadrina.yulia13@yandex.ru

(✉) **Гракова Елена Викторовна**, gev@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 17.10.2024;
одобрена после рецензирования 04.11.2024;
принята к публикации 14.01.2025

УДК 616-006.04-021.3-036.88
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-28-35>

Анализ структуры летальных исходов от спорадических метахронных первично-множественных злокачественных новообразований в стационаре общего профиля

**Завьялова М.В.^{1,2}, Завьялов А.В.², Письменный Д.С.^{1,2}, Пикалова Л.В.^{1,3},
Жуйкова Л.Д.¹, Падеров Ю.М.², Грищенко М.Ю.^{2,3}, Вторушин С.В.^{1,2}, Литвяков Н.В.¹,
Перельмутер В.М.¹**

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести анализ структуры летальных исходов от спорадических метахронных первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО) за период с 2017 по 2023 г. на примере стационара общего профиля.

Материалы и методы. Исследовались случаи летальных исходов 2 394 больных, поступивших в порядке скорой помощи в стационар общего профиля. В 2017–2023 гг. выявлено 29 метахронных ПМЗНО, что составило 1,3% от общего числа летальных исходов и 11% – от злокачественных новообразований. Медиана возраста больных соответствовала 72,0 (69,0–82,0) годам. Изучались протоколы патологоанатомических исследований аутопсийного материала пациентов, поступивших в стационарное отделение клиник общего профиля СибГМУ. В случаях с метахронными ПМЗНО анализировались нозологическая структура, стадия процесса, гистологическая форма новообразования, срок между диагностикой первой и второй злокачественной опухоли, непосредственная причина смерти. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Первая опухоль чаще была представлена плоскоклеточным раком кожи (21%) или инвазивной протоковой карциномой молочной железы (17,5%). Временной промежуток между диагностикой первой и второй опухоли составлял 72,0 (48,0–96,0) мес. Все пациенты были радикально пролечены по поводу первой опухоли без прогрессирования. Вторые метахронные опухоли в 72% были верифицированы в запущенной стадии и являлись причиной смерти больных. Чаще (17,5%) они были представлены диффузным раком желудка.

Заключение. Метахронные ПМЗНО могут возникать через длительный временной промежуток (около 6 лет) после первых, часто в запущенных формах (в данном исследовании преимущественно посмертно – 69%), являясь причиной смерти больных. Наиболее частыми первыми опухолями при спорадических метахронных ПМЗНО являются плоскоклеточный рак кожи и протоковая карцинома молочной железы, а основным органом-мишенью для повторного развития онкопатологии – желудок.

Ключевые слова: спорадические, метахронные, первично-множественные, злокачественные новообразования

✉ Письменный Дмитрий Сергеевич, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено независимым этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5600 от 23.10.2017).

Для цитирования: Завьялова М.В., Завьялов А.В., Письменный Д.С., Пикалова Л.В., Жуйкова Л.Д., Падеров Ю.М., Грищенко М.Ю., Вторушин С.В., Литвяков Н.В., Перельмутер В.М. Анализ структуры летальных исходов от спорадических метахронных первично-множественных злокачественных новообразований в стационаре общего профиля. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):28–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-28-35>.

Analysis of the structure of deaths from sporadic metachronous primary multiple malignant neoplasms in a general hospital

**Zavyalova M.V.^{1,2}, Zavyalov A.V.², Pismenny D.S.^{1,2}, Pikalova L.V.^{1,3}, Zhuykova L.D.¹,
Paderov Yu.M.², Grishchenko M.Yu.^{2,3}, Vtorushin S.V.^{1,2}, Litvyakov N.V.¹, Perelmutter V.M.¹**

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

³ Tomsk Regional Oncology Center

115 Lenin Ave., 634009 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze the structure of deaths from sporadic metachronous primary multiple malignant neoplasms in 2017–2023 in a multidisciplinary inpatient facility.

Materials and methods. The study included 2,394 fatal cases of patients hospitalized in a multidisciplinary inpatient facility for emergency medical care. In 2017–2023, 29 metachronous primary multiple malignant neoplasms were identified, which was 1.3% of the total number of fatal outcomes and 11% of malignant neoplasms. The median age of patients was 72.0 (69.0–82.0) years. We examined the protocols of pathological studies of autopsy material of patients hospitalized in the inpatient facility of multidisciplinary clinics of Siberian State Medical University. In patients with metachronous primary multiple malignant neoplasms, the nosological structure, stage of the process, histological form of the neoplasm, the period between the diagnosis of the first and second malignant tumor, and the immediate cause of death were analyzed. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 software package.

Results. The first tumor was most often caused by squamous cell skin cancer (21%) or invasive ductal carcinoma of the breast (17.5%). The interval between the diagnosis of the first and second tumor was 72.0 (48.0–96.0) months. All patients received definitive treatment for the first tumor without progression. The second metachronous tumors were verified in an advanced stage in 72% of cases and caused the death of patients. Most often (17.5%) these were diffuse gastric cancer.

Conclusion. Metachronous primary multiple malignant tumors can occur long after the first ones (about 6 years), often in advanced forms (in this case, tumors verified exclusively postmortem – 69%), being the cause of death of patients. The most common first tumors in sporadic metachronous primary multiple malignant neoplasms are recurrent squamous cell skin cancer and ductal carcinoma of the mammary gland. The main target organ for the development of oncopathology is the stomach.

Keywords: sporadic, metachronous, primary multiple, malignant neoplasms

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of financing. The authors declare no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Independent Ethics Committee of SibMed (Protocol No. 5600 dated 23.10.2017).

For citation: Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Pismenny D.S., Pikalova L.V., Zhuykova L.D., Paderov Yu.M., Grishchenko M.Yu., Vtorushin S.V., Litvyakov N.V., Perelmuter V.M. Analysis of the structure of deaths from sporadic metachronous primary multiple malignant neoplasms in a general hospital. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):28–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-28-35>.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной онкологии является неуклонный рост первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО). Распространенность первично-множественных злокачественных опухолей в мире составляет от 2 до 17% [1]. За период с 2015 по 2023 г. в России число выявленных в отчетном году ПМЗНО увеличилось с 39 195 до 77 433, процент ПМЗНО от числа впервые выявленных злокачественных новообразований – с 6,7 до 11,5, а показатель ПМЗНО на 100 тыс. населения – с 26,8 до 52,8. На конец 2023 г. 288 345 больных, состоящих под диспансерным наблюдением, имели ПМЗНО, что составляло 6,9% от общего числа больных, находившихся на учете в учреждениях онкологического профиля [2].

Причиной возникновения ПМЗНО могут являться наследственные и ненаследственные факторы [3–7]. Обнаружение генетических нарушений, возможно связанных с наследственными синдромами, является эффективным инструментом для ранней диагностики ПМЗНО и выбора оптимальной тактики лечения [8]. Однако около 70% ПМЗНО представлено случаями спорадически возникающих метахронных злокачественных опухолей, диагностированных с интервалом 6 и более месяцев с момента верификации первого новообразования [8, 9]. Неуклонный рост их числа объясняют совершенствованием методов ранней диагностики и терапии злокачественных новообразований и, как следствие, увеличением выживаемости онкологических больных, экологическими, биологическими факторами, увеличением общей продолжительности жизни населения [10–12]. Однако до сих пор отсутствует единая концепция в понимании ключевых механизмов развития спорадических метахронных ПМЗНО, не анализируется должным образом нозологическая структура и смертность от спорадических метахронных ПМЗНО.

Изучение клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей с целью выяв-

ления этих механизмов, а также анализ структуры летальных исходов от спорадических метахронных ПМЗНО может явиться платформой для разработки системы раннего выявления второй опухоли с последующим своевременным радикальным лечением, что значительным образом скажется на улучшении качества жизни, увеличении сроков общей выживаемости, снижении смертности больных спорадическими метахронными ПМЗНО.

Цель исследования – провести анализ структуры летальных исходов от спорадических метахронных первично-множественных злокачественных новообразований за период с 2017 по 2023 г. на примере стационара общего профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовались случаи летальных исходов 2 394 больных, поступивших в порядке скорой помощи в клиники стационара общего профиля г. Томска в период с 01.01.2017 по 31.12.2023, включающие 264 случая злокачественных новообразований. Изучались протоколы патологоанатомических исследований аутопсийного материала. Методом световой микроскопии с применением микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия) исследовались гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. В случаях с метахронными ПМЗНО анализировались нозологическая структура, стадия процесса, гистологическая форма новообразования, срок между диагностикой первой и второй злокачественной опухоли, непосредственная причина смерти.

Статистическую обработку выполняли с применением пакета программ Statistica 10.0. Использовали базовую статистику и непараметрические критерии. Частоту выявления признаков определяли методом описательной статистики. Сравнение частоты выявления признаков выполняли с использованием Т-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5600 от 23.10.2017).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2017–2023 гг. было выявлено 29 спорадических метахронных ПМЗНО, что составило 1,3% от общего числа летальных исходов и 11% от числа летальных исходов от злокачественных новообразований. Медиана возраста больных ПМЗНО соответствовала 72,0 (69,0–82,0) годам. Первая опухоль чаще была представлена плоскоклеточным раком кожи (21,0%) или инвазивной протоковой карциномой молочной железы (17,5%). Другие локализации встречались реже (табл. 1).

Таблица 1

Локализация и морфологический тип первой опухоли умерших пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями, n = 29	
Локализация и гистотип первой опухоли	Количество больных, абс. ч. (%)
Кожа, плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки	6 (21,0), $p_{3, 4, 5, 10, 12} = 0,017$, $p_{8, 9, 11} = 0,047$
Молочная железа, инвазивная протоковая карцинома	5 (17,5), $p_{3, 4, 5, 10, 12} = 0,037$
Желудок, adenокарцинома умеренной степени дифференцировки	1 (3,5)
Щитовидная железа, папиллярный рак	1 (3,5)
Прямая кишка, adenокарицнома умеренной степени дифференцировки	1 (3,5)
Предстательная железа, ацинарная adenокарцинома	4 (14)
Легкое, инвазивная adenокарцинома	3 (10,5)
Ободочная кишка, adenокарицнома умеренной степени дифференцировки	2 (6,5)
Почка, светлоклеточный почечноклеточный рак	2 (6,5)
Тело матки, эндометриоидная adenокарицнома	1 (3,5)
Мочевой пузырь, уротелиальная карцинома высокой степени дифференцировки	2 (6)
Слюнная железа, аденоиднокистозный рак	1 (3,5)
Итого	29 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: абс. ч. – абсолютное число.

В качестве второй опухоли при метахронных первично-множественных злокачественных новообразованиях чаще (17,5%) выявлялся диффузный рак желудка (табл. 2).

Сочетания первой и второй опухоли были разнообразные. Из 29 исследованных случаев метахронных

ПМЗНО было обнаружено 27 разных комбинаций. Повторились лишь дважды такие последовательности, как кожа – желудок и молочная железа – яичник (табл. 3).

Таблица 2

Локализация и морфологический тип второй опухоли умерших пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями, n = 29

Локализация и гистотип второй опухоли	Количество больных, абс. ч. (%)
Молочная железа, инвазивная дольковая карцинома	3 (11)
Легкое, мелкоклеточный рак	4 (14)
Желудок, диффузный рак	5 (17,5) $p_{5, 6, 8, 12} = 0,031$
Поджелудочная железа, протоковая adenокарцинома низкой степени дифференцировки	2 (6,5)
Щитовидная железа, папиллярный рак	1 (3,5)
Кожа, плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки	1 (3,5)
Прямая кишка, adenокарицнома низкой степени дифференцировки	2 (6,5)
Печень, холангикоаденокарцинома внутрипеченочных желчных протоков	1 (3,5%)
Ободочная кишка, adenокарцинома умеренной степени дифференцировки	2 (6,5)
Предстательная железа, ацинарная adenокарцинома	2 (6,5)
Тело матки, серозная карцинома высокой степени злокачественности	3 (11)
Ротоглотка, плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки	1 (3,5)
Яичник, серозная карцинома высокой степени злокачественности	2 (6,5)

Таблица 3

Сочетания локализации первой и второй опухолей умерших пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями, n = 29

Сочетания локализации первой и второй опухоли	Количество больных, абс. ч. (%)
Кожа – молочная железа	1 (3,5)
Молочная железа – молочная железа	1 (3,5)
Желудок – легкое	1 (3,5)
Щитовидная железа – желудок	1 (3,5)
Молочная железа – поджелудочная железа	1 (3,5)
Прямая кишка – щитовидная железа	1 (3,5)
Кожа – кожа	1 (3,5)
Предстательная железа – прямая кишка	1 (3,5)
Предстательная железа – печень	1 (3,5)
Кожа – ободочная кишка	1 (3,5)
Легкое – предстательная железа	1 (3,5)
Ободочная кишка – предстательная железа	1 (3,5)
Легкое – тело матки	1 (3,5)
Кожа – желудок	2 (6,25)
Легкое – ободочная кишка	1 (3,5)
Сигмовидная кишка – тело матки	1 (3,5)

Окончание табл. 3

Сочетания локализации первой и второй опухоли	Количество больных, абс. ч. (%)
Почка правая – легкое	1 (3,5)
Предстательная железа – желудок	1 (3,5)
Почка – ротоглотка	1 (3,5)
Тело матки – молочная железа	1 (3,5)
Мочевой пузырь – прямая кишка	1 (3,5)
Слюнная железа – поджелудочная железа	1 (3,5)
Молочная железа – яичник	2 (6,25)
Предстательная железа – легкое	1 (3,5)
Молочная железа – тело матки	1 (3,5)
Мочевой пузырь – желудок	1 (3,5)
Кожа – легкое	1 (3,5)

Временной промежуток между диагностикой первой и второй опухолей составлял 72,0 (48–96) мес (около 6 лет). Все пациенты были радикально прооперированы по поводу первой опухоли, прогрессирования не наблюдалось. Вторая опухоль была впервые обнаружена при поступлении пациентов в тяжелом состоянии по скорой помощи, часто соответствовала критерию T4 (48%) и сопровождалась отдаленным метастазированием (72%) (рис. 1). В 69% случаев спорадических метахронных ПМЗНО гистологиче-

ски были верифицированы лишь посмертно. Определенные трудности возникали при наличии у пациентов второй (метахронной) опухоли в печени или легком. Дифференцировать ее от возможного прогрессирования первого новообразования с отдаленным метастазированием в легкое или печень оказалось возможным с помощью обычной световой микроскопии в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, благодаря разным гистотипам первой и второй опухоли.

В иных случаях для дифференциального диагноза между метастатическим поражением и ПМЗНО необходимо было бы выполнять иммуногистохимическое исследование. Изучение локализации отдаленного метастазирования второй опухоли показало, что чаще (39%) наблюдалось изолированное массивное метастатическое поражение печени, реже – изолированное массивное метастатическое поражение легких (20%), еще реже – головного мозга (4,5%), костей (4,5%) или генерализованное поражение с вовлечением в метастатический процесс нескольких органов с разным сочетанием: легкие и печень (9,5%), прочие варианты множественного метастазирования – по одному случаю (4,5%) (рис. 2).

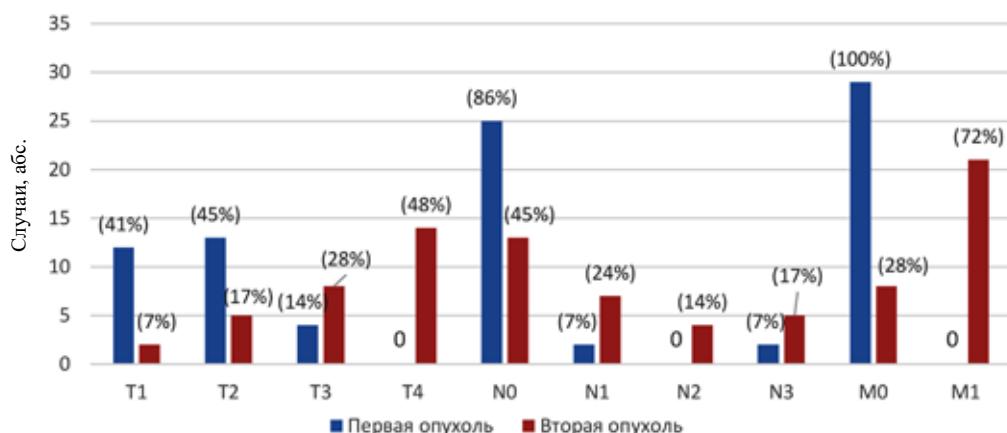


Рис. 1. Критерии TNM первой и второй опухоли при первично-множественных злокачественных новообразованиях, $n = 29$

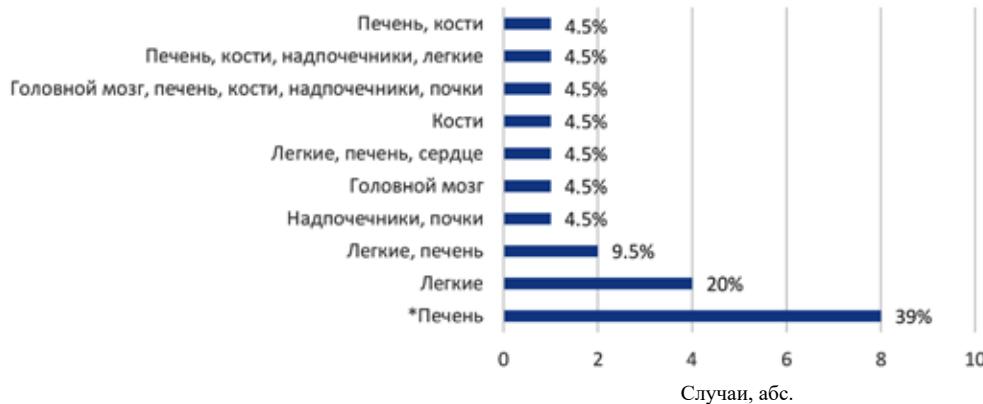


Рис. 2. Локализация отдаленных метастазов при первично-множественных злокачественных новообразованиях, $n = 21$:

$$* p_{1, 5, 6, 7, 8, 9, 10} = 0,003; \\ p_2 = 0,011$$

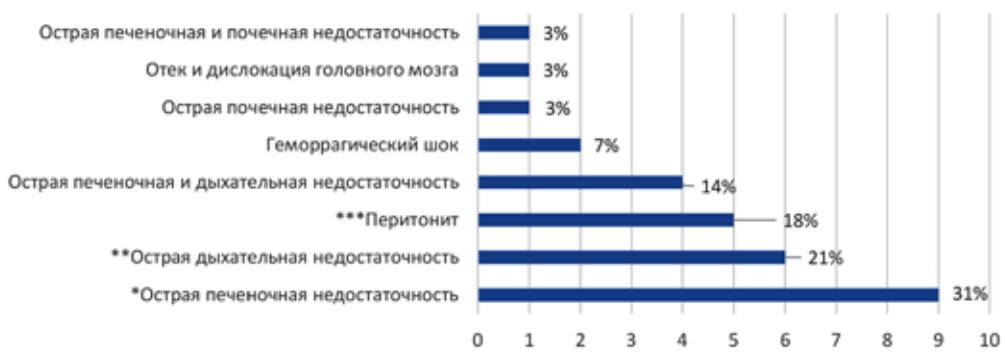


Рис. 3. Причины смерти при первично-множественных злокачественных новообразованиях,
 $n = 29$: * $p_{4,5,6} = 0,002$; $p_8 = 0,009$; ** $p_{4,5,6} = 0,017$; *** $p_{4,5,6} = 0,031$

В случаях с метахронными ПМЗНО чаще причиной смерти являлась острая печеночная недостаточность, связанная с массивным метастатическим поражением печени (31%), острая дыхательная недостаточность, вызванная массивным метастатическим поражением легких (21%), и перитонит, осложнивший механическую кишечную непроходимость, вызванную опухолевым стенозом (18%). Кроме того, в некоторых случаях были диагностированы такие причины смерти, как сочетание острой печеночной и дыхательной (21%) недостаточности; острая почечная недостаточность; отек и дислокация головного мозга; сочетание острой печеночной и почечной недостаточности; геморрагический шок (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема развития ПМЗНО многогранна и очень сложна. В научной литературе описываются в основном случаи ПМЗНО конкретных локализаций [13, 14]. Острота вопросов изучения закономерностей развития ПМЗНО в популяционном аспекте набирает обороты. Помимо накопленной наследственной отягощенности, факторов риска урбанизированной внешней среды, привычных интоксикаций (алкоголь, курение), радиохимиотерапии первых новообразований, рост заболеваемости ПМЗНО ассоциирован с совершенствованием лечебно-диагностической помощи, онкологической в частности [3], что способствует повышению продолжительности жизни онкологических больных, а значит и риску возникновения повторных опухолей. На величину показателя заболеваемости множественными неоплазиями помимо территориальных особенностей истинной множественности онкопатологии влияет качество диагностики и мониторинга онкопатологии в регионе [2].

Данное исследование, проведенное на основе изучения случаев летальных исходов больных, госпитализированных в порядке скорой помощи па-

циентов, свидетельствует о проблемах мониторинга онкологических больных: в 72% случаев вторая опухоль была диагностирована в запущенной форме с отдаленным метастазированием, в 69% – посмертно. Высокий уровень запущенности [2] тревожен и при впервые выявленной онкопатологии, а при манифестиации повторных опухолей – вдвое. При существующем федеральном регламенте пожизненного диспансерного наблюдения с ежегодным как минимум контрольным обследованием онкологических больных, выявление повторных злокачественных опухолей в распространенной форме должно быть исключением.

Анализ показал, что при отсутствии в большинстве случаев топоморфологических ассоциативных связей ПМЗНО стоит акцентировать внимание на плоскоклеточном раке кожи и протоковой карциноме молочной железы в качестве наиболее часто встречающегося первого злокачественного новообразования. Рак кожи был связан с развитием метахронных опухолей молочной железы, кожи, ободочной кишки, легкого и в двух случаях – желудка, рак молочной железы – другой молочной железы, поджелудочной железы, яичника и дважды – тела матки.

Данный результат близок к выводам некоторых авторов [15] по мониторингу радикально пролеченных пациентов, с указанием органов, в которых с большей вероятностью могут возникнуть метахронные опухоли: при раке кожи – это молочная железа, тело матки, желудок и толстая кишка, при раке молочной железы – вторая молочная железа, тело матки, желудок, кожа и яичники. Литературным сведениям [15] соответствуют и полученные данные о более частом метахронном злокачественном опухолевом процессе в желудке (17,5%). Данное обстоятельство актуализирует изучение рака желудка в качестве второй опухоли при спорадических метахронных ПМЗНО: его ассоциативных связей с определенными типами рака.

Открытым остается вопрос примерных сроков развития повторных опухолей в зависимости от топоморфологических характеристик первой опухоли и других факторов риска. В нашем исследовании – это около 6 лет, но стоит учитывать манифестацию этого события в запущенной форме со множественным в основном отдаленным метастазированием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метахронные первично-множественные злокачественные опухоли могут возникать через длительный временной промежуток (около 6 лет) после первых, часто в запущенных формах (в данном исследовании преимущественно посмертно – 69%), являясь причиной смерти больных. Наиболее частыми первыми опухолями при спорадических метахронных ПМЗНО являются плоскоклеточный рак кожи и протоковая карцинома молочной железы, а основным органом-мишенью для повторного развития онкологии – желудок.

Актуальным представляется продолжение исследований закономерностей развития ПМЗНО с поиском решений, направленных на разработку методов прогнозирования вторых злокачественных опухолей по совокупности клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов, а также системы сопровождения данного контингента больных с целью ранней диагностики второй опухоли и повышения эффективности противоопухолевого лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zhou X., Wang L., Xiao J., Sun J., Yu L., Zhang H. et al. Alcohol consumption, DNA methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Int. J. Cancer.* 2022;151(1):83–94. DOI: 10.1002/ijc.33945.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024:276.
- Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И. Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):221–228. DOI: 10.24060/2076-3093-2023-3-221-228*
- Zhu C.L., Peng L.Z. Clinical analysis of multiple primary gastrointestinal malignant tumors: A 10-year case review of a single-center. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2024;16(4):1204–1212. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i4.1204.
- Wang Y., Jiao F., Yao J., Zhou X., Zhang X., Wang L. Clinical features of multiple primary malignant tumors: a retrospective clinical analysis of 213 chinese patients at two centers. *Discov. Med.* 2021;32(166):65–78.
- Zheng Y., Sun Y., Kuai Y., Fu G., An H., Chen J. et al. Gene expression profiling for the diagnosis of multiple primary malignant tumors. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):1–9. DOI: 10.1186/s12935-021-01748-8.
- Nosé V. Diagnostic pathology: familial cancer syndromes e-book. Elsevier Health Sciences. 2020:896.
- Pan S.Y., Huang C.P., Chen W.C. Synchronous/Metachronous Multiple Primary Malignancies: Review of Associated Risk Factors. *Diagnostics.* 2022;12(8):1940. DOI: 10.3390/diagnostics12081940.
- Yang Y., McDonald A.C., Wang X. Arsenic exposures and prostate cancer risk: A multilevel meta-analysis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2022;72:126992. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126992.
- Santucci C., Carioli G., Bertuccio P. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *European Journal of Cancer Prevention.* 2020;29(5):367–381. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594.
- Santucci C., Carioli G., Bertuccio P., Malvezzi M., Pas-torino U., Boffetta P. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *European Journal of Cancer Prevention.* 2020;29(5):367–381. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594.
- Collatuzzo G., Ferrante M., Ippolito A., Di Prima A., Colarossi C., Scarpulla S. Second primary cancers following colorectal cancer in Sicily, Italy. *Cancers.* 2022;14(21):5204. DOI: 10.3390/cancers14215204.
- Семёновин Е.И., Луканин Р.В., Брагина И.Ю., Снегур С.В., Юдина Е.А., Кротков А.Р. Первично-множественный рак кишечника. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2023;18(2):139–142. DOI: 10.25881/207282552023182139.
- Титов К.С., Карпенко Р.В., Лебедев С.С., Греков Д.Н., Якушева Т.А. Первично-множественные синхронные опухоли: особенности диагностики и лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024;13(1):63–69. DOI: 10.17116/onkolog20241301163.
- Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневский В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2015;(6):93–102.

Вклад авторов

Завьялова М.В., Жуйкова Л.Д., Перельмутер В.М., Вторушин С.В. – организация, концепция и дизайн исследования. Письменный Д.С., Завьялов А.В., Падеров Ю.М., Пикалова Л.В. – сбор и обработка материала. Завьялова М.В., Жуйкова Л.Д., Литвя-

ков Н.В. – статистический анализ данных. Жуйкова Л.Д., Вторушин С.В., Пикалова Л.В. – написание текста рукописи. Грищенко М.Ю., Падеров Ю.М., Письменный Д.С. – редактирование рукописи.

Информация об авторах

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, zavyalovamv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

Завьялов Александр Васильевич – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, zavyalov.av@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0009-0266-6707>

Письменный Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, pismenniy.dmitry@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8973-8439>

Пикалова Лидия Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зам. гл. врача по организационно-методической работе, ТООД, г. Томск, l.v.pikalova@tomonco.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

Жуйкова Лилия Дмитриевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, epidem@oncology.tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3536-8473>

Падеров Юрий Михайлович – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, paderov.jm@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2874-0193>

Грищенко Максим Юрьевич – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением, гл. врач, ТООД; доцент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, СибГМУ, г. Томск, grishenko83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Вторушин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зав. патологоанатомическим отделением клиник, СибГМУ, г. Томск, wtorushin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

Литвяков Николай Васильевич – д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией онковирусологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия, nvlitv72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, pvm@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

(✉) **Письменный Дмитрий Сергеевич**, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.12.2024;
одобрена после рецензирования 26.12.2024;
принята к публикации 14.01.2025

УДК 616-006.66-092.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-36-43>

ДНК-содержащие экстраклеточные структуры опухолевых клеток подавляют формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек *in vitro*

Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ким А.Э., Чахалян А.Г., Турищева О.О.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ)
им. Н.И. Пирогова*

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование параметров формируемых ДНК-содержащих экстраклеточных структур при совместном культивировании нейтрофилов здоровых доноров, клеток adenокарциномы HCT116 и миелобластомы K562.

Материалы и методы. Осаждение эритроцитов в крови, обработанной ЭДТА, проводили, используя декстран 500. Слой плазмы крови, обогащенный нейтрофилами, отбирали. Примеси мононуклеарных клеток составляли менее 1%. С помощью дифференциального центрифугирования освобождались от тромбоцитов. Выделенные нейтрофилы в среде RPMI-1640 использовали в экспериментах по кратковременному культивированию. Клетки adenокарциномы HCT116 и миелобластомы K562 были получены из American Type Culture Collection. В экспериментах проводили совместное культивирование нейтрофилов доноров и опухолевых клеток в течение 3 ч. Для визуализации формируемых ДНК-содержащих внеклеточных структур клетками, культивированными на среде RPMI-1640, использовали флуоресцентную микроскопию с красителем SYBR Green.

Результаты. Нейтрофилы распознают опухолевые клетки и реагируют на контактные взаимодействия, формируя нейтрофильные экстраклеточные ловушки в форме нейтрофильных сетей. Контакты с клетками adenокарциномы HCT116 вызывают быстрое формирование нейтрофильных сетей – в течение 1 ч. Раскрытие нейтрофильных сетей, индуцированное контактами с клетками миелобластомы K562, требует более продолжительной инкубации – в течение 2 ч. Клетки HCT116 формируют пучки ДНК-содержащих волокон значительного размера, которые полностью ингибируют формирование нейтрофильных сетей. Клетки K562 подавляют нейтрофильные защитные реакции, уменьшая количество и размеры нейтрофильных сетей. Эффект ингибирования нейтрофильных сетей со стороны клеток K562 обусловлен, вероятно, действием растворимого фактора, подавляющего функции нейтрофилов, описанного ранее.

Заключение. Исследование показывает, что обе клеточные линии опухолевых клеток способны подавлять реакции клеток врожденного иммунитета с помощью различных механизмов. Клетки adenокарциномы ингибируют формирование нейтрофильных сетей при непосредственных контактах за счет продуцируемых ДНК-содержащих волокон значительного размера. Клетки миелобластомы вызывают тот же эффект действуя, вероятно, путем секреции гуморальных факторов.

Ключевые слова: HCT116, K562, НЭЛ, ДНК-содержащие волокна, онкология, патофизиология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

✉ Казимирский Александр Николаевич, alnica10@mail.ru

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 239 от 15.04.2024).

Для цитирования: Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ким А.Э., Чахалиян А.Г., Туришцева О.О. ДНК-содержащие экстраклеточные структуры опухолевых клеток подавляют формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек *in vitro*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-36-43>.

DNA-Containing Extracellular Structures of Tumor Cells Inhibit the Formation of Neutrophil Extracellular Traps in Vitro

Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Panina M.I., Kim A.E., Chakhalian A.G., Turishcheva O.O.

Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the parameters of formed DNA-containing extracellular structures during co-cultivation of neutrophils from healthy donors, HCT116 adenocarcinoma cells and K562 myeloblastoma.

Materials and methods. Erythrocyte sedimentation in EDTA-treated blood was carried out using Dextran 500. The neutrophil-enriched layer of blood plasma was collected. The admixture of mononuclear cells was less than 1%. Platelets were removed using differential centrifugation. Isolated neutrophils in RPMI-1640 medium were used in short-term culture experiments. HCT116 adenocarcinoma and K562 myeloblastoma cells were obtained from the American Type Culture Collection. In the experiments, donor neutrophils and tumor cells were co-cultivated for 3 hours. SYBR Green fluorescence microscopy was used to visualize the DNA-containing extracellular structures formation by cells cultured in RPMI-1640 medium.

Results. Neutrophils recognize tumor cells and respond to contact interactions, forming neutrophil extracellular traps in the form of neutrophil networks. Contacts with HCT116 adenocarcinoma cells cause rapid formation of neutrophil web-like structures – within 1 hour. The opening of neutrophil web-like structures induced by contacts with K562 myeloblastoma cells requires a longer incubation (2 hours). HCT116 cells form large bundles of DNA-containing fibers, which completely inhibit the formation of neutrophil networks. K562 cells suppress neutrophil defense responses by reducing the number and size of neutrophil networks. The effect of inhibition of neutrophil networks by K562 cells is probably due to the action of a soluble factor that suppresses neutrophil functions described earlier.

Conclusion. The study shows that both tumor cell lines are capable of suppressing innate immune cell responses through different mechanisms. Adenocarcinoma cells inhibit neutrophil network formation upon direct contact due to the large size DNA-containing fibers they produce. Myeloblastoma cells produce the same effect, probably acting by secreting humoral factors.

Keywords: HCT116, K562, NETs, DNA-containing fibers, oncology, pathophysiology

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Minutes No. 239 dated April 15, 2024).

For citation: Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Panina M.I., Kim A.E., Chakhalian A.G., Turishcheva O.O. DNA-containing extracellular structures of tumor cells inhibit the formation of neutrophil extracellular traps *in vitro*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-36-43>.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из основных положений современной онкоиммунологической концепции, описывающее взаимодействие клеток опухоли и нейтрофилов, заключается в том, что нейтрофилы, формирующие нейтрофильные экстраклеточные ловушки (НЭЛ, NETs), способны вызывать рецидив опухоли и метастазирование [1, 2]. Предполагают, что NETs могут захватывать циркулирующие раковые клетки и способствовать их распространению. Кроме того, сообщалось, что они (НЭЛ, NETs) «пробуждают» спящие раковые клетки, запуская рецидивирование опухоли и метастазирование. Поэтому вполне естественно исследователи предлагают ингибировать формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек для предотвращения роста опухоли [3].

Причину активации роста опухолевых клеток также видят в негативном влиянии опухоль-ассоциированных фибробластов, которые способны поддерживать онкогенез. Авторы признают, что препятствием для внедрения инновационных методов лечения опухолевых заболеваний является недостаточность знаний об опухолевом микроокружении (Tumor Microenvironment, TME).

Многие исследователи отмечают, что и нейтрофильные экстраклеточные ловушки, и опухоль-ассоциированные фибробlastы как клеточные факторы опухолевого микроокружения изучены недостаточно [4, 5]. Сложный состав компонентов опухолевого микроокружения (гуморальные и клеточные компоненты) создает среду, необходимую для роста, пролиферации, фенотипической гибкости и вариабельности опухолевых клеток, но при этом жесткую и иммуносупрессивную для организма, с дефицитом питательных веществ [6]. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки, возможно, участвуют в процессе канцерогенеза и прогрессирования рака, однако, до сих пор трудно решить, играет ли нетоз про- или противоопухолевую роль [7]. Вместе с тем некоторые исследователи в последнее время отмечают двойственную природу эффектов НЭЛ в контексте противоопухолевых методов лечения, изучая их потенциал либо нейтрализовать, либо даже улучшать результаты лечения [8]. Также считают, что НЭЛ играют ключевую роль в формировании позитивной реакции на химиотерапию и обладают значительным потенциалом для повышения эффективности лечения [9].

Уточнение роли нейтрофилов и формируемых ими нейтрофильных экстраклеточных ловушек в канцерогенезе возможно только при прямых исследованиях взаимодействия клеток опухоли и клеток

системы врожденного иммунитета. Следует заметить, что подобные работы единичны, и это обстоятельство определяет актуальность настоящего исследования.

Цель – исследование параметров формируемых ДНК-содержащих экстраклеточных структур при совместном культивировании нейтрофилов здоровых доноров, клеток аденокарциномы НСТ116 и миелобластомы К562.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение клеточных фракций нейтрофилов здоровых доноров, клетки аденокарциномы и миелобластомы К562

Выделение нейтрофилов с целью исследования развивающихся в организме пациента клеточных реакций требует исключения воздействия на эти клетки химических или механических раздражителей *in vitro*, поэтому стандартные методы выделения в градиенте плотности фиколла малопригодны.

Выделение нейтрофилов из венозной крови волонтеров, обработанной ЭДТА, проводили, используя декстран 500. Для этого к 10 мл периферической крови добавляли 1 мл 10%-го раствора декстрагана 500 (Fluka), приготовленного на натрий-фосфатном буферном растворе (50 mM, pH 7,4), и осторожно перемешивали. После осаждения эритроцитов в течение 30 мин при 37 °C отбирали слой плазмы крови (200 мкл), вплотную примыкающий (на расстоянии 1 мм) к слою эритроцитов.

Плазма крови из этого слоя содержит только нейтрофилы, тромбоциты и небольшое количество эритроцитов. Примеси мононуклеарных клеток составляют менее 1%. Для освобождения от тромбоцитов к 200 мкл плазмы крови, содержащей нейтрофилы, добавляли 10 мл 50 mM натрий-фосфатного буферного раствора, pH 7,4, и осаждали, центрифугируя при 1 200 об/мин (400 g), 15 мин. Надосадочную жидкость удаляли, а осадок ресуспендировали в 1 мл среды RPMI-1640. Выделенные нейтрофилы в среде RPMI-1640 использовали в экспериментах по кратковременному культивированию. Жизнеспособность выделенных нейтрофилов составляла не менее 95% (тест с 0,1%-м раствором трипанового синего).

Клеточная линия аденокарциномы толстой кишки человека НСТ116 была получена из American Type Culture Collection (Манассас, штат Вирджиния). Клетки миелобластомы К562 получены из лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Культивирование клеток

Все исследуемые клетки в среде RPMI-1640 инкубировали в атмосфере 5%-го CO₂ при 37 °C во всех экспериментах в течение 3 ч. Конечная концентрация клеток в среде культивирования составляла 2×10^5 клеток/мл.

В часть проб, для активации нейтрофилов здоровых доноров и приобретения ими способности формировать нейтрофильные экстраклеточные ловушки, добавляли липополисахариды (ЛПС, LPS) (*Klebsiella pneumoniae*, Sigma, Япония), 25 мкг/мл. Этот прием позволяет получить нейтрофильные ловушки в характерной морфологической форме – в виде нейтрофильных сетей. Из четырех главных морфологических структур нейтрофильных экстраклеточных ловушек (сети, одиночные нити, волокна и вуали) [10] функциональной активностью обладает только одна – сетевидная [11].

Иммунофлуоресцентное окрашивание клеток, формирующих внеклеточные ДНК-содержащие структуры

Для визуализации и определения параметров (количества и размеров) внеклеточных ДНК-содержащих структур исследуемых клеток (нейтрофилов здоровых доноров, клеток аденокарциномы НСТ116 и миелобластомы К562) использовали флуоресцентную микроскопию [12]. Результаты выражали в процентах в виде отношения количества ДНК-содержащих экстраклеточных структур к общему числу клеток в поле зрения. Для определения размеров ДНК-содержащих экстраклеточных структур использовали окуляр-микрометр. Выявление внеклеточных ДНК-содержащих структур осуществляли с использованием флюоресцентного красителя SYBR Green (Evrogen, Россия), специфично взаимодействующего с двухцепочечной ДНК. Микроскопирование, подсчет и фотoreгистрацию клеток и экстраклеточных структур проводили при $\times 1\,000$.

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводили по результатам *t*-теста Стьюдента и дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдения за поведением клеток нейтрофилов здоровых доноров, клеток аденокарциномы НСТ116 и миелобластомы К562 при их кратковременном совместном культивировании в различных комбинаци-

ях в течение 3 ч показывает активное формирование этими клетками ДНК-содержащих экстраклеточных структур. Определение параметров (количества и размеров) этих ДНК-содержащих экстраклеточных структур позволяет выявить характерные динамические изменения в формируемых экстраклеточных структурах в течение всего времени наблюдения.

Культивирование клеток проводили в следующих вариантах проб: 1) интактные нейтрофилы здоровых доноров; 2) нейтрофилы доноров с добавлением ЛПС; 3) нейтрофилы доноров и клетки аденокарциномы НСТ116; 4) нейтрофилы доноров с добавлением ЛПС и клетки аденокарциномы НСТ116; 5) нейтрофилы доноров и клетки миелобластомы К562; 5) нейтрофилы доноров с добавлением ЛПС и клетки миелобластомы К562.

Результаты совместного культивирования в разных комбинациях в течение 1 ч (табл. 1) свидетельствуют, что нейтрофилы здоровых доноров быстро реагируют на контактные взаимодействия с клетками аденокарциномы и формируют нейтрофильные сети. Однако реакция нейтрофилов в виде формирования нейтрофильных сетей на контакты с клетками миелобластомы К562 в течение 1 ч культивирования практически отсутствует. Характерной особенностью исследованных опухолевых клеток (НСТ116 и К562) является формирование ДНК-содержащих экстраклеточных структур значительных размеров. Клетки НСТ116 формируют одиночные нити длиной $54,92 \pm 6,82$ мкм, а клетки К562 – $99,00 \pm 8,41$ мкм. Выявленные различия между клетками НСТ116 и К562 при их контактах с нейтрофилами здоровых доноров состоят в том, что реакция нейтрофилов на взаимодействия с клетками К562 явно замедленная. В течение 1 ч совместного культивирования клеток К562 с нейтрофилами не происходит формирования нейтрофильных сетей – эта реакция проявляется позже.

Культивирование клеток НСТ116 с нейтрофилами в присутствии ЛПС существенно не изменяет параметры клеточных реакций (табл. 1). Не меняется ни количество ДНК-содержащих экстраклеточных структур ($8,87 \pm 1,20$ и $7,41 \pm 0,39\%$ соответственно), ни их размеры ($54,92 \pm 6,82$ и $53,92 \pm 6,06$ мкм соответственно).

Культивирование клеток К562 с нейтрофилами в присутствии ЛПС показывает резкое увеличение численности ДНК-содержащих экстраклеточных структур (табл. 1). Присутствие ЛПС в пробах с клетками К562 и нейтрофилами вызывает прирост количества нейтрофильных сетей (с $2,97 \pm 0,32$ до $10,70 \pm 1,81\%$), т.е. практически в 3 раза. При этом размеры ДНК-содержащих одиночных нитей из клеток К562 существенно (в 2 раза) уменьшаются

(с $99,00 \pm 8,41$ до $57,00 \pm 9,34$ мкм). Уменьшение размеров одиночных нитей из клеток K562, вероятно, связано с спонтанной ферментативной деградацией ДНК под действием ДНКаз, локализованных на самом хроматине, которые обладают свойством активироваться при деспирализации хроматина.

Через 2 ч культивирования (табл. 2) количество клеток, продуцирующих ДНК-содержащие структуры при совместном культивировании нейтрофилов и клеток НСТ116, составляет $6,47 \pm 0,46\%$. Причем наблюдается явное изменение морфологии ДНК-содержащих экстраклеточных структур, которые формируют клетки НСТ116. Происходит формирование пучков одиночных волокон, а количество НЭЛ, образующих сети, резко снижается (составляет не

более 10% от общего количества ДНК-содержащих экстраклеточных структур). Под влиянием ЛПС общее количество ДНК-содержащих экстраклеточных структур увеличивается до $10,75 \pm 0,84\%$ за счет прироста структур, продуцируемых нейтрофилами (нейтрофильные сети). Совместная инкубация нейтрофилов с клетками НСТ116 в присутствии ЛПС приводит к тому, что в пробах определяются нейтрофильные сети вместе с пучками ДНК-содержащих волокон клеток аденокарциномы. Присутствие ЛПС в пробах вызывает активацию нейтрофилов и формирование НЭЛ. Размеры пучков волокон, продуцируемых клетками НСТ116, при добавлении ЛПС практически не изменяются ($44,25 \pm 2,47$ и $46,67 \pm 5,54$ мкм соответственно, без ЛПС и в присутствии ЛПС).

Таблица 1

Параметры экстраклеточных структур при совместном культивировании в различных комбинациях нейтрофилов здоровых доноров, клеток аденокарциномы НСТ116 и миелобластомы К562 в течение 1 ч, $M \pm m$			
Исследуемые клетки	Количество экстраклеточных структур, %	Размеры экстраклеточных структур, мкм	Описание формирующихся экстраклеточных структур
Нейтрофилы (N)	0,00	0,00	Не формируют экстраклеточные структуры, сохраняют сегментоядерное строение
N + НСТ116	$8,87 \pm 1,20$	$54,92 \pm 6,82$	Нейтрофилы формируют сети, а клетки аденокарциномы НСТ116 одиночные нити
N + LPS	$4,69 \pm 0,29$	$32,25 \pm 2,60$	Нейтрофилы формируют сети
N + LPS + НСТ116	$7,41 \pm 0,39$	$53,92 \pm 6,06$	Сочетание нейтрофильных сетей с одиночными волокнами клеток аденокарциномы
N + K562	$2,97 \pm 0,32$	$99,00 \pm 8,41$	Нейтрофильные сети отсутствуют. Регистрируются только одиночные нити клеток миелобластомы K562
N + LPS + K562	$10,70 \pm 1,81^*$	$57,00 \pm 9,34^*$	Нейтрофильные сети в сочетании с одиночными нитями клеток миелобластомы K562

* $p < 0,05$ по сравнению с пробами без ЛПС здесь и в табл. 2, 3.

Таблица 2

Параметры экстраклеточных структур при совместном культивировании в различных комбинациях нейтрофилов здоровых доноров, клеток аденокарциномы НСТ116 и миелобластомы К562 в течение 2 ч, $M \pm m$			
Исследуемые клетки	Количество экстраклеточных структур, %	Размеры экстраклеточных структур, мкм	Описание формирующихся экстраклеточных структур
Нейтрофилы (N)	0,00	0,00	Не формируют экстраклеточные структуры, сохраняют сегментоядерное строение
N + НСТ116	$6,47 \pm 0,46$	$44,25 \pm 2,47$	Клетки аденокарциномы НСТ116 формируют пучки волокон
N + LPS	$23,65 \pm 2,35$	$39,67 \pm 2,81$	Нейтрофилы формируют сети
N + LPS + НСТ116	$10,75 \pm 0,84^*$	$46,67 \pm 5,54$	Сочетание нейтрофильных сетей с пучками волокон клеток аденокарциномы
N + K562	$8,25 \pm 0,59$	$21,58 \pm 2,80$	Нейтрофильные сети маленького размера
N + LPS + K562	$9,64 \pm 0,97$	$18,08 \pm 1,08$	Нейтрофильные сети маленького размера

Нейтрофилы, культивируемые с клетками K562 в течение 2 ч, формируют исключительно нейтрофильные сети численностью $8,25 \pm 0,59\%$, в присутствии ЛПС их количество составляет $9,64 \pm 0,97\%$, т.е. практически не изменяется (см. табл. 2). Клетки K562 в этот период наблюдений никакие ДНК-со-

держащие экстраклеточные структуры не формируют. Характерной особенностью клеток K562 является их способность подавлять активирующую влияние ЛПС на нейтрофилы, которое эти клетки должны получать через рецепторы врожденного иммунитета (TLRs). Вероятно, клетки линии K562 осуществляя-

ют ингибирование активности нейтрофилов посредством гуморальных факторов. Размеры нейтрофильных сетей в присутствии клеток K562 небольшие и составляют $21,58 \pm 2,80$ мкм. В присутствии ЛПС было отмечено даже некоторое уменьшение размеров нейтрофильных сетей до $18,08 \pm 1,08$ мкм. Это

обстоятельство подтверждает ингибирующие влияния со стороны клеток K562, оказываемые на активированные нейтрофилы.

Результаты совместного культивирования опухолевых клеток с нейтрофилами здоровых доноров в течение 3 ч приведены в табл. 3.

Таблица 3

Параметры экстраклеточных структур при совместном культивировании в различных комбинациях нейтрофилов здоровых доноров, клеток аденокарциномы HCT116 и миелобластомы K562 в течение 3 ч, $M \pm m$			
Исследуемые клетки	Количество экстраклеточных структур, %	Размеры экстраклеточных структур, мкм	Описание формирующихся экстраклеточных структур
Нейтрофилы (N)	0,00	0,00	Не формируют экстраклеточные структуры, сохраняют сегментоядерное строение
N + HCT116	$20,13 \pm 1,71$	$135,92 \pm 12,43$	Клетки аденокарциномы HCT116 формируют пучки волокон. Нейтрофильных сетей нет
N + LPS	$21,92 \pm 1,41$	$30,33 \pm 3,57$	Нейтрофилы формируют сети
N + LPS + HCT116	$29,46 \pm 5,09$	>350	Пучки волокон клеток аденокарциномы. Нейтрофильных сетей нет
N + K562	$8,26 \pm 0,32$	$28,00 \pm 2,56$	Нейтрофильные сети маленького размера
N + LPS + K562	$14,82 \pm 1,27^*$	$25,08 \pm 2,62$	Нейтрофильные сети маленького размера

В этот период количество клеток, продуцирующих ДНК-содержащие структуры при совместном культивировании нейтрофилов и клеток HCT116, составляет $20,13 \pm 1,71\%$, причем это исключительно ДНК-содержащие экстраклеточные структуры, которые продуцируют клетки аденокарциномы (рис.).

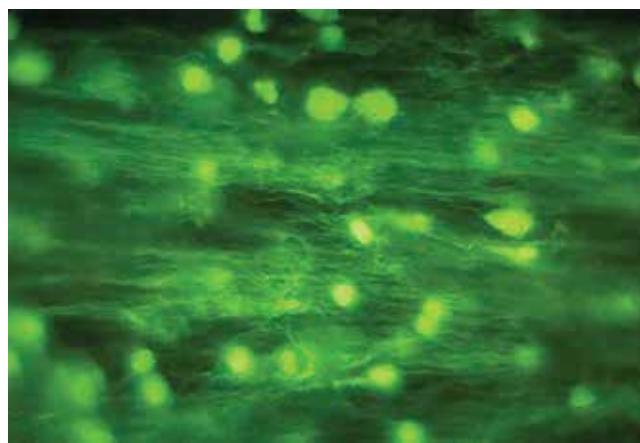


Рисунок. Клетки аденокарциномы HCT116 спонтанно формируют пучки одиночных ДНК-содержащих нитей. Присутствующие в препарате нейтрофилы здорового донора нейтрофильные сети не формируют. Время инкубации 3 ч, окрашивание CYBR Green. $\times 1000$

Они представлены пучками ДНК-содержащих волокон, а НЭЛ при этом полностью отсутствуют. Количество ДНК-содержащих экстраклеточных структур в присутствии ЛПС увеличивается до $29,46 \pm 5,09\%$. Нейтрофилы здоровых доноров, культивируемые в течение 3 ч совместно с клетками HCT116, прак-

тически не реагируют на активирующие влияния ЛПС. Добавление ЛПС в пробы не вызывает усиления формирования нейтрофильных сетей. Пучки волокон, происходящие из клеток аденокарциномы HCT116 в этот период, имеют большую длину, превышающую 100 мкм ($135,92 \pm 12,43$). Под влиянием ЛПС длина волокон из клеток HCT116 еще больше увеличивается (становится больше 350 мкм), что лежит за пределами измерительного диапазона.

В исследованиях на экспериментальных животных были получены данные о способности НЭЛ изменять метаболическую программу раковых клеток и за счет высвобождения нейтрофильных сетей способствовать росту раковых клеток [13]. Выявлена связь между образованием НЭЛ, частотой метастазирования, а также показателями выживаемости [14]. Необходимо отметить, что эти результаты [13, 14] получены косвенными методами. В исследований определяли не количество НЭЛ, а получали лишь признаки присутствия НЭЛ в организме экспериментальных животных и больных в виде растворимых факторов (нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы, цитруллинированного гистона H3). Эти цитируемые результаты входят в некоторое противоречие с результатами нашего исследования *in vitro*, однако, необходимо отметить, что истинная морфологическая структура НЭЛ в организме онкологических больных еще не определена и этот вопрос всесторонне не исследован.

Нейтрофилы, культивируемые с клетками K562, формируют только НЭЛ численностью $8,26 \pm 0,32\%$, а под влиянием ЛПС их количество увеличивается

до $14,82 \pm 1,27$, при этом нитевидные структуры из клеток K562 через 3 ч инкубации уже не регистрируются (см. табл. 3). Возможно, одиночные ДНК-содержащие нити, происходящие из клеток миелобластомы, которые мы наблюдали при инкубации в течение 1 ч, подверглись спонтанной ферментативной деградации и поэтому не обнаруживаются в более поздних пробах. Размеры нейтрофильных сетей небольшие и не зависят от присутствия ЛПС в пробах. Так, без ЛПС размеры нейтрофильных сетей составляют $28,00 \pm 2,56$ мкм, а в присутствии ЛПС – $25,08 \pm 2,62$ мкм.

Результаты исследования совместного культивирования клеток линии K562 с нейтрофилами здоровых доноров в течение 3 ч свидетельствуют о возможном ингибирующем характере влияния со стороны клеток миелобластомы на процесс формирования нейтрофилами нейтрофильных сетей, имеющий защитный характер. Это наше предположение подтверждается другими данными исследователей, где определено, что K562, клеточная линия хронического миелоидного лейкоза, выделяет растворимый фактор (K562-IF) с низкой молекулярной массой (6–8 кДа), который подавляет функции нейтрофилов при воспалении [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности нейтрофилов распознавать опухолевые клетки (HCT116 и K562) и реагировать на контактные взаимодействия с ними, формируя нейтрофильные экстраклеточные ловушки в морфологической форме нейтрофильных сетей. Скорость развития реакции нейтрофилов, раскрывающих нейтрофильные сети, различная. Контакты с клетками adenокарциномы HCT116 вызывают очень быстрое формирование нейтрофильных сетей – в течение 1 ч. Раскрытие нейтрофильных сетей, индуцированное контактами с клетками миелобластомы K562, требует более продолжительной инкубации – в течение 2 ч. Культивирование опухолевых клеток (HCT116 и K562) в течение 3 ч демонстрирует способность этих клеток формировать ДНК-содержащие экстраклеточные структуры.

Клетки adenокарциномы HCT116 формируют пучки ДНК-содержащих волокон значительного размера. Эти ДНК-содержащие волокна полностью ингибируют развитие нейтрофильных реакций в виде формирования нейтрофильных сетей. Данные наблюдения позволяют сделать заключение, что клетки опухолевой линии HCT116 выключают защитные реакции системы врожденного иммунитета в форме раскрытия нейтрофильных сетей.

Клетки миелобластомы K562 подавляют нейтрофильные защитные реакции, уменьшая количество и размеры формирующихся нейтрофильных сетей. Эффект ингибирования нейтрофильных сетей со стороны клеток K562 обусловлен, вероятно, действием растворимого фактора, подавляющего функции нейтрофилов, описанного ранее.

Проведенное нами исследование показывает, что обе клеточные линии опухолевых клеток способны подавлять реакции клеток врожденного иммунитета с помощью различных механизмов. Клетки adenокарциномы ингибируют формирование нейтрофильных сетей при непосредственных контактах за счет продуцируемых ДНК-содержащих волокон значительного размера. Клетки миелобластомы вызывают тот же эффект действуя, вероятно, путем секреции гуморальных факторов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Masucci M.T., Minopoli M., Del Vecchio S., Carriero M.V. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Front. Immunol.* 2020;11:1749. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01749.
- Rayes R.F., Mouhanna J.G., Nicolau I., Bourdeau F., Giannias B., Rousseau S. et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects. *JCI Insight*. 2019;5(16):e128008. DOI: 10.1172/jci.insight.128008.
- Munir H., Jones J.O., Janowitz T., Hoffmann M., Euler M., Martins C.P. et al. Stromal-driven and Amyloid β -dependent induction of neutrophil extracellular traps modulates tumor growth. *Nature Communications*. 2021;12(1):683. DOI: 10.1038/s41467-021-20982-2.
- Dzobo K. Taking a full snapshot of cancer biology: deciphering the tumor microenvironment for effective cancer therapy in the oncology clinic. *OMICS*. 2020;24(4):175–179. DOI: 10.1089/omi.2020.0019.
- Khalaf K., Hana D., Chou J.T., Singh C., Mackiewicz A., Kaczmarek M. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance. *Front. Immunol.* 2021;12:656364. DOI: 10.3389/fimmu.2021.656364.
- Balta E., Wabnitz G.H., Samstag Y. Hijacked immune cells in the tumor microenvironment: molecular mechanisms of immunosuppression and cues to improve t cell-based immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5736. DOI: 10.3390/ijms22115736.
- Gonzalez-Aparicio M., Alfaro C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: is there a pathogenic role? *J. Immunol. Res.* 2019;2019:6252138. DOI: 10.1155/2019/6252138.
- Mousset A., Bellone L., Gaggioli C., Albrengues J. NETscape or NEThance: tailoring anti-cancer therapy. *Trends Cancer*. 2024;10(7):655–667. DOI: 10.1016/j.trecan.2024.03.007.
- Mousset A., Albrengues J. Neutrophil extracellular traps modulate chemotherapy efficacy and its adverse side effects. *Biol. Cell*. 2024;116(7):e2400031. DOI: 10.1111/boc.202400031.
- Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Пани-

- на М.И., Рогожина Л.С., Ступин В.А. и др. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки при воспалительных заболеваниях брюшной полости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024;68(1):15–25. DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.15-25.
11. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ступин В.А., Ким А.Э. и др. Противоинфекционная защита организма человека с участием нейтрофильных сетей. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(1):56–63. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-56-63.
12. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И. Новые возможности диагностики и исследования патогенеза различных видов воспаления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022;66(2):34–42. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.34-42.
13. Yazdani H.O., Roy E., Comerci A.J., van der Windt D.J., Zhang H., Huang H. et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth. *Cancer Research.* 2019;79(21):5626–5639. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0800.
14. Wang W.W., Wu L., Lu W., Chen W., Yan W., Qi C. et al. Lipopolysaccharides increase the risk of colorectal cancer recurrence and metastasis due to the induction of neutrophil extracellular traps after curative resection. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2021;147(9):2609–2619. DOI: 10.1007/s00432-021-03682-8.
15. Amar M., Amit N., Scoazec J.Y., Pasquier C., Babin-Chevaye C., Huu T.P. et al. K562 cells produce an anti-inflammatory factor that inhibits neutrophil functions *in vivo.* *Blood.* 1992;80(6):1546–1552.

Вклад авторов

Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. – концепция и дизайн исследования. Казимирский А.Н., Ким А.Э., Чахалян А.Г., Турищева О.О. – экспериментальные исследования. Казимирский А.Н. – подготовка иллюстративного материала, написание текста статьи. Панина М.И. – статистическая обработка материала. Панина М.И., Салмаси Ж.М. – редактирование рукописи.

Информация об авторах

Казимирский Александр Николаевич – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, вед. науч. сотрудник, отдел молекулярных технологий, НИИ трансляционной медицины, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, alnica10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>

Салмаси Жеан Мустафаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, profjms@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8524-0019>

Порядин Геннадий Васильевич – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, roryadin_GV@rsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Панина Марина Ивановна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, pan-mar@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7651-0037>

Ким Анна Эрнестовна – ст. преподаватель, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, infoany@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8119-772X>

Чахалян Анна Гендриковна – ассистент, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Anna.ch97@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1098-3560>

Турищева Ольга Олеговна – канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, turishevaolia@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6000-9131>

(✉) **Казимирский Александр Николаевич**, alnica10@mail.ru

Поступила в редакцию 17.10.2024;
одобрена после рецензирования 27.10.2024;
принята к публикации 21.11.2024

УДК 616.98:578.834.1]-098
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-44-51>

Ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома разной степени тяжести

Карасева А.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стакнёва Е.М., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИЦПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома (ПКС) разной степени тяжести у реконвалесцентов коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. В обсервационное одномоментное исследование были включены 270 человек, возраст 18–84 года, являющихся реконвалесцентами COVID-19, в том числе с наличием ПКС – 191 пациент, из которых с легкой степенью тяжести ПКС – 97 человек, а со средней степенью тяжести ПКС – 94 человека. У всех пациентов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации метаболических и воспалительных молекул: интерферона альфа (ИФН- α), интерлейкина 1бета (ИЛ-1 β), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), моноцитарного хемотаксического фактора 1 (МСР-1), инсулина, С-пептида, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Результаты. У реконвалесцентов COVID-19 с ПКС разной степени тяжести уровень ИЛ-6 был выше в 1,3 раза, чем у лиц без ПКС. Среди мужчин с ПКС уровень ИЛ-6 был выше в 1,5 раза, МСР-1 – в 1,2, вЧСРБ – в 1,9 раза, чем у мужчин без ПКС. Среди мужчин с ПКС средней степени тяжести уровень ИЛ-6 был выше в 1,9 раза, уровень вЧСРБ – в 1,7 раза, чем у мужчин без ПКС. Шанс наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциирован с концентрацией в крови С-пептида. У мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с концентрацией в крови вЧСРБ.

Заключение. У реконвалесцентов COVID-19 шанс наличия ПКС средней степени тяжести прямо ассоциирован с уровнем в крови С-пептида. У мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с уровнем вЧСРБ в крови.

Ключевые слова: постковидный синдром, интерлейкин-6, С-пептид, высокочувствительный С-реактивный белок

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции» № FWNR-2025-0001, при поддержке стипендии Президента РФ №СП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области ГР-24 от 18.06.2024.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИЦПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 10 от 10.11.2020).

Для цитирования: Карасева А.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стакнёва Е.М., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И. Ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома разной степени тяжести. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):44–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-44-51>.

Association of metabolic and inflammatory molecule levels and post-covid syndrome of varying severity

Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Logvinenko I.I., Ragino Yu.I.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1 Boris Bogatkov St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the associations of the levels of metabolic and inflammatory molecules and the severity of post-COVID syndrome (PCS) in COVID-19 convalescents.

Materials and methods. The observational cross-sectional study included 270 individuals aged 18–84 who were COVID-19 convalescents, including 191 patients with PCS of whom 97 patients had mild PCS and 94 had moderate PCS. Serum concentrations of metabolic and inflammatory molecules were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), including: alpha interferon (IFN- α), interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), insulin, C-peptide, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP).

Results. In COVID-19 convalescents with PCS of varying severity, the level of IL-6 was 1.3 times higher than in individuals without PCS. Among men with PCS, the levels of IL-6, MCP-1, and hs-CRP were 1.5, 1.2 and 1.9 times higher, respectively, compared with men without PCS. In men with moderate PCS, the level of IL-6 was 1.9 times higher and hs-CRP was 1.7 times higher than in men without PCS. The risk of having moderate PCS in COVID-19 convalescents was directly associated with the concentration of C-peptide in the blood. In men, the risk of having PCS was directly associated with the concentration of hs-CRP in the blood.

Conclusion. In COVID-19 convalescents, the risk of having moderate PCS is directly associated with the level of C-peptide in the blood. In men, the risk of having PCS is directly associated with the level of hs-CRP in the blood.

Keywords: post-COVID syndrome, interleukin-6, C-peptide, high-sensitivity C-reactive protein

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out as part of the budget topic “Formation of Cohorts of Children, Adolescents, and Young People to Study the Mechanisms and Features of the Human Life Cycle in the Russian Population” No. FWNR-2025-0001, with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation No. SP-2974.2022.4 and the grant of the Government of Novosibirsk region GR-24 dated June 18, 2024.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine, a branch of the Institute of Cytology and Genetics (Minutes No. 10 dated November 10, 2020).

For citation: Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Logvinenko I.I., Ragino Yu.I. Association of metabolic and inflammatory molecule levels and post-covid syndrome of varying severity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):44–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-44-51>.

ВВЕДЕНИЕ

После острого периода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 41,7% пациентов [1] сталкиваются с развитием различных симптомов. В октябре 2021 г. Всемирная организация здравоохранения разработала определение, характеризующее данное состояние, известное как постковидный синдром (ПКС). Это состояние после COVID-19,

которое возникает у лиц с вероятным или подтвержденным коронавирусом SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 мес от начала с симптомами, которые делятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [2]. ПКС характеризуется полиорганным поражением различной степени тяжести и может приводить к серьезным осложнениям. В клинической практике у данной категории пациентов все чаще фиксируется как

развитие новых заболеваний, так и прогрессирование существующих хронических заболеваний после перенесенной инфекции.

Хроническое воспаление является отличительной чертой ПКС и, как считается, способствует возникновению многих симптомов. Изучение точных механизмов, вызывающих длительное воспаление после COVID-19, является предметом научного интереса. В настоящее время считается, что роль в развитии хронического воспаления при ПКС играют несколько факторов: иммунная дисрегуляция, нарушение гемостаза, длительная персистенция вируса после реконвалесценции и аутоиммунные реакции.

Существующие данные указывают на высокую прогностическую ценность некоторых цитокинов, воспалительных и метаболических маркеров в острую фазу COVID-19, определяя риск тяжелого течения заболевания и летального исхода у пациентов. Вероятно, механизмы, лежащие в основе развития долгосрочных проявлений постковидного периода, приводят к хроническому воспалению в связи с долговременным повышением уровня провоспалительных молекул при аберрантном иммунном ответе.

Актуальность исследований метаболических и воспалительных молекул в контексте ПКС важна, поскольку необходимо понимать, сохраняют ли они свою высокую предсказательную значимость относительно как развития ПКС, так и тяжести его течения. Изучение изменения уровня метаболических и воспалительных молекул и их ассоциаций с ПКС открывает возможности для разработки новых методов профилактики и лечения пациентов с длительными симптомами в постковидном периоде.

Цель данного исследования – изучить ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и ПКС разной степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – одномоментное обсервационное исследование. Исследование проводилось на базе НИИТПМ – филиала ИЦГ СО РАН в 2020–2021 гг. В исследование включены 270 человек (из них 48,1% мужчин, средний возраст $53,2 \pm 13,2$ года), являющихся реконвалесцентами COVID-19. Критерий включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом – РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции во время заболевания и (или) наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; истечение 2 мес после реконвалесценции.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным коми-

тетом локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦГ СО РАН (протокол № 10 от 10.11.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты были распределены на четыре группы в соответствии с наличием или отсутствием ПКС и его степенью тяжести (легкая степень тяжести, средняя степень тяжести), которые были определены согласно критериям, опубликованным ранее в систематическом обзоре [3].

В группу 1 вошли 79 человек без ПКС, в группу 2 – 191 человек с ПКС, в группу 3 – 97 человек с легкой степенью тяжести ПКС, в группу 4 – 94 человека со средней степенью тяжести ПКС. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (Россия) были определены уровни метаболических и воспалительных молекул – интерферона альфа (ИФН- α), интерлейкина 1бета (ИЛ-1 β), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), моноцитарного хемотаксического фактора 1 (МСР-1), инсулина, С-пептида, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова – Смирнова. В связи с непараметрическим распределением количественных данных использовалась медиана интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$

Статистическую значимость различий количественных показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. В случаях, где количество групп более двух, использовался критерий Краскела – Уоллиса с применением непараметрического метода множественного сравнения – критерия Данна. Ассоциативные связи были изучены с помощью однофакторной и многофакторной логистических регрессионных моделей. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) для ОШ. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ концентрации исследуемых метаболических и воспалительных молекул у пациентов четырех групп представлен в табл. 1. У лиц с ПКС, в том числе с ПКС легкой и средней степени тяжести, уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,3 раза в сравнении с лицами без ПКС.

Таблица 1

Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия и степени тяжести ПКС, $Me [Q_{25};Q_{75}]$					
Параметр	Группа 1, нет ПКС $n = 79$	Группа 2, есть ПКС $n = 191$	Группа 3, ПКС легкой степени тяжести $n = 97$	Группа 4, ПКС средней степени тяжести $n = 94$	p
ИФН- α , пг/мл	0,82 [0,34;4,06]	1,05 [0,27;4,80]	1,09 [0,27;4,08]	1,05 [0,41;5,03]	$p_{1-2} = 0,312$ $p_{1-3} = 0,383$ $p_{1-4} = 0,333$
ИЛ-1 β , пг/мл	2,06 [1,28;3,27]	2,42 [1,41;3,51]	2,56 [1,38;3,76]	2,11 [1,51;3,26]	$p_{1-2} = 0,507$ $p_{1-3} = 0,273$ $p_{1-4} = 0,977$
ИЛ-6, пг/мл	2,10 [1,35;3,08]	2,76 [1,73;4,43]	2,80 [1,79;4,87]	2,72 [1,66;4,24]	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,027$ $p_{1-4} = 0,032$
ИЛ-8, пг/мл	7,19 [5,26;11,45]	8,81 [5,84;12,15]	8,55 [5,29;12,22]	9,06 [6,44;12,11]	$p_{1-2} = 0,180$ $p_{1-3} = 0,452$ $p_{1-4} = 0,080$
MCP-1, пг/мл	302,55 [211,27;402,67]	342,68 [258,42;433,39]	339,78 [263,15;415,90]	353,24 [256,48;441,55]	$p_{1-2} = 0,085$ $p_{1-3} = 0,134$ $p_{1-4} = 0,101$
Инсулин, мМЕ/л	3,34 [0,76;8,25]	3,71 [1,31;9,83]	4,14 [1,34;10,19]	3,62 [1,11;9,10]	$p_{1-2} = 0,136$ $p_{1-3} = 0,138$ $p_{1-4} = 0,230$
С-пептид, пмоль/л	98,21 [50,27;280,17]	143,27 [50,80;377,14]	128,85 [54,46;312,57]	172,97 [45,75;411,88]	$p_{1-2} = 0,294$ $p_{1-3} = 0,417$ $p_{1-4} = 0,264$
вчСРБ, мг/л	2,70 [1,36;8,93]	3,76 [1,90;9,31]	3,60 [1,71;9,31]	3,80 [2,42;9,27]	$p_{1-2} = 0,138$ $p_{1-3} = 0,238$ $p_{1-4} = 0,105$

Среди мужчин с ПКС уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,5 раза, MCP-1 – в 1,2, вчСРБ – в 1,9 раза, чем у мужчин без ПКС (табл. 2). У мужчин с ПКС средней степени тяжести уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,9 раза, вчСРБ – в 1,7 раза, чем у мужчин без ПКС. Уровень вчСРБ также статистически зна-

чимо был выше в 2,1 раза у мужчин с ПКС легкой степени тяжести в сравнении с мужчинами без ПКС.

Проведенный аналогичный анализ у женщин не показал статистически значимых различий по уровням исследуемых метаболических и воспалительных молекул в данных подгруппах.

Таблица 2

Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у мужчин, реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от наличия и степени тяжести ПКС, $Me [Q_{25};Q_{75}]$					
Параметр	Группа 1, нет ПКС, $n = 29$	Группа 2, есть ПКС, $n = 75$	Группа 3, ПКС легкой степени тяжести, $n = 46$	Группа 4, ПКС средней степени тяжести, $n = 29$	p
ИФН- α , пг/мл	0,54 [0,00;4,68]	1,28 [0,51;5,03]	2,30 [0,51;5,05]	1,09 [0,14;5,93]	$p_{1-2} = 0,178$ $p_{1-3} = 0,140$ $p_{1-4} = 0,432$
ИЛ-1 β , пг/мл	2,63 [1,35;4,15]	2,47 [1,11;3,79]	2,49 [0,99;4,03]	2,31 [1,71;3,58]	$p_{1-2} = 0,679$ $p_{1-3} = 0,840$ $p_{1-4} = 0,549$
ИЛ-6, пг/мл	1,82 [1,35;2,90]	2,77 [1,64;4,59]	2,36 [1,59;4,80]	3,52 [1,98;4,34]	$p_{1-2} = 0,018$ $p_{1-3} = 0,089$ $p_{1-4} = 0,008$
ИЛ-8, пг/мл	7,02 [5,01;10,59]	8,03 [5,57;11,98]	7,67 [5,31;11,66]	8,54 [6,13;12,01]	$p_{1-2} = 0,413$ $p_{1-3} = 0,652$ $p_{1-4} = 0,266$

Окончание табл. 2

Параметр	Группа 1, нет ПКС, <i>n</i> = 29	Группа 2, есть ПКС, <i>n</i> = 75	Группа 3, ПКС легкой степени тяжести, <i>n</i> = 46	Группа 4, ПКС средней степени тяжести, <i>n</i> = 29	<i>p</i>
MCP-1, пг/мл	310,19 [215,85;392,50]	361,11 [281,48;420,83]	351,14 [254,65;415,39]	376,39 [288,29;436,45]	$p_{1-2} = 0,042$ $p_{1-3} = 0,095$ $p_{1-4} = 0,047$
Инсулин, мМЕ/л	4,77 [0,88;8,26]	7,19 [1,86;11,86]	7,38 [1,91;11,18]	6,39 [1,70;12,54]	$p_{1-2} = 0,087$ $p_{1-3} = 0,105$ $p_{1-4} = 0,176$
С-пептид, пмоль/л	123,08 [29,58;335,04]	198,08 [67,57;434,57]	189,42 [66,89;425,78]	198,08 [66,57;536,64]	$p_{1-2} = 0,140$ $p_{1-3} = 0,213$ $p_{1-4} = 0,166$
вЧСРБ, мг/л	2,32 [1,36;7,44]	4,41 [2,59;10,68]	4,78 [2,43;10,65]	4,03 [2,74;11,43]	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,028$ $p_{1-4} = 0,020$

На следующем этапе статистической обработки исследуемые нами метаболические и воспалительные молекулы последовательно были включены в модель однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту (табл. 3). Было выявлено, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциирован с концентрацией в крови С-пептида.

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа у мужчин, было показано, что шанс наличия ПКС и ПКС легкой степени тяжести прямо ассоциирован с уровнем вЧСРБ в крови (табл. 4).

Таблица 3

**Однофакторный логистический регрессионный анализ
шанса наличия ПКС средней степени тяжести
у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией
по полу и возрасту)**

Параметр	Однофакторный анализ		
	Exp B	95,0%-й ДИ	<i>p</i>
ИФН- α , пг/мл	1,004	0,928–1,086	0,921
ИЛ-1 β , пг/мл	0,780	0,901–1,081	0,780
ИЛ-6, пг/мл	1,162	0,936–1,442	0,173
ИЛ-8, пг/мл	1,015	0,942–1,094	0,701
MCP-1, пг/мл	1,001	0,998–1,003	0,695
Инсулин, мМЕ/л	1,027	0,972–1,085	0,339
С-пептид, пмоль/л	1,001	1,000–1,003	0,048
вЧСРБ, мг/л	1,015	0,979–1,052	0,425

Таблица 4

**Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС и ПКС легкой степени тяжести у мужчин
(со стандартизацией по возрасту)**

Параметр	Однофакторный анализ шанса наличия ПКС			Однофакторный анализ шанса наличия ПКС легкой степени тяжести		
	Exp B	95,0%-й ДИ	<i>p</i>	Exp B	95,0%-й ДИ	<i>p</i>
ИФН- α , пг/мл	1,002	0,901–1,114	0,970	1,012	0,907–1,129	0,834
ИЛ-1 β , пг/мл	0,973	0,804–1,178	0,781	1,000	0,822–1,216	0,996
ИЛ-6, пг/мл	1,309	0,982–1,745	0,067	1,257	0,943–1,676	0,118
ИЛ-8, пг/мл	1,020	0,929–1,120	0,679	1,025	0,935–1,123	0,598
MCP-1, пг/мл	1,002	0,998–1,006	0,308	1,001	0,997–1,006	0,511
Инсулин, мМЕ/л	1,050	0,971–1,136	0,219	1,051	0,963–1,148	0,262
С-пептид, пмоль/л	1,001	0,999–1,003	0,217	1,001	0,999–1,003	0,316
вЧСРБ, мг/л	1,113	1,005–1,223	0,040	1,127	1,008–1,260	0,036

При включении в модель многофакторного логистического регрессионного анализа исследуемых метаболических и воспалительных молекул, показавших статистически значимую разницу между подгруппами (ИЛ-6, MCP-1, С-пептид, вЧСРБ), одновременно у реконвалесцентов COVID-19 и отдельно у мужчин и женщин статистически значимых ассоциативных связей с шансом наличия ПКС и его степеней тяжести получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение патофизиологических изменений и механизмов, которые обусловливают возникновение как продолжающихся, так и возникших *de novo* симптомов ПКС, продолжается по настоящее время. Учитывая существующие данные о наличии более высокого уровня метаболических и воспалительных молекул (в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1,

инсулина, С-пептида, вчСРБ) у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в остром периоде и их ассоциаций с риском тяжелого течения коронавирусной инфекции [4–6], мы оценили данный профиль в сыворотке крови реконвалесцентов COVID-19.

В исследовании C. Schultheiß и соавт. было показано наличие достоверно значимо более высоких уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови в группе пациентов с наличием ПКС по сравнению с лицами без ПКС. Также авторы продемонстрировали данные, отражающие положительную корреляционную связь молекул как между собой, так и с наличием ПКС [7]. Е.В. Жданова и соавт. приводят аналогичные данные: медианы уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 были выше в 1,3 и 4,5 раза соответственно в группе пациентов с ПКС в сравнении со здоровыми лицами [8].

В исследовании PHOSP-COVID был продемонстрирован повышенный уровень ИЛ-6 спустя 5 мес после госпитализации по поводу COVID-19 в группе реконвалесцентов с выявленными умеренными когнитивными нарушениями [9]. Наши результаты согласуются с литературными данными: уровень ИЛ-6 был в 1,3 раза выше у реконвалесцентов COVID-19 с наличием ПКС в сравнении с лицами без ПКС. А также мы выявили повышенное содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у лиц с ПКС разной степени тяжести. Сообщается, что ИЛ-6 представляет собой ключевой воспалительный фактор иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции, что находит отражение в его применении как маркера тяжести при COVID-19 [10]. Принимая во внимание гипотезу о длительной персистенции вируса в постковидном периоде [11], повышение уровня провоспалительных молекул, в частности ИЛ-6, может объясняться продолжающимися иммунными реакциями против вирусных антигенов.

По данным исследований, MCP-1 (провоспалительный хемокин) является ключевым медиатором, участвующим в патогенезе COVID-19, его уровень был выше у пациентов в критическом состоянии и коррелировал с дыхательной недостаточностью, острой почечной недостаточностью и со смертью от COVID-19 [5, 12, 13]. В нашем исследовании медиана уровня MCP-1 была значимо выше у мужчин только в группе пациентов с наличием ПКС в сравнении с лицами без ПКС. Вероятно, это может быть связано с тем, что мужской пол является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [14, 15].

Особый интерес привлекают результаты, которые демонстрируют двунаправленное влияние нарушения углеводного обмена и COVID-19. По некоторым данным установлено, что сахарный диабет связан с

тяжестью течения COVID-19 и летальностью [16]. В исследовании D. Man и соавт. сообщается, что ПКС является основным фактором риска изменения метаболического статуса пациентов, приводя к инсулинорезистентности [17]. По результатам проведенного субанализа объединенных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 было выявлено, что через 1 год после перенесенной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и впервые выявленной гипергликемией чаще сохраняются жалобы, характерные для постковидного синдрома [18]. Существует несколько механизмов, лежащих в основе патологического взаимодействия вируса SARS-CoV-2 и нарушения углеводного обмена. Так как сахарный диабет характеризуется хроническим воспалением, это могло способствовать как развитию более тяжелого течения острого периода заболевания, так и усилению системного воспаления в последующем наблюдении. Воздействие острого воспалительного процесса приводит к инсулинорезистентности в организме. Вероятно, совокупность этих данных может определять полученный результат настоящего исследования в отношении прямой ассоциации шанса наличия ПКС средней степени тяжести с уровнем в крови С-пептида.

Исследование уровня вчСРБ приобрело дополнительную значимость в постковидный период. Мониторинг вчСРБ как одного из маркеров воспаления включен в методические рекомендации «Особенности течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [19]. G. Castro совместно с соавт. в своем исследовании сравнили пациентов ($n = 277$), которые были госпитализированы в 2020 г. во время первой волны COVID-19 в Бразилии, в зависимости от отсутствия (наличия) у них развитого ПКС. Через 6–12 мес после выписки из больницы у пациентов был исследован обширный профиль биомолекул в сыворотке крови, где в группе пациентов с ПКС был отмечен более высокий уровень вчСРБ по сравнению с лицами без ПКС [20].

В исследовании M. Maamar и соавт. сообщается, что у мужчин с уровнем вчСРБ в диапазоне низкого интенсивного воспаления ($>0,3$ мг/дл и $<1,0$ мг/дл) риск развития постковидного синдрома был повышен в 10–17 раз [21]. Полученные нами результаты в отношении прямой ассоциации шанса наличия ПКС с уровнем вчСРБ в крови согласуются с данными литературы. Преимуществом определения данного воспалительного маркера перед другими (например, уровень ферритина и ИЛ-6) является доступность его диагностики в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У реконвалесцентов COVID-19 шанс наличия ПКС средней степени тяжести прямо ассоциирован с уровнем в крови С-пептида. У мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с уровнем вчСРБ в крови. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют специфические изменения цитокинового профиля у пациентов с ПКС, что говорит о необходимости дальнейших углубленных исследований, данные которых позволят разработать методы персонифицированной коррекции мероприятий у данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22(4):102107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- Sk Abd Razak R., Ismail A., Abdul Aziz A.F., Suddin L.S., Azzeri A., Sha'ari N.I. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1785. DOI: 10.1186/s12889-024-19264-5.
- Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И., Логвиненко И.И. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор. *Архивъ внутренней медицины.* 2023;13(6):422–435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435.
- Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J. Leukoc. Biol.* 2020;108(1):17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
- Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;(395):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., Loretelli C., Rossi A., Pastore I. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat. Metab.* 2021;(3):774–785. DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6.
- Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., Gottschick C., Klee B., Henkes S.S. et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep. Med.* 2022;3(6):100663. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.
- Жданова Е.В., Рубцова Е.В., Костоломова Е.Г. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(2):46–54. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-2-46-54.
- PHOSP-COVID Collaborative Group (2022). Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2022;10(8):761–775. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8.
- Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 2020;26(1636–1643). DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
- Merad M., Blish C.A., Sallusto F., Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122–1127. DOI: 10.1126/science.abm8108.
- Bülow Anderberg S., Luther T., Berglund M., Larsson R., Rubertsson S., Lipcsey M. et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients. *Cytokine.* 2021;138:155389. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155389.
- Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J., Fink D.L., Zaremba K.A. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 2021;6(1):e144455. DOI: 10.1172/jci.insight.144455.
- Bechmann N., Barthel A., Schedl A., Herzig S., Varga Z., Gebhard C. et al. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:221–230. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00346-6.
- Bunders M.J., Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *Immunity.* 2020;53(4):487–495. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.08.003.
- Varikasuvu S.R., Dutt N., Thangappazham B., Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim. Care Diabetes.* 2021;15(1):24–27. DOI: 10.1016/j.pcd.2020.08.015.
- Man D.E., Andor M., Buda V., Kundnani N.R., Duda-Seiman D.M., Craciun L.M. et al. Insulin Resistance in Long COVID-19 Syndrome. *J. Pers. Med.* 2024;14(9):911. DOI: 10.3390/jpm14090911.
- Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Самусь И.В. и др. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2. *Проблемы эндокринологии.* 2023;69(1):36–49. DOI: 10.14341/probl13175.
- Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия.* 2022;1(прил.):1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147.
- De Castro G.S., Gama L.R., Ramos A.F., Gatti da Silva G., Teixeira A.A.S., Cunha-Neto E. et al. Post-COVID-19 condition: systemic inflammation and low functional exercise capacity. *Front. Nutr.* 2024;11:1295026. DOI: 10.3389/fnut.2024.1295026.
- Maamar M., Artíme A., Pariente E., Fierro P., Ruiz Y., Gutiérrez S. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: A cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022;38(6):901–909. DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991.

Вклад авторов

Карасева А.А. – сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи. Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В. – проверка интеллектуального содержания, перевод статьи. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Шрамко В.С. – выполнение биохимических исследований, анализ данных исследования. Щербакова Л.В. – статистическая обработка данных. Логвиненко И.И. – проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Карасева Александра Александровна – мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Sas96@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

Афанасьева Алёна Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, alene.elene@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Гарбузова Евгения Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stryukova.j@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Стахнева Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Щербакова Лилия Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, 9584792@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

Логвиненко Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория профилактической медицины, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, 111157@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) **Карасева Александра Александровна**, Sas96@bk.ru

Поступила в редакцию 19.11.2024;
одобрена после рецензирования 04.12.2024;
принята к публикации 19.12.2024

УДК 616.12-008.46-02:616.61-001-037
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-52-58>

Прогностическое значение острого повреждения почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Кобалава Ж.Д., Контарева Н.И., Толкачева В.В., Карапетян Л.В.

Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние острого повреждения почек (ОПП) на прогноз у пациентов, перенесших госпитализацию по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), в отношении комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года.

Материалы и методы. Включены 108 пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН. Мужчины составляли 60%, средний возраст 68 ± 11 лет. Проводилось стандартное физическое обследование по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), лабораторные исследования (определялся уровень креатинина сыворотки, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) CKD-EPI 2021, натрийуретический пептид (NTproBNP), альбумин/креатининурия) при поступлении, выписке. Диагноз ОПП устанавливался согласно критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Болезнь почек: улучшение глобальных результатов). В качестве сердечно-сосудистых исходов оценивали суммарный показатель смертности от всех причин и повторных госпитализаций с ОДХСН. Почечные исходы включали ухудшение функции почек в виде снижения СКФ $> 15\%$ от исходного, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73м². Почечные и сердечно-сосудистые исходы оценивались во время амбулаторных визитов через 3, 6, 12 мес после выписки.

Результаты. Частота развития ОПП во время госпитализации у пациентов с ОДХСН составила 14% ($n = 15$). Группы с наличием и без ОПП были сопоставимы по клинико-демографическим показателям, клиническому состоянию.

Пациенты в группе ОПП на момент госпитализации имели более высокий уровень NT-proBNP, более выраженные нарушения функционального состояния почек, которые сохранялись в течение 1 года. В течение периода наблюдения не выявлено различий по клиническим и лабораторным данным.

Наличие ОПП в период госпитализации у пациентов с ОДХСН достоверно повышает риск возникновения комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения (отношение рисков 7,6; 95%-й доверительный интервал: 2–29; $p = 0,003$).

Заключение. Развитие ОПП у пациентов с ОДХСН является предиктором неблагоприятного прогноза в отношении комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, острое повреждение почек, прогноз

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РУДН им. Патриса Лумумбы.

✉ Толкачева Вероника Владимировна, tolkachevav@mail.ru

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Контарева Н.И., Толкачева В.В., Карапетян Л.В. Прогностическое значение острого повреждения почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):52–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-52-58>.

Prognostic value of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensation of chronic heart failure

Kobalava Zh.D., Kontareva N.I., Tolkacheva V.V., Karapetyan L.V.

Peoples' Friendship University (RUDN University)
8 Miklouho-Maclay St., 117198 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) in relation to combined renal and cardiovascular outcomes during 1 year of follow-up.

Materials and methods. A total of 108 patients hospitalized with ADCHF (mean age 68.3 ± 10.0 years, 60% men) were included in a single-center prospective study. All patients included in the study underwent a standard physical and laboratory instrumental examination, including an assessment of the clinical condition according to the Rating Scale of Clinical State (RSCS) and laboratory tests (including serum creatinine level, glomerular filtration rate (GFR) using the CKD-EPI 2021 equation, albumin to creatinine ratio in urine, natriuretic peptide (NT-proBNP) upon admission and discharge. Acute kidney injury (AKI) was diagnosed based on the KDIGO guidelines (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). The total rate of all-cause mortality and repeated hospitalizations from ADCHF was evaluated as cardiovascular outcomes. Renal outcomes included deterioration of renal function in the form of a decrease in GFR $>15\%$ of baseline and a decrease in GFR $< 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$. Combined renal and cardiovascular outcomes were assessed during outpatient visits 3, 6, 12 months after discharge.

Results. The incidence of AKI during hospitalization in patients with ADCHF was 14% ($n = 15$). The groups with and without AKI were comparable in terms of clinical and demographic parameters and clinical assessment scale parameters. However, patients in the AKI group had higher baseline values of NT-proBNP and more pronounced impaired renal function, which persisted for 6–12 months of follow-up. There were no differences in clinical and laboratory data during the follow-up period. In patients with ADCHF, the presence of AKI during hospitalization significantly increases the risk of combined renal and cardiovascular outcomes during 1 year of follow-up (HR = 7.6; 95%CI = 2–29; $p = 0.003$).

Conclusion. The development of AKI during hospitalization in patients with ADCHF is a predictor of an unfavorable prognosis for combined renal and cardiovascular outcomes during 1 year of follow-up.

Keywords: acute decompensation of chronic heart failure, acute kidney injury, prognostic value

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of RUDN University.

For citation: Kobalava Zh.D., Kontareva N.I., Tolkacheva V.V., Karapetyan L.V. Prognostic value of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensation of chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):52–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-52-58>.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) – это резкое ухудшение функции почек, которое является распространенной проблемой пациентов, поступающих

в стационар. Частота этого заболевания у госпитализированных пациентов колеблется от 7 до 18%, а в отделениях интенсивной терапии может достигать 70% [1]. Такая распространенность ОПП определяет его как одно из наиболее распространенных осложнений

ний у пациентов после выписки из стационара. ОПП является частым сопутствующим синдромом среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН), частота которого в среднем составляет от 13 до 20% [2, 3]. По данным метаанализа, в который были включены 37 исследований, установлено, что общая частота ОПП у пациентов с СН еще выше и составляет 33% [4]. Высокая частота ОПП у пациентов с СН может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, у пациентов с СН чаще наблюдается снижение почечной перфузии из-за систолической или диастолической дисфункции. Во-вторых, у значительного числа пациентов на фоне СН может иметь место развитие хронической почечной недостаточности [4].

В ряде исследований была продемонстрирована роль ОПП как предиктора госпитальной смертности и смертности в течение года после выписки у пациентов с СН [2, 5]. ОПП независимо ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) после выписки [6–8]. Эта взаимосвязь также ассоциирована с более высокой вероятностью развития хронической болезни почек (ХБП), ускоренным прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности и снижением качества жизни [3, 9]. Таким образом, раннее выявление пациентов с риском развития ОПП имеет важное значение для улучшения исходов [5]. Однако большинство данных исследований проводились в основном у пациентов со стабильным течением СН.

Таким образом, представляется важным определение прогностического значения ОПП в отношении комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения у пациентов, перенесших госпитализацию по поводу ОДХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование включены 108 пациентов кардиологического отделения КБ им. В.В. Виноградова г. Москвы с диагнозом ОДХСН. В исследование не включены пациенты с ХБП стадии 5, получающие заместительную почечную терапию, острым коронарным синдромом, злокачественными новообразованиями в период активного противоопухолевого лечения, маломобильные пациенты с тяжелым клиническим статусом, обуславливающим невозможность дальнейшего наблюдения после выписки из стационара.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локаль-

ным этическим комитетом. Перед началом исследования было подписано информированное согласие.

Всем пациентам был проведен стандартный физический осмотр, а также лабораторно-инструментальные обследования. Оценено клиническое состояние по ШОКС, определен уровень креатинина сыворотки крови с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI 2021, содержание натрийуретического пептида (NTproBNP) и отношение альбумина к креатинину в моче при поступлении и выписке.

Диагноз ОПП был установлен согласно критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Болезнь почек: улучшение глобальных результатов) – повышение сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 2 сут или на 50% в течение 7 сут.

Почечные и сердечно-сосудистые исходы были оценены в ходе амбулаторного наблюдения через 3, 6 и 12 мес после выписки. Сердечно-сосудистым исходом была определена общая смертность и повторные госпитализации по поводу ОДХСН суммарно. Почечные исходы включали в себя ухудшение функции почек в виде снижения СКФ > 15% от исходного и снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Клинико-демографическая характеристика пациентов, которые были включены в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, n = 108	
Показатель	Значение
Пол, муж, n (%)	64 (60%)
Возраст, годы, M ± SD	68 ± 11
Ожирение, n (%)	44 (41%)
Индекс массы тела, кг/м ² , M ± SD	30 ± 6
Фракция выброса левого желудочка, %, M ± SD	43 ± 12
Фракция выброса левого желудочка < 40%, n (%)	44 (41%)
Артериальная гипертония, n (%)	99 (92%)
Ожирение, n (%)	44 (41%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	55 (51%)
Фибрилляция или трепетание предсердий, n (%)	64 (59%)
Хроническая болезнь почек до госпитализации, n (%)	28 (26%)
Сахарный диабет, n (%)	38 (35%)
Анемия, n (%)	20 (19%)
Хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма (вне обострения), n (%)	16 (15%)

При проведении статистического анализа использовалась программа StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин) и стандартных отклонений $M \pm SD$, при

асимметричном распределении – с помощью медианы и интерквартильного размаха Me ($Q_1; Q_3$). Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей (n (%)). При нормальном распределении данных статистическую значимость различий оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, – с помощью критерия Манна – Уитни. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

При построении кривых Каплана – Мейера была оценена частота достижения комбинированной конечной точки. Различия в достижении первичной конечной точки оценивались с помощью теста отношения правдоподобия. Для оценки прогностической значимости ОПП в отношении наступления комбинированной конечной точки использовали одноФакторные модели регрессионного анализа Кокса, рассчитывали отношение рисков (ОР) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Значимыми различиями считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота развития ОПП во время госпитализации у пациентов с ОДХСН составила 14% ($n = 15$). Далее были проанализированы клинико-демографические и лабораторные показатели в зависимости от наличия ОПП (табл. 2). Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, а также клиническому профилю (ШОКС). Стоит отметить, что пациенты из группы ОПП имели более высокие уровни креатинина и NT-proBNP в сыворотке крови, а также альбумина/креатинина.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика и данные лабораторных исследований пациентов в зависимости от наличия ОПП в период госпитализации		
Показатель	ОПП, $n = 15$	Без ОПП, $n = 93$
Пол (муж), n (%)	11 (78,6)	53 (57,0)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$67,0 \pm 10,0$	$68,0 \pm 11,0$
Фракция выброса левого желудочка, %, $M \pm SD$	$40,2 \pm 13,1$	$43,1 \pm 12,1$
Фракция выброса левого желудочка $< 40\%$, n (%)	6 (40,0)	38 (40,8)
ШОКС при поступлении, баллы, $Me (Q_1; Q_3)$	6,5 [6; 8]	7,0 [5; 9]
ШОКС при выписке, баллы, $Me (Q_1; Q_3)$	4,0 [1; 5]	4,0 [2; 5]

Клинико-демографические показатели		
Показатель	ОПП, $n = 15$	Без ОПП, $n = 93$
Пол (муж), n (%)	11 (78,6)	53 (57,0)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$67,0 \pm 10,0$	$68,0 \pm 11,0$
Фракция выброса левого желудочка, %, $M \pm SD$	$40,2 \pm 13,1$	$43,1 \pm 12,1$
Фракция выброса левого желудочка $< 40\%$, n (%)	6 (40,0)	38 (40,8)
ШОКС при поступлении, баллы, $Me (Q_1; Q_3)$	6,5 [6; 8]	7,0 [5; 9]
ШОКС при выписке, баллы, $Me (Q_1; Q_3)$	4,0 [1; 5]	4,0 [2; 5]

Окончание табл. 2

Показатель	ОПП, $n = 15$	Без ОПП, $n = 93$
Артериальная гипертония, n (%)	15 (100)	84 (90,3)
Ожирение, n (%)	8 (53,3)	36 (38,7)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$, $M \pm SD$	$33,2 \pm 7,3$	$30,0 \pm 6,1$
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	10 (66,7)	45 (48,4)
Фибрillation или трепетание предсердий, n (%)	6 (40,0)	58 (61,14)
Хроническая болезнь почек до госпитализации, n (%)	2 (13,3)	26 (28)
Сахарный диабет, n (%)	8 (53,3)	30 (32,3)
Анемия, n (%)	5 (33,3)	15 (16,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма (вне обострения), n (%)	4 (26,7)	12 (12,9)
<i>Лабораторные показатели</i>		
Креатинин, мкмоль/л	$186,73 \pm 34,02$	$99,45 \pm 23,70^*$
СКФ, мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, $Me (Q_1; Q_3)$	29,00 [25,5; 33,5]	63,00 [45,4; 65,6]***
Альбумин/креатинин, мг/г, $Me (Q_1; Q_3)$	49 [3,5; 128,5]	17 [4; 64]*
NTproBNP, пг/мл, $Me (Q_1; Q_3)$	1370,5 [996; 1975]	1042 [288; 1675]*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ при сравнении между группами (здесь и в табл. 3).

Динамика лабораторных показателей в течение 1 года наблюдения представлена в табл. 3. В группе пациентов, у которых развилось ОПП во время госпитализации, отмечены достоверно более высокие показатели креатинина через 3, 6 и 12 мес, более низкие значения СКФ через 3 мес, более высокие значения отношения альбумин/креатинин в моче через 3 и 6 мес наблюдения. Не выявлено достоверных различий по клиническому состоянию, оцениваемому по шкале ШОКС и уровню NT-proBNP за время наблюдения. Через 3 мес наблюдения диагноз ХБП имели 43,5% ($n = 47$) пациентов, при этом диагноз ХБП *de novo* был установлен у 17,5% ($n = 19$) пациентов. Через 6 и 12 мес наблюдения новых случаев ХБП не выявлено.

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей в течение 1 года наблюдения, $Me (Q_1; Q_3)$		
Показатель	ОПП, $n = 15$	Без ОПП, $n = 93$
Креатинин, мкмоль/л		
3 мес	121 [102; 132,5]	91 [77; 109]**
6 мес	117 [89; 139]	91,5 [77; 114,03]*
12 мес	122 [94; 142]	94 [79; 166]**
СКФ, мл/мин/ $1,73\text{м}^2$		
3 мес	59 [41; 71]	70 [54; 89]*
6 мес	61 [38,5; 76,5]	69 [52; 90]
12 мес	52 [36,5; 70]	66 [48; 86]

Окончание табл. 3		
Показатель	ОПП, n = 15	Без ОПП, n = 93
<i>Альбумин/креатинин в моче, мг/г</i>		
3 мес	38 [19; 118]	13 [4; 33]**
6 мес	26 [13; 87,5]	11 [4,25; 30]*
12 мес	22 [4,5; 51,5]	12 [3; 31]
<i>NTproBNP, пг/мл</i>		
3 мес	425 [85; 933,3]	601 [296,7; 942,2]
6 мес	1 067 [510; 1486]	716 [349,8; 1440,5]
12 мес	1 290 [781,8; 1400]	1 133 [466,5; 2400]
<i>ШОКС, баллы</i>		
3 мес	2,5 [2; 4,75]	3,5 [2; 5]
6 мес	2 [2; 3,75]	3 [2; 4]
12 мес	2,5 [1; 4,25]	3 [2; 4]

Частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов за 1 год наблюдения составила 38% ($n = 41$), из них 5 случаев смерти

и 36 госпитализаций по поводу ОДХСН. У 30,5% ($n = 33$) пациентов наблюдался неблагоприятный почечный исход в виде снижения СКФ более чем на 15% за год. При этом 14% ($n = 15$) пациентов имели и почечный и сердечно-сосудистый исходы.

Для выявления основных предикторов в отношении комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения был проведен регрессионный анализ Кокса. Оказалось, что развитие ОПП во время госпитализации было достоверно ассоциировано с более высокой вероятностью достижения комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения: OP = 7,6; 95%-й ДИ: 2–29; $p = 0,003$ (рис.).

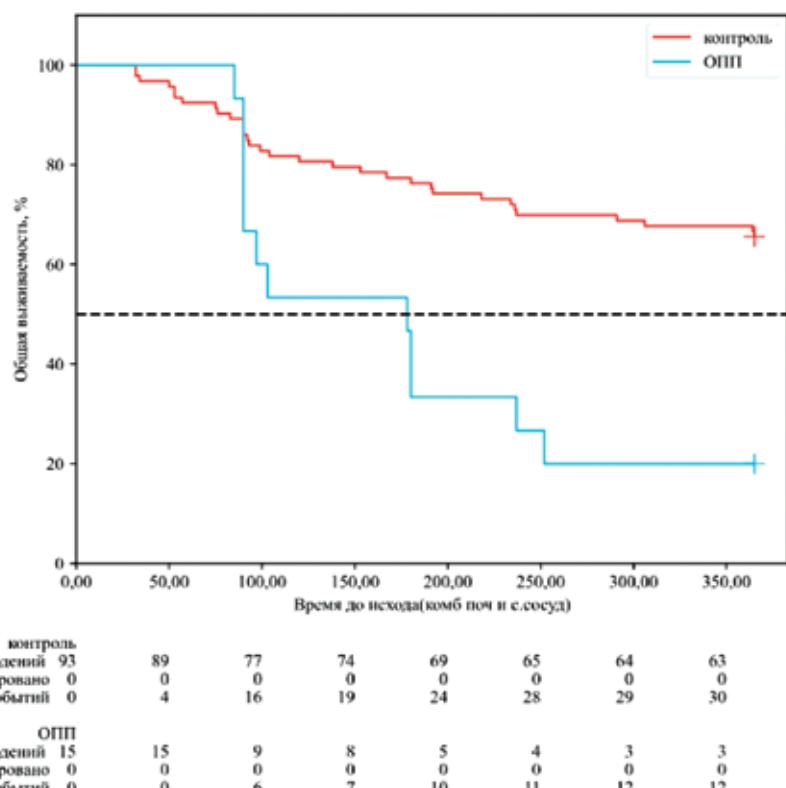


Рисунок. Кривые Каплана – Мейера (почечные и сердечно-сосудистые исходы) в зависимости от развития острого повреждения почек на госпитальном этапе у пациентов с острым декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, $n = 108$

ОБСУЖДЕНИЕ

ОПП характеризуется резким снижением функции почек, которое проявляется повышением сывороточного креатинина или снижением уровня диуреза [10]. Наличие ОПП высоко распространено среди пациентов, поступающих в стационар по поводу ОДХСН. В когорте 30 529 пациентов с острой и хронической СН частота ОПП составила 10,4% [2]. В данном исследовании частота развития ОПП у па-

циентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, была сопоставима и составляла 14%.

Застойные явления при ОДХСН имеют отражение на патофизиологической регуляции функции почек. Венозная гипертензия приводит к снижению перфузии, повышению интерстициального давления в почках, снижению градиента артериального и венозного почечного давления, снижению СКФ, неадекватным ауторегуляторным реакциям и другим нейрогуморальным дисбалансам. Более высокое

почечное давление ослабляет клубочковую фильтрацию, вызывает коллапс канальцев и тубулоинтерстициальный фиброз [11]. В целом ряде исследований показано, что ОПП связано с серьезными долгосрочными проблемами у пациентов, включая развитие или прогрессирование ХБП [12, 13], почечную недостаточность, сердечно-сосудистые осложнения [14, 15] и снижение выживаемости [16].

ОПП в целом связано с развитием ХБП в будущем [13], хотя долгосрочный прогноз после ОПП при СН требует уточнения. В когорте пациентов, поступивших с ОДХСН, ухудшение функции почек было ассоциировано со значительным увеличением госпитальной летальности, более частым развитием осложнений и увеличением продолжительности госпитализации [17]. Переход ОПП в острую болезнь почек связан со смертностью в течение 1 года и развитием ХБП *de novo* [18]. В данном исследовании ХБП *de novo* через 3 мес наблюдения была диагностирована у 18 % ($n = 19$) пациентов. Продемонстрирована связь ОБП с краткосрочным (90 сут) [19] и долгосрочным (5 лет) [20] неблагоприятным прогнозом (риском смертности и нежелательных явлений со стороны почек).

В данном исследовании показано, что развитие ОПП во время госпитализации у пациентов с ОДХСН было ассоциировано с более высокой вероятностью достижения комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения (ОР = 7,6; 95%-й ДИ: 2–29; $p = 0,003$). Это согласуется с данными литературы. В метаанализе 11 исследований показано, что у пациентов с ОПП госпитальная смертность выше, чем у пациентов без острого повреждения почек (ОР = 3,65; 95%-й ДИ: 3,04–4,39; $p < 0,001$). Смертность оценивалась в пяти исследованиях, и было установлено, что уровень смертности оставался высоким в течение 1 года наблюдения после ОПП (ОР = 1,85; 95%-й ДИ: 1,54–2,22; $p < 0,001$) [4]. ОПП было связано с более высоким уровнем смертности в течение 30 сут после госпитализации по поводу СН (ОР 5,3; 95%-й ДИ: 2,2–13,2) [21]. У пациентов с СН и нормальной исходной функцией почек, поступивших с ОДХСН, у которых развились ОПП, наблюдалась повышенная госпитальная смертность: 4,9 против 1,6%, скорректированное отношение шансов 3,21; $p \leq 0,001$ [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ОПП во время госпитализации у пациентов с ОДХСН является предиктором неблагоприятного прогноза в отношении комбинированных почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Lewington A.J., Cerda J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457–467. DOI: 10.1038/ki.2013.153.
- Holgado J.L., Lopez C., Fernandez A., Sauri I., Uso R., Trillo J.L. et al. Acute kidney injury in heart failure: a population study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):415–422. DOI: 10.1002/ehf2.12595.
- Doshi R., Dhawan T., Rendon C., Rodriguez M.A., Al-Khafaji J.F., Taha M. et al. Incidence and implications of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Intern. Emerg. Med.* 2020;15(3):421–428. DOI: 10.1007/s11739-019-02188-z.
- Ru S.C., Lv S.B., Li Z.J. Incidence, mortality, and predictors of acute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review. *ESC Heart Fail.* 2023;10:3237–3249. DOI: 10.1002/ehf2.14520.
- Wang L., Zhao Y.T. Development and validation of a prediction model for acute kidney injury among patients with acute decompensated heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:719307. DOI: 10.3389/fcvm.2021.719307.
- Odutayo A., Wong C.X., Farkouh M., Altman D.G., Hopewell S., Emdin C.A. et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(1):377–387. DOI: 10.1681/ASN.2016010105.
- Go A.S., Hsu C.Y., Yang J., Tan T.C., Zheng S., Ordóñez J.D. et al. Acute kidney injury and risk of heart failure and atherosclerotic events. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;13(6):833–841. DOI: 10.2215/CJN.12591117.
- Son H.E., Moon J.J., Park J.M., Ryu J.Y., Baek E., Jeong J.C. et al. Additive harmful effects of acute kidney injury and acute heart failure on mortality in hospitalized patients. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2022;41(2):188–199. DOI: 10.23876/j.krcp.21.111.
- Rewa O., Bagshaw S.M. Acute kidney injury: epidemiology, outcomes and economics. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10(4):193–207. DOI: 10.1038/nrneph.2013.282.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical Practice.* 2012;120:179–184. DOI: 10.1159/000339789.
- Braam B., Cupples W.A., Joles J.A., Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2012;17(2):161–175. DOI: 10.1007/s10741-011-9246-2.
- Rubin S., Orieux A., Clouzeau B., Rigothier C., Combe C., Gruson D. et al. The incidence of chronic kidney disease three years after non-severe acute kidney injury in critically ill patients: a single-center cohort study. *J. Clin. Med.* 2019;8(12):2215. DOI: 10.3390/jcm812215.
- Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–448. DOI: 10.1038/ki.2011.379.
- Chawla L.S., Amdur R.L., Shaw A.D., Faselis C., Palant C.E., Kimmel P.L. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;9(3):448–456. DOI: 10.2215/CJN.02440213.

15. Omotoso B.A., Abdel-Rahman E.M., Xin W., Ma J.Z., Sculley K.W., Arogundade F.A. et al. Acute kidney injury (AKI) outcome, a predictor of long-term major adverse cardiovascular events (MACE). *Clin. Nephrol.* 2016;85(1):1–11. DOI: 10.5414/CN108671.
16. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G., Garg A.X., Parikh C.R. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009;53(6):961–973. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034.
17. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O’Connor C.M., Gottlieb S.S. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43:61–67. DOI: 0.1016/j.jacc.2003.07.031.
18. Wang H., Lambour E., Guthrie B., Morales D., Donnan P., Samira Bell S. Patient outcomes following AKI and AKD: a population-based cohort study. *BMC Medicine.* 2022;20:229. DOI: 10.1186/s12916-022-02428-8.
19. Matsuura R., Iwagami M., Moriya H., Otake T., Hamasaki Y., Nangaku M. et al. The clinical course of acute kidney disease after cardiac surgery: a retrospective observational study. *Sci. Rep.* 2020;10 (1):6490. DOI: 10.1038/s41598-020-62981-1.
20. Chen J.J., Lee T.H., Kuo G., Yen C.L., Chen S.W., Chu P.H. et al. Acute kidney disease after acute decompensated heart failure. *Kidney Int. Rep.* 2022;7(3):526–536. DOI: 10.1016/j.kir.2021.12.033.
21. Haddad F., Fuh E., Peterson T., Skhiri M., Kudelko K.T., De Jesus Perez V. et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J. Card. Fail.* 2011;17(7):533–539. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.03.003.

Вклад авторов

Кобалава Ж.Д. – концепция и дизайн исследования. Толкачева В.В. – анализ полученных данных, написание текста. Контарева Н.И., Карапетян Л.В. – сбор и обработка материалов.

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патрика Лумумбы, г. Москва, zkobalava@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Контарева Наталья Ильинична – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патрика Лумумбы, г. Москва, k0ntarevanatalja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0004-2428-608X>

Толкачева Вероника Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патрика Лумумбы, г. Москва, tolkachevav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

Карапетян Лала Вазгеновна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патрика Лумумбы, г. Москва, l.karapetyan@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6697-2393>

(✉) Толкачева Вероника Владимировна, tolkachevav@mail.ru

Поступила в редакцию 31.10.2024;
одобрена после рецензирования 14.11.2024;
принята к публикации 21.11.2024

УДК 616.895.8–07–08–02:616.89–008.45/.48
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-59-65>

Связь гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с когнитивными нарушениями у больных шизофренией

Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Лобачева О.А., Тигунцев В.В., Меднова И.А., Корнетов А.Н.

Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить связь показателей тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций T_3 , T_4 в сыворотке крови с когнитивными нарушениями у больных шизофренией.

Материалы и методы. В исследование включены 74 пациента с шизофренией. Собранны социально-демографические и клинические данные, проводилась оценка тяжести психопатологической симптоматики с использованием PANSS, а также когнитивных функций с помощью BACS. Уровень свободных фракций T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке крови у пациентов определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа.

Результаты. В группе мужчин больных шизофренией выявлена отрицательная корреляция между концентрацией T_3 св. и речевой беглостью ($r_s = -0,325; p = 0,033$), тогда как у женщин обнаружена положительная корреляция между концентрацией T_4 св. и моторными навыками ($r_s = 0,372; p = 0,039$).

Заключение. Исследование показало, что существует линейная связь между гормонами щитовидной железы и когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией, однако характер выявленной связи отличается у мужчин и женщин. Результаты данного исследования подтверждают необходимость регулярного динамического мониторинга показателей ТТГ и тиреоидных гормонов у пациентов с шизофренией с целью предотвращения прогрессирования когнитивных нарушений.

Ключевые слова: шизофрения, тиреоидные гормоны, нейрокогнитивные нарушения, речевая бегłość, моторные навыки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания № 075-01392-23-00 «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра», регистрационный номер 123041900006-4.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022).

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Лобачева О.А., Тигунцев В.В., Меднова И.А., Корнетов А.Н. Связь гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с когнитивными нарушениями у больных шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):59–65. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-59-65>.

The relationship of hormones of the hypothalamic – pituitary – thyroid axis with cognitive impairment in patients with schizophrenia

Kornetova E.G., Galkin S.A., Lobacheva O.A., Tiguntsev V.V., Mednova I.A., Kornetov A.N.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC)

4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the relationship of serum fT₃, fT₄ and TSH levels with cognitive impairment in patients with schizophrenia.

Materials and methods. The study included 74 patients with schizophrenia. Socio-demographic and clinical data were collected, the severity of psychopathological symptoms was assessed using PANSS, and cognitive functions were evaluated using BACS. Serum levels of fT₃, fT₄, and TSH in patients were determined using enzyme immunoassay kits.

Results. In the group of men with schizophrenia, a negative correlation was found between the concentration of fT₃ and verbal fluency ($r_s = -0.325; p = 0.033$), whereas in women, a positive correlation was found between the concentration of fT₄ and motor skills ($r_s = 0.372; p = 0.039$).

Conclusion. The study revealed a linear relationship between thyroid hormones and cognitive impairment in patients with schizophrenia, but the nature of the relationship found differed in men and women. The results of the study confirm the need for regular dynamic monitoring of thyroid hormone levels in patients with schizophrenia in order to prevent the progression of cognitive impairment.

Keywords: schizophrenia, thyroid hormones, neurocognitive disorders, verbal fluency, motor skills

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted within the state assignment No. 075–01392–23–00 “Personalized diagnosis and therapy of polymorbid patients with schizoaffective disorders”, registration number 123041900006–4.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC (Minutes No. 157 dated November 11, 2022).

For citation: Kornetova E.G., Galkin S.A., Lobacheva O.A., Tiguntsev V.V., Mednova I.A., Kornetov A.N. The relationship of hormones of the hypothalamic – pituitary – thyroid axis with cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):59–65. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-59-65>.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – это психическое расстройство, характеризующееся наличием позитивных, негативных симптомов и когнитивных нарушений, хроническим течением и функциональным ухудшением, что приводит к снижению качества жизни и потери трудоспособности [1, 2]. Исследования показывают, что когнитивные нарушения проявляются еще до начала заболевания и присутствуют примерно у 75–84% пациентов с шизофренией [3, 4]. Этиопатогенез нейро-когнитивного дефицита при шизофрении до конца не ясен, тем не менее некоторые исследования показали, что нейроэндокринные нарушения могут быть связаны с когнитивными симптомами [4–6].

Гормоны щитовидной железы тироксин (T₄) и трийодтиронин (T₃) играют важную роль в дифференцировке и росте головного мозга и, следователь-

но, в когнитивных функциях. Кроме того, гормоны щитовидной железы обеспечивают поддержание нормального метаболизма глюкозы, что необходимо для функционирования головного мозга [7]. Ряд исследователей показали, что у людей с гипотиреозом отмечаются нарушения многих когнитивных функций, таких как внимание, память, речь, зрительное восприятие и исполнительные функции [8, 9]. Кроме того, существуют исследования, показывающие, что у пациентов даже с легким или субклиническим гипотиреозом также наблюдаются обратимые когнитивные расстройства [8, 10]. Выявлено, что у людей с тиреотоксикозом отмечается снижение концентрации внимания и исполнительных функций [11]. Как повышенный, так и сниженный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) связан с ухудшением когнитивных функций [12].

Нейрогормональные нарушения играют важную роль в патогенезе многих психических расстройств.

В ряде исследований, проведенных ранее на пациентах с шизофренией, сообщалось о нарушениях в работе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, в виде снижения T_3 и T_4 и повышенной выработки аутоантител к щитовидной железе [13, 14]. Относительно недавние результаты исследований показывают, что у женщин, больных шизофренией, уровень свободных фракций T_3 (T_3 св.) и T_4 (T_4 св.) снижен, а уровень ТТГ – выше нормы [14]. В немногочисленных исследованиях также изучалась взаимосвязь между гормонами щитовидной железы и когнитивными процессами при различных группах заболеваний в связи с критической ролью дисфункции щитовидной железы в процессах нейродегенерации и развитии нервной системы [15, 16]. Например, E. Karaki et al. [16] обнаружили, что прямое воздействие тироксина на холинергические нейроны увеличивает риск развития болезни Альцгеймера. В исследовании, проведенном на пациентах с ранними психозами, более высокие уровни T_4 св. (но не ТТГ или антител к щитовидной железе) были связаны с лучшими когнитивными показателями, такими как внимание и мышление [15, 17]. Другое исследование, проведенное с участием 93 пациентов с шизофренией, показало, что уровень T_3 св. был связан с лучшими результатами в MMSE (Mini-mental state examination), но не с позитивными, негативными или общепсихопатологическими симптомами [18].

Цель исследования – изучить связь показателей ТТГ и свободных фракций T_3 , T_4 в сыворотке крови с когнитивными нарушениями у больных шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено согласно протоколу, который был одобрен локальным этическим комитетом и НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022). В исследование было включено 74 пациента, проходивших лечение в клинике НИИ психического здоровья, с установленным диагнозом шизофрении. Критерии включения: возраст 18–55 лет, верифицированный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения: наличие зависимости от психоактивных веществ за исключением табака, умственная отсталость или деменция, наличие отягощенного неврологического анамнеза (травмы головного мозга, инсульт). После получения согласия пациентов были собраны социально-демографические и клинические данные, затем проводилась оценка тяжести психопатологической симптоматики с использованием PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [19], а также когнитивных функций с помощью BACS (Brief

Assessment of Cognition in Schizophrenia) с использованием нормативных показателей, вычисленных для томской популяции [20]. Сбор данных и психометрическая оценка состояния пациентов проводились врачами-психиатрами.

Забор крови для определения концентрации гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов проводили утром натощак из локтевой вены в вакуумные пробирки Vacuette, сыворотку крови получали центрифугированием при 2 000 об/мин в течение 30 мин. Концентрации ТТГ, T_3 св. и T_4 св. в сыворотке крови пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica версии 12.0 для Windows (StatSoft Inc.). Описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q_1 ; Q_3], характер распределения переменных (согласие с законом нормального распределения) оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения независимых выборок использовался U -критерий Манна – Уитни и факторный анализ (ANOVA). Для определения линейной зависимости между данными проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r_s). Для оценки влияния переменных на показатели когнитивных функций применялась множественная линейная регрессия. За критический уровень значимости p был принят 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В наше исследование включены 74 пациента с шизофренией: 31 женщина и 43 мужчины. Возраст пациентов составил 34 [26; 43] года. Высшее образование имели 25 (33,8%) пациентов, 8 (10,8%) – неоконченное высшее, 28 (37,8%) – среднее профессиональное, 13 (17,6%) – среднее. Продолжительность заболевания составила 9 [5; 21] лет, а возраст манифестации – 22 [19; 27] года. Общий балл PANSS составили 96 [88; 105], по субшкале позитивных симптомов – 18 [16; 23], негативных симптомов – 24 [22; 28], общепсихопатологических симптомов – 51 [46; 56] балл соответственно.

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную антипсихотическую терапию препаратами из группы атипичных антипсихотиков (рисперидон, кветиапин, оланzapин, клозапин) – 58 (78,4%) человек и конвенциональных (галоперидол, хлорпротиксен, трифлуоперазин) – 16 (21,6%) человек в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России. Медиана общей антипсихотиче-

ской нагрузки (в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq)) составила 360 [199; 500] мг/сут, длительность базисной терапии – 8 [3; 20] лет.

Концентрации T_3 св. и T_4 св. в сыворотке у пациентов составили 5,51 [4,75; 6,65] и 17,05 [14,67; 18,9] пмоль/л соответственно, а уровень ТТГ – 2,15 [1,38; 3,16] мМЕ/л. Концентрации T_3 св., T_4 св. и ТТГ были сопоставимы у мужчин и женщин ($p > 0,05$), кроме того мужчины и женщины также были сопоставимы по возрасту, клинико-терапевтическим и нейропсихологическим показателям ($p > 0,05$). Обнаружена отрицательная корреляция между степенью выраженности позитивной симптоматики PANSS и T_3 св. ($r_s = -0,335$; $p = 0,005$), T_4 св. ($r_s = -0,444$; $p < 0,001$). Также установлена взаимосвязь между общим баллом PANSS и концентрацией ТТГ ($r_s = 0,245$; $p = 0,045$).

Результаты субтестов на вербальную и рабочую память составили 37 [32; 43] и 18 [16; 21] баллов соответственно. Показатели в субтестах на моторные навыки, речевую бегłość, внимание и исполнительные функции составили 54 [44; 64], 39 [32; 49], 41 [34; 47] и 17 [15; 19] баллов. На основании данных нормативной оценки когнитивных функций по BACS [20], проведенной нами ранее, в исследуемой группе паци-

ентов с шизофренией отмечено значительное снижение результативности по всем субтестам ($p < 0,001$). Фактор пола значимо влиял на все изучаемые когнитивные домены ($F (6,67) = 3,237$; $p = 0,007$). Кроме того, у мужчин была выявлена статистически значимая связь между рабочей памятью и степенью выраженности позитивной симптоматики PANSS ($r_s = -0,326$; $p = 0,048$), а также между речевой бегостью и негативной симптоматикой PANSS ($r_s = -0,547$; $p < 0,001$). Тогда как у женщин была обнаружена корреляция только между длительностью базисной терапии и моторными навыками ($r_s = 0,434$; $p = 0,023$).

Статистически значимых корреляций между когнитивными тестами и функционированием гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в общей выборке пациентов с шизофренией нам обнаружить не удалось ($p > 0,05$). Однако с учетом гендерной принадлежности нами были получены значимые связи. В группе мужчин, больных шизофренией, выявлена отрицательная корреляция между концентрацией T_3 св. и речевой бегостью ($r_s = -0,325$; $p = 0,033$), тогда как у женщин обнаружена положительная корреляция между концентрацией T_4 св. и моторными навыками ($r_s = 0,372$; $p = 0,039$) (табл. 1).

Таблица 1

Связь между ТТГ, тиреоидными гормонами и когнитивным функционированием у пациентов с шизофренией, r_s						
Показатель		I	II	III	IV	V
Общая группа пациентов с шизофренией, $n = 74$						
ТТГ	r_s	-0,033	-0,032	0,029	-0,138	0,027
	p	0,777	0,788	0,808	0,242	0,817
T_3 св.	r_s	-0,036	-0,024	-0,013	-0,228	-0,167
	p	0,763	0,841	0,911	0,051	0,156
T_4 св.	r_s	0,035	0,148	0,148	-0,004	0,009
	p	0,764	0,209	0,209	0,974	0,936
Мужчины с шизофренией, $n = 43$						
ТТГ	r_s	-0,122	0,143	-0,084	-0,199	0,062
	p	0,434	0,360	0,592	0,200	0,692
T_3 св.	r_s	-0,075	-0,108	-0,158	-0,325*	-0,266
	p	0,633	0,492	0,310	0,033*	0,085
T_4 св.	r_s	-0,080	0,219	-0,046	-0,126	-0,117
	p	0,609	0,158	0,772	0,420	0,456
Женщины с шизофренией, $n = 31$						
ТТГ	r_s	0,148	-0,254	0,143	-0,034	-0,028
	p	0,426	0,168	0,442	0,854	0,883
T_3 св.	r_s	0,058	0,134	0,124	0,018	0,011
	p	0,755	0,472	0,505	0,921	0,954
T_4 св.	r_s	0,147	0,040	0,372*	0,150	0,210
	p	0,429	0,830	0,039*	0,421	0,258

Примечание. I – зачивание списка слов, II – последовательность чисел, III – двигательный тест с фишками, IV – речевая бегłość, V – «Шифровка», VI – «Башня Лондона». * статистически значимые различия.

Исходя из данных корреляционного анализа, дополнительно с целью определения влияния клинических и биохимических показателей на па-

метры когнитивного функционирования у мужчин и женщин больных шизофренией проведена серия отдельных регрессий, где в качестве независимых

переменных были использованы: баллы по субшкале позитивных (1) и негативных (2) симптомов PANSS, концентрация T_3 св. (3) – в случае мужчин; длительность базисной терапии (1) и концентрация T_4 св. (2) – в случае женщин. В группе мужчин статистически значимой оказалась модель предикции параметра речевой беглости ($F(3,33) = 4,714; p = 0,007$). Показатель R^2 составил 0,301. Это указывает на то, что баллы по субшкале позитивных и негативных симптомов PANSS, а также концентрация T_3 св. в сыворотке крови объясняют примерно 30% вариабельности речевой беглости у больных шизофренией мужчин. Статистически значимыми предикторами оказались баллы по субшкале негативных симптомов PANSS ($t = -2,515; p = 0,016$) и концентрация T_3 св. ($t = -2,985; p = 0,011$) (табл. 2).

Таблица 2

Значения коэффициентов множественной линейной регрессионной модели зависимости речевой беглости от клинических и биохимических показателей у мужчин с шизофренией				
Показатель	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Значимость (t)	Значимость (p)
Константа	75,997	12,539	6,061	0,001
PANSS _п , баллы	-0,104	0,428	-0,243	0,808
PANSS _н , баллы	-1,118	0,444	-2,515	0,016
T_3 св., пмоль/л	-1,348	0,369	-2,985	0,011
$R = 0,547;$ $R^2 = 0,301$				

Примечание. PANSS_п – субшкала позитивных симптомов, PANSS_н – субшкала негативных симптомов.

В группе женщин статистически значимой оказалась модель предикции параметра моторных навыков ($F(2,34) = 3,545; p = 0,039$). Показатель R^2 составил 0,272. Это указывает на то, что длительность терапии, а также концентрация T_4 св. в сыворотке крови объясняют примерно 27% вариабельности моторных навыков у больных шизофренией женщин. Статистически значимыми оказались оба предиктора: длительность базисной терапии ($t = 2,038; p = 0,049$) и концентрация T_4 св. ($t = 2,816; p = 0,032$) (табл. 3).

Таблица 3

Значения коэффициентов множественной линейной регрессионной модели зависимости моторных навыков от клинических и биохимических показателей у женщин с шизофренией				
Показатель	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Значимость (t)	Значимость (p)
Константа	24,281	11,038	2,199	0,034
Длительность терапии (лет)	0,534	0,262	2,038	0,049

Окончание табл. 3

Показатель	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Значимость (t)	Значимость (p)
T_4 св., пмоль/л	1,164	0,641	2,816	0,032
$R = 0,415;$				
$R^2 = 0,272$				

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании изучалась связь между показателями когнитивного функционирования и гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, а также некоторыми клинико-динамическими параметрами у пациентов с шизофренией. Результаты проведенного исследования показали линейную связь между гормонами щитовидной железы и когнитивными функциями, однако направленность этой связи отличалась у мужчин и женщин. Так, у мужчин большие значения T_3 св. в сыворотке крови сопровождались меньшими показателями речевой беглости, тогда как у женщин концентрация T_4 св. прямо коррелировала с показателями моторных навыков. Также в исследовании было обнаружено, что у мужчин и женщин больных шизофренией различаются факторы, влияющие на когнитивные функции. В полученной регрессионной модели среди значимых предикторов речевой беглости у мужчин оказались, помимо концентрации T_3 св., степень выраженности негативной симптоматики. У женщин предикторами моторных навыков выступали длительность базисной терапии и концентрация T_4 св.

Известно, что уровень гормонов щитовидной железы имеет решающее значение с точки зрения когнитивных способностей, в числе которых моторные функции и речь. Исследования, изучающие связь между уровнем гормонов щитовидной железы и когнитивными способностями у пациентов с психическими расстройствами, немногочисленны. В одном из них у пациентов с психозом было обнаружено, что изменения T_3 св. в пределах нормы (референсных значений) оказывают значительное влияние в первую очередь на внимание [15]. В другом исследовании, проведенном с участием пациентов с шизофренией, было показано, что более высокие значения T_3 св. связаны с большими показателями MMSE [18]. В том же исследовании подчеркивалось, что заместительная терапия T_3 может способствовать улучшению когнитивных функций у пациентов с шизофренией. Однако в нашем исследовании относительно T_3 св. были получены обратные взаимосвязи, причем только у мужчин. Это свидетельствует о том, что уровень T_3 св. более тесно связан с когнитивными симптомами у мужчин, страдающих шизофренией, по сравнению с T_4 св.

В некоторых работах было показано, что изменения T_4 св. у пациентов с психозом влияют на некоторые когнитивные функции [15, 17]. Повышенный уровень T_4 св. у пациентов с психозом связан с улучшением внимания, но в контрольной группе здоровых людей такой связи не обнаружено [15]. Наше исследование выявило линейную зависимость между уровнем T_4 св. и показателями моторных навыков только у женщин. Это позволяет предположить, что уровни T_4 св. играют более важную роль в когнитивном функционировании у пациенток с шизофренией по сравнению с T_3 св.

Нами также были обнаружены значимые связи между уровнями гормонов щитовидной железы и позитивной симптоматикой по PANSS, однако ранее некоторые авторы указывали на отсутствие каких-либо подобных взаимоотношений [5, 18]. Выявленный нами данный результат исследования важен с точки зрения подтверждения факта влияния гормонов щитовидной железы не только на когнитивные функции, но и на тяжесть психопатологической симптоматики шизофрении.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Несмотря на то, что в исследовании использовалась обширная нейрокогнитивная батарея тестов, число пациентов было относительно небольшим, что могло негативно сказаться на статистической достоверности. Также из-за перекрестного характера исследования установить причинно-следственную связь выявленных изменений не представлялось возможным. Кроме того, мы изучали группу хронических пациентов с шизофренией, которые получали длительную терапию антипсихотиками, и мы не можем исключить влияние терапии на полученные нами результаты, как и быть уверены, что пациенты придерживались режима лечения в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что существует линейная связь между гормонами щитовидной железы и когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией, однако характер выявленной связи отличается у мужчин и женщин. Результаты данного исследования подтверждают необходимость регулярного динамического мониторинга показателей ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов у пациентов с шизофренией с целью предотвращения прогрессирования когнитивных нарушений. Необходимо продолжение исследования с большим числом пациентов для лучшего понимания взаимоотношений между дисфункцией щитовидной железы и когнитивными симптомами, а также рассмотре-

ния возможности включения заместительной гормональной терапии в программу лечения больных шизофренией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Oskolkova S.N. Schizophrenia: a narrative review of etiological and diagnostic issues. *Consortium Psychiatricum*. 2022;3(3):20–35. DOI: 10.17816/CP132.
- Lewine R., Hart M. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2020;175:315–333. DOI: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00022-9.
- Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М., Аржаник М.Б., Самойленко Ж.А. и др. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):107–118. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-107-118.
- Javitt D.C. Cognitive impairment associated with schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023;63:119–141. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-093250.
- Hatice K., Ayik B. Effects of TSH, FT3 and FT4 levels on neurocognitive symptoms in patients with schizophrenia. *Cukurova Medical Journal*. 2022;47(3):1263–1272. DOI: 10.17826/cumj.1135374.
- Saglam Y., Ermis C., Tanyolac D., Oz A., Turan S., Korkmaz H.A. et al. The association between plasma thyroxine levels and neurocognitive impairment in early-onset schizophrenia and other psychosis spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2024;131:110940. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.110940.
- Misiak B., Stańczykiewicz B., Wiśniewski M., Bartoli F., Carra G., Cavalieri D. et al. Thyroid hormones in persons with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021;111:110402. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110402.
- Pyun J.M., Park Y.H., Kim S. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment. *J. Alzheimers. Dis.* 2022;88(2):757–762. DOI: 10.3233/JAD-220302.
- Przybylak M., Grabowski J., Bidzan L. Cognitive functions and thyroid hormones secretion disorders. *Psychiatr. Pol.* 2021;55(2):309–321. DOI: 10.12740/PP/112470.
- Zhu D.F., Wang Z.X., Zhang D.R., Pan Z.L., He S., Hu X.P. et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*. 2006;129(11): 2923–2930. DOI: 10.1093/brain/awl215.
- Samuels M.H. Thyroid disease and cognition. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014;43(2): 529–543. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.02.006.
- Annerbo S., Lökk J. A clinical review of the association of thyroid stimulating hormone and cognitive impairment. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:856017. DOI: 10.1155/2013/856017.
- Корнетова Е.Г., Тигунцев В.В., Меднова И.А., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А. Уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с шизофренией, получающих конвенциональные и атипичные антипсихотики. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(2):51–58.

14. Zhu Y., Ji H., Tao L., Cai Q., Wang F., Ji W. et al. Functional status of hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in hospitalized schizophrenics in shanghai. *Front. Psychiatry*. 2020;11:65. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00065.
15. Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A., Montalvo I., Creus M., Cabezas Á., Solé M. et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis. *Schizophr. Res.* 2015;166(1–3):37–42. DOI: 10.1016/j.schres.2015.04.030.
16. Kapaki E., Paraskevas G.P., Mantzou E., Papapostolou A., Alevizaki M., Vassilopoulos D. Thyroid function in patients with Alzheimer disease: implications on response to anticholinesterase treatment. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* 2006;20(4):242–247. DOI: 10.1097/01.wad.0000213856.89613.59.
17. Labad J., Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A., Montalvo I., Creus M., Cabezas Á. et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive changes in individuals with a first episode of psychosis: A prospective 1-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 2016;171(1–3):182–186. DOI: 10.1016/j.schres.2016.01.036.
18. Ichioka S., Terao T., Hoaki N., Matsushita T., Hoaki T. Triiodothyronine may be possibly associated with better cognitive function and less extrapyramidal symptoms in chronic schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012;39(1):170–174. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.06.008.
19. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001:238.
20. Корнетов А.Н., Языков К.Г., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Гончарова А.А., Семке А.В. и др. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) в Томской популяции: конституциональные факторы вариативности. *Сибирский психологический журнал*. 2021;82:137–152. DOI: 10.17223/17267080/82/8.

Вклад авторов

Корнетова Е.Г. – разработка дизайна и концепции исследования, клинико-психопатологическое и психометрическое обследование выборки, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Галкин С.А. – написание текста рукописи, статистический анализ данных. Лобачева О.А. – лабораторный анализ показателей, обзор публикаций по теме статьи. Тигунцев В.В. – пробоподготовка, ведение базы данных. Меднова И.А. – обследование выборки, ведение базы данных. Корнетов А.Н. – разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, зав. отделением эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Галкин Станислав Алексеевич – канд. мед. наук, науч. сотрудник, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, s01091994@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Лобачева Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, oalobacheva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7477-6296>

Тигунцев Владимир Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, cristall2009@live.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Меднова Ирина Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, irinka145@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, alkornetov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

(✉) **Корнетов Александр Николаевич**, alkornetov@gmail.com

Поступила в редакцию 31.10.2024;
одобрена после рецензирования 07.11.2024;
принята к публикации 14.11.2024

УДК 615.212.017:615.276

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-66-73>

Противовоспалительный эффект и возможный механизм действия анальгетика этовюрцина из класса гексаазаизовюрцитанов

**Крылова С.Г.¹, Киселева Е.А.¹, Кулагина Д.А.², Еремина В.В.², Шерстобоев Е.Ю.¹,
Лигачева А.А.¹, Рыбалкина О.Ю.¹, Зуева Е.П.¹, Сысолягин С.В.², Жданов В.В.¹**

¹Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. (НИИФиРМ)
Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ)
Российской академии наук

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

²Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук
(ИПХЭТ СО РАН)
Россия, 659322, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 1

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение противовоспалительного и гастропротективного действия этовюрцина в сравнении с диклофенаком на модели хронического воспаления; исследование его влияния на продукцию оксида азота.

Материалы и методы. Объект исследования – впервые синтезированный этовюрцин из класса гексаазаизовюрцитанов с приемлемым профилем безопасности.

Гастрозащитное и противовоспалительное действие этовюрцина в сравнении с диклофенаком исследовали на модели хронического воспаления у 69 самок крыс стока SD. Вещество (12,5–100 мг/кг) и нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) (5 мг/кг) вводили *per os* в течение 7 сут, начиная за 1 ч до подкожной имплантации ватного тампона. На 8-й сут эксперимента оценивали пролиферативную (%) и экссудативную реакцию (%), ультцерогенное действие веществ.

На модели воспаления *in vitro* продукцию оксида азота (NO) макрофагами (МФ), полученную из перитониальной полости 25 мышей линии C57Bl/6, оценивали по концентрации нитритов в супернатанте клеток после 48-часового культивирования в присутствии различных концентраций этовюрцина и (или) липополисахарида (ЛПС). Влияние этовюрцина на пролиферацию макрофагов определяли в тесте МТТ (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (МТТ, Sigma, США)) в лизате МФ.

Результаты. Сравнительное исследование этовюрцина и диклофенака на модели хронического воспаления у крыс выявило преимущественное антиэкссудативное действие вещества при сравнимом с НПВС подавляющем влиянии на пролиферацию грануляционной ткани.

В слизистой оболочке стенки желудка у крыс, получавших этовюрцин, не обнаружено язвенных деструкций. Напротив, у 30% животных, получавших диклофенак, тяжесть ультцерогенного повреждения составила 2 балла. На модели воспаления *in vitro* внесение этовюрцина в различных концентрациях совместно с ЛПС снижало выработку оксида азота, а при использовании высоких доз вещества наблюдалось статистически значимое уменьшение продукции NO по сравнению с группой применения ЛПС. Однако использование этовюрцина совместно с ЛПС не оказывало статистически значимого влияния на пролиферацию макрофагов относительно группы применения ЛПС.

Заключение. Сравнительное исследование противовоспалительного действия впервые синтезированного этовюрцина на модели хронического воспаления у крыс выявило его преимущественную активность относительно диклофенака и отсутствие гастротоксичности. Полученные результаты свидетельствуют об его альтернативном механизме противовоспалительного действия, не связанном с ингибированием циклооксигеназы. Подавление выработки оксида азота может быть одним из механизмов его противовоспалительного действия.

✉ Крылова Светлана Геннадьевна, krylova5935@gmail.com

Ключевые слова: гексаазаизовюрцитан, этовюрцин, воспаление, гастротоксичность, оксид азота

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации темы государственного задания (122020200058-6) «Поиск, разработка и изучение механизмов действия синтетических и природных биологически активных субстанций, полученных, в том числе, на основе биотехнологий, для фармакологической коррекции различных патологических процессов».

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUC № 19212021 от 21.12.2021).

Для цитирования: Крылова С.Г., Киселева Е.А., Кулагина Д.А., Еремина В.В., Шерстобоев Е.Ю., Лигачева А.А., Рыбалкина О.Ю., Зуева Е.П., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Противовоспалительный эффект и возможный механизм действия анальгетика этовюрцина из класса гексаазаизовюрцитанов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):66–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-66-73>.

Anti-inflammatory effect and a possible mechanism of action of ethowurtzine from the class of hexaazaizowurtzitane derivatives

**Krylova S.G.¹, Kiseleva E.A.¹, Kulagina D.A.², Eremina V.V.², Sherstoboev E.Yu.¹,
Ligacheva A.A.¹, Rybalkina O.Yu.¹, Zueva E.P.¹, Sysolyatin S.V.², Zhdanov V.V.¹**

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences

3 Lenina Ave., 634028 Tomsk, Russian Federation

² Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch

1 Sotsialisticheskaya St., 659322 Biysk, Altai Territory, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the anti-inflammatory and gastroprotective effects of ethowurtzine compared to the reference drug diclofenac in a rat model of chronic inflammation; to evaluate the influence of ethowurtzine on nitric oxide production as a possible mechanism of its anti-inflammatory effects.

Materials and methods. The object of the study was a new patented ethowurtzine from the class of hexaazaizowurtzitane derivatives with an acceptable safety profile.

The gastroprotective and anti-inflammatory effects of ethowurtzine compared to diclofenac were studied in a model of chronic inflammation using 69 female SD rats. The compound (12.5–100 mg / kg) and a non-selective COX inhibitor diclofenac (5 mg / kg) were administered intragastrically for 7 days, 1 hour before subcutaneous implantation of a cotton swab. On day 8, the proliferative response (%), the exudative response (%), and the ulcerogenic effect of the compounds were assessed.

Nitric oxide (NO) synthesis by macrophages obtained from peritoneal cavity of 25 C57Bl/6 mice (*in vitro* inflammation model) was evaluated by the concentration of nitrites in the cell supernatant after incubating cells in the presence of ethowurtzine and / or lipopolysaccharide (LPS) for 48 hours. The classical MTT test (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Sigma, USA)) was used to assess the effects of ethowurtzine on macrophage proliferation.

Results. A comparative study of ethowurtzine and diclofenac in a rat model of chronic inflammation revealed the predominant anti-exudative effect of the new substance and a suppressive effect on granulation tissue proliferation comparable to that of NSAID.

The macroscopic examination of the gastric mucosa in rats receiving ethowurtzine did not reveal any ulcer damage. On the contrary, in 30% of the rats receiving diclofenac, the severity score of ulcer was 2. In the *in vitro* inflammation model, the addition of LPS to the macrophage culture resulted in a significant increase in

NO synthesis. The introduction of ethowurtzine at different concentrations together with LPS dose-dependently reduced the NO production. A statistically significant decrease in the NO synthesis was noted at high doses of the test substance compared to the group of isolated LPS use. However, the introduction of ethowurtzine at different concentrations together with LPS did not cause statistically significant changes in the proliferation of macrophages compared to the group with the isolated LPS use.

Conclusion. The newly synthesized ethowurtzine had a pronounced anti-inflammatory effect and caused a significant decrease in granulomatous infiltration and exudative edema in the chronic inflammation model. Suppression of the NO synthesis is one of the possible mechanisms in the anti-inflammatory effect of ethowurtzine. The obtained data allow to suggest possible administration of the new patented analgetic ethowurtzine in chronic pain treatment associated with inflammation.

Keywords: hexaazaizowurtzitane, ethowurtzine, inflammation, gastric toxicity, nitric oxide

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted within the state assignment topic (122020200058-6) titled “Search for, development, and study of action mechanisms of synthetic and natural bioactive substances obtained, including the use of biotechnologies, for pharmacological treatment of various pathological processes”.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Committee at Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (IACUC Protocol No. 19212021 dated December 21, 2021).

For citation: Krylova S.G., Kiseleva E.A., Kulagina D.A., Eremina V.V., Sherstoboev E.Yu., Ligacheva A.A., Rybalkina O.Yu., Zueva E.P., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V. Anti-inflammatory effect and a possible mechanism of action of ethowurtzine from the class of hexaazaizowurtzitane derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):66–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-66-73>.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление является универсальным патологическим процессом, который лежит в основе многих нозологий, различных по клиническим проявлениям, и является одной из центральных проблем в процессе терапии болевого синдрома различной этиологии [1–4]. Современная концепция анальгетической терапии предполагает комплексный подход с применением препаратов и методов лечения, влияющих на разные звенья патогенеза боли [1–6]. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) как средств первой линии терапии обусловлено большой ролью воспаления в развитии болевых реакций [1, 3, 6]. Согласно данным литературы, более чем за 140 лет в мире синтезированы сотни субстанций стероидных и нестероидных противовоспалительных средств для контроля воспалительного процесса [3–6].

Несмотря то, что препараты других фармацевтических групп, в частности, некоторые психотропные, нейротропные, антигистаминные, агонисты альфа- и бета-адреноблокаторов и другие обладают элементами действия НПВС [4, 5], все-таки основными препаратами в подавлении воспаления, боли и лихорадки являются нестероидные противовоспалительные средства [1, 6]. Однако риск развития

опасных нежелательных реакций, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта [2] и сердечно-сосудистой системы (гастродуodenопатия, нефро-, гепато- и гематотоксичность, кардиоваскулярные эффекты и т.д.), существенно ограничивает применение НПВС даже с высокой терапевтической эффективностью [1–3]. Актуальной остается задача поиска разработки новых анальгетиков с другим механизмом действия, сочетающих противовоспалительное и анальгетическое действие, которые могут стать безопасной альтернативой НПВС.

Разработка прототипа эффективного нетоксичного анальгетика «Тиовюрцин, капсулы 120 мг» на основе first-in-class молекулы из класса гексаазаизовюрцитанов положило начало приоритетному отечественному направлению – созданию фармакологически активных молекул-кандидатов на основе фармакофора – высокоэнергетического вещества 2,4,6,8,10,12 гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана (гексаазаизовюрцитана) [7, 8]. В продолжение развития этого научного направления в ИПХЭТ СО РАН было впервые синтезировано вещество 4,10-ди(этоксиацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло [5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (этовюрцин) из класса гексаазаизовюрцитанов [9], обезболивающее действие которого на моделях соматогенной боли различного генеза не

уступало, а по отдельным параметрам превосходило активность препарата сравнения трамадола [8, 9]. В результате исследования противовоспалительного действия этовюрцина на моделях каррагенинового и гистаминового воспаления выявлена статистически значимая антиэксудативная активность этовюрцина, сравнимая с эффектом диклофенака, только при каррагениновом отеке [9, 10]. На модели хронического пролиферативного воспаления вещество не уступало селективному ингибитору циклооксигеназы (ЦОГ) мелоксикаму по изученным параметрам противовоспалительного действия, при этом демонстрируя отсутствие язвенных повреждений в слизистой желудочно-кишечного тракта на фоне гибели животных в группе НПВС вследствие выраженной гастротоксичности [10]. Представляется целесообразным исследовать в эксперименте противовоспалительное и ультцерогенное действие этовюрцина в сравнении с неселективным ингибитором ЦОГ диклофенаком натрия, а также возможный механизм специфической активности вещества.

Целью данной работы явилось исследование противовоспалительного и гастрозащитного действия этовюрцина в сравнении с диклофенаком на модели хронического пролиферативного воспаления и изучение влияния на продукцию оксида азота как возможного механизма действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 69 самках крыс стока SD (172–176 г), конвенциональных 1-й категории, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUC № 19212021 от 21.12.2021) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», 01.08.2015.

Дизайн экспериментов, объем выборки, схема ведения экспериментов, выбор методов статистического анализа определены оптимальным образом для данного вида исследования и позволяют получить достоверные данные для интерпретации результатов. Распределение на группы осуществляли рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела ($\pm 10\%$). Эвтаназию животных проводили в CO_2 -камере.

Объектом исследования является 4,10-ди(этоксиacetил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатрицикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (далее – этовюрцин)

из нового класса гексаазаизовюрцитанов с приемлемым профилем безопасности ($LD_{50} > 2\ 000$ мг/кг при отсутствии летальности животных). Молекула представляет собой бесцветный кристаллический продукт с содержанием основного вещества 99,6% (метод ВЭЖХ) и температурой плавления 230,5–231,5 °С. Этovюрцин нерастворим в воде.

Этовюрцин вводили *per os* через атравматичный зонд в диапазоне доз 12,5–100 мг/кг [11]. Препарат сравнения – диклофенак натрия (ООО «Озон», Россия) вводили *per os* в дозе 5 мг/кг, соответствующей среднесуточной дозе для человека, в качестве растворителя использовали воду очищенную ампульную [5]. В качестве растворителя для этовюрцина использовали воду очищенную с добавлением 20 мкл ТВИН-80 (Полисорбат LAUROPAN T/80, Италия) на 1 мл воды. Вещества вводили в объеме 0,7 мл растворителя на 200 г массы тела крысы. Животным группы контроля вводили водно-твиновый раствор в аналогичном режиме.

Хроническое пролиферативное воспаление [11] моделировали на аутбредных самках крыс стока SD, которым под кожу спины имплантировали стерильный ватный тампон массой 13 мг через иглу (A1-20x40-117И25). Этovюрцин, диклофенак вводили внутрижелудочно лечебным курсом в течение 7 сут, начиная за 1 ч до имплантации ватного тампона. На 8-е сут крыс подвергали эвтаназии, ватные тампоны с образовавшейся вокруг них грануляционной тканью извлекали, взвешивали на электронных весах Adventurer (США) и высушивали в термостате до постоянной массы при 60 °С. Пролиферативную реакцию (%) оценивали по разнице между массой высущенной грануллемы и исходной массой ватного тампона. Эксудативную реакцию (%) оценивали по разнице между массами сырой и высущенной грануллемы.

Исследование ультцерогенного действия этовюрцина проводили по окончании моделирования хронического воспаления у аутбредных самок крыс стока SD по стандартной методике [11]. На 8-е сут при аутопсии крыс желудки извлекали с помощью пинцета и остроконечных ножниц, рассекали по малой кривизне, промывали холодным физиологическим раствором для удаления содержимого, распластывали на белой подложке и макроскопически с помощью специальной лупы с подсветкой проводили оценку ультцерогенного действия по 4-балльной шкале. Для оценки ультцерогенного действия фиксировали: 0 – отсутствие повреждения, 0,5 – гиперемия, 1 – единичные незначительные повреждения (1 или 2 точечных кровоизлияния), 2 – множественные кровоизлияния (эррозии, точечные кровоизлияния); 3 – значительные и множественные повреж-

дения (эррозии, точечные кровоизлияния), 4 – грубые повреждения, охватывающие всю поверхность слизистой (массивные кровоизлияния, эрозии, перфорации). Определяли процент животных с язвами. Критерием ульцерогенности считали наличие повреждений, соответствующим двум баллам и выше.

На модели воспаления *in vitro* продукцию оксида азота макрофагами (МФ), полученными из перитониальной полости 25 мышей линии C57Bl/6, оценивали по концентрации нитритов в супернатанте клеток после 48-часового культивирования в присутствии различных концентраций этовюрцина и (или) ЛПС, добавляя реактив Грейса (Sigma-Aldrich, США) в соотношении 1 : 1 и измеряя оптическую плотность раствора на многоканальном спектрофотометре Titertek Multiskan® MCC (Labsystems, Финляндия) при длине волны 540 нм [12]. МФ ($2,5 - 3 \times 10^6$) культивировали 48 ч (37°C , 5%-й CO_2 , влажность 100%) в полной культуральной среде (ПКС) RPMI-1640 (Sigma, США) с добавлением 10%-й эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, Hyclone, Великобритания), 20 мМ 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES, Sigma, США), 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола (Sigma, США), 50 мкг/мл гентамицина (Sigma, США) и 2 мМ L-глютамина (Sigma, США) в 96-луночных планшетах в присутствии различных концентраций этовюрцина и (или) ЛПС 0,1 мкг/мл (Sigma, США).

Влияние этовюрцина на пролиферацию макрофагов определяли в классическом тесте MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Sigma, США)) в лизате МФ, добавляя за 4 ч до окончания инкубации MTT в конечной концентрации 200 мкг/мл, затем осадок растворяли диметилсульфоксидом (Sigma, США) и замеряли оптическую плотность на многоканальном спектрофотометре Titertek Multiskan® MCC (Labsystems, Финляндия) при длине волны 540 нм.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного обеспечения Statistica 8.0. Для проверки соответствия

нормальному распределению случайных величин использовали критерий Шапиро – Уилка. Распределение в эксперименте *in vivo* не соответствует нормальному, поэтому для множественного сравнения применяли критерий Краскела – Уоллиса, для межгруппового сравнения – *U*-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, для выявления уровня значимости различий качественных показателей – критерий углового преобразования Фишера (ϕ). Распределение случайных величин в эксперименте *in vitro* соответствуетциальному, поэтому для сопоставления выборочных средних нескольких экспериментальных выборок с одной контрольной использовали метод однофакторного дисперсионного анализа и критерий множественных сравнений Даннета. Для каждой выборки вычисляли среднее значение величины признака и стандартную ошибку средней величины $X \pm m$, которые вместе со значением n (количество вариантов) представлены в итоговых таблицах. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Потенциальные анальгетические средства могут оказывать тормозящее влияние на развитие воспалительных реакций вне зависимости от характера повреждающего фактора, фазы и стадии процесса [1, 6], что определяет целесообразность исследования его действия в условиях моделирования хронического воспаления в сравнении с НПВС различной селективности [1, 6, 11].

Как видно из табл. 1, на фоне выраженного хронического воспаления этовюрцин при субхроническом введении во всех используемых дозах снижал экссудативный отек: 12,5 мг/кг – в 1,7 раза ($p < 0,01, 40\%$), 25 мг/кг – в 1,5 раза ($p < 0,01, 35\%$), 50 мг/кг – в 1,5 раза ($p < 0,01, 32\%$), 100 мг/кг – в 1,5 раза ($p < 0,01, 34\%$) относительно контроля. Следует отметить, что препарат сравнения диклофенак значительно уступал (12%) этовюрцину по этому компоненту противовоспалительного действия.

Таблица 1

Показатели противовоспалительного и ульцерогенного действия этовюрцина в сравнении с диклофенаком натрия на модели хронического пролиферативного воспаления у аутбредных самок крыс стока SD						
Группа наблюдения, доза	Масса экссудата, мг, $X \pm m$	Угнетение экссудации, %	Масса сухой гранулемы, мг, $X \pm m$	Масса гранулематозно-фиброзной ткани, мг, $X \pm m$	Угнетение пролиферации, %	Количество крыс с язвенными повреждениями, %
1. Контроль, $n = 19$	144,1 ± 10,9	0	97,2 ± 9,7	84,2 ± 9,7	0	0
2. Диклофенак, 5 мг/кг, $n = 10$	127,0 ± 6,8	12	68,1 ± 9,4	55,1 ± 9,4 1–2*	35	30% (3/10) 1–2**
3. Этovюрцин, 12,5 мг/кг, $n = 10$	86,7 ± 5,0 1–3** 2–3**	40	54,9 ± 6,2 1–3**	41,9 ± 6,2 1–3**	50	0

Окончание табл. 1

Группа наблюдения, доза	Масса экссудата, мг, $X \pm m$	Угнетение экссудации, %	Масса сухой гранулемы, мг, $X \pm m$	Масса гранулематозно-фиброзной ткани, мг, $X \pm m$	Угнетение пролиферации, %	Количество крыс с язвенными повреждениями, %
4. Этовюрцин, 25 мг/кг, $n = 10$	93,3 ± 6,4 1–4** 2–4**	35	56,6 ± 5,5 1–4**	43,6 ± 5,5 1–4**	48	0
5. Этовюрцин, 50 мг/кг, $n = 10$	98,6 ± 6,7 1–5** 2–5**	32	58,6 ± 5,5 1–5**	44,5 ± 6,1 1–5**	47	0
6. Этовюрцин, 100 мг/кг, $n = 10$	95,7 ± 4,5 1–6** 2–6**	34	63,5 ± 6,9 1–6**	50,5 ± 7,0 1–6**	40	0

Примечание. Перед уровнем значимости указаны номера сравниваемых групп, n – количество животных. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Судя по статистически значимому уменьшению массы гранулематозно-фиброзной ткани, этовюрцин эффективно подавлял пролиферацию грануляционной ткани в диапазоне доз 12,5–100 мг/кг от 50 до 40% соответственно против 35% диклофенака (см. табл. 1). Однако выявленная активность вещества не имела статистически значимого различия с эффектом диклофенака. Если в ранее проведенных экспериментах на модели хронического воспаления у крыс этовюрцин оказывал противовоспалительное действие, одинаковое с селективным ингибитором ЦОГ мелоксикамом [11], то в настоящем исследовании новое вещество превосходило совокупную по двум компонентам активность неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака. Следует отметить, что представляется невозможным вычислить ЭД₅₀ вследствие независимого от дозы действия соединения, что обусловлено его химико-физическими свойствами [8, 10].

В слизистой оболочке стенки желудка у крыс, получавших этовюрцин в курсовом лечебном режиме, не обнаружено язвенных деструкций, что однозначно свидетельствует об отсутствии гастротоксичности и, логично предположить, ЦОГ2-зависимого механизма его противовоспалительного действия (см. табл. 1). Напротив, у 3 из 10 животных (30%, $p < 0,01$), получавших неселективный ингибитор циклооксигеназ диклофенак натрия в аналогичном режиме введений, выявлены язвенные повреждения, при этом индекс ульцерогенности составил 2 балла.

На модели воспаления *in vitro* добавление ЛПС в культуру макрофагов приводило к значительно увеличению продукции оксида азота (табл. 2). Внесение этовюрцина в различных концентрациях совместно с ЛПС дозозависимым образом снижало выработку оксида азота, а при использовании высоких доз исследуемого препарата (750 и 1 000 мкг/мл) наблюдалось статистически значимое уменьшение

продукции оксида азота по сравнению с группой изолированного применения ЛПС (контроль 2).

Таблица 2

Влияние этовюрцина в различных концентрациях на продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами (МФ) интактных мышей линии C57BL/6, $X \pm m$			
Исследуемое вещество	Концентрация, мкг/мл	Концентрация нитритов, мкМ	Пролиферация, единицы оптической плотности
Контроль 1 (МФ + среда)	–	5,58 ± 0,21	0,514 ± 0,005
Контроль 2 (МФ + ЛПС)	0,1	87,13 ± 0,53*	0,446 ± 0,008*
	50	81,52 ± 0,28*	0,449 ± 0,005*
	100	75,52 ± 0,40*	0,466 ± 0,007*
	200	75,86 ± 0,23*	0,462 ± 0,002*
Этовюрцин (на фоне ЛПС)	300	75,68 ± 0,36*	0,455 ± 0,003*
	500	75,13 ± 0,26*	0,480 ± 0,002*
	750	67,09 ± 0,40*#	0,477 ± 0,002*
	1000	63,70 ± 0,27*#	0,449 ± 0,002*

Примечание. Количество лунок $n = 5$. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем 1; # $p < 0,05$ по сравнению с контролем 2.

Пролиферативная активность макрофагов снижалась как при добавлении ЛПС, так и этовюрцина на фоне ЛПС относительно показателей в группе МФ без применения каких-либо препаратов (контроль 1) (см. табл. 2). Однако использование этовюрцина в различных концентрациях совместно с ЛПС не оказывало статистически значимых изменений на пролиферацию макрофагов относительно группы контроля 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперпродукция медиаторов боли и воспаления, таких как интерферон- γ , фактор некроза опухоли, простагландины, интерлейкины-1, 6, липополисахариды бактерий, вызывающих периферическую и цен-

тральную сензитацию боли, играют решающую роль в развитии субклинической воспалительной реакции [1, 4, 14]. В настоящее время доказано, что эти субстанции являются активаторами индуцируемого кальцийнезависимого изофермента синтазы NO, повышающего продукцию оксида азота в очаге воспаления [14], который, в свою очередь, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, усиливает экссудацию, миграцию лейкоцитов и пролиферацию соединительной ткани [15]. Доказательство влияния этовюрцина на продукцию оксида азота, который является провоспалительным медиатором и играет ключевую роль в патогенезе воспаления [14], было получено на модели воспаления *in vitro*. Добавление этовюрцина в культуру перитонеальных макрофагов экспериментальных животных совместно с ЛПС дозозависимым образом подавляет продукцию оксида азота, что может быть одним из механизмов выявленного противовоспалительного действия вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На модели хронического пролиферативного воспаления впервые синтезированный анальгетик этовюрцин превосходит антиэкссудативное действие неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака, вместе с тем подавляя в одинаковой степени с НПВС пролиферацию грануляционной ткани. Подтвержденное в данном исследовании отсутствие ульцерогенного действия этовюрцина может свидетельствовать об альтернативном механизме противовоспалительного действия, не связанном с блокадой ЦОГ-2. В пользу данного предположения выступают результаты, полученные на модели воспаления *in vitro*.

Добавление этовюрцина в культуру перитонеальных макрофагов экспериментальных животных совместно с ЛПС подавляет продукцию оксида азота, который является провоспалительным медиатором и играет ключевую роль в патогенезе воспаления. Выявленная активность исследуемого вещества может быть одним из механизмов его противовоспалительного действия. Сочетание анальгетической и противовоспалительной активности этовюрцина с оригинальным механизмом действия и отсутствием гастротоксичности обосновывает перспективность его дальнейшего доклинического исследования, а разработка препарата на его основе для лечения хронических воспалительных заболеваний, ассоциированных с болевым синдромом, может стать безопасной альтернативой применению НПВС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
2. Карева Е.Н. Энтеропатия, ассоциированная с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия). *Терапевтический архив*. 2020;92(2):85–92. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000453.
3. Михайлова А.С. Анальгетический арсенал клинициста. *Фарматека*. 2018;(3):50–56. DOI: 10.18565/pharmateca. 2018.s3.50-56.
4. Katzung B.G. Basic & clinical pharmacology; 14th ed. McGraw-Hill Education; 2018:409–438.
5. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. 2024. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
6. Ghlichloo I., Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
7. Aguero S., Megy S., Eremina V.V., Kalashnikov A.I., Krylova S.G., Kulagina D.A. et al. Discovery of a novel non-narcotic analgesic derived from the CL-20 explosive: synthesis, pharmacology, and target identification of thiowurtzine, a potent inhibitor of the opioid receptors and the ion channels. *ACS Omega*. 2021;6(23):15400–15411. DOI: 10.1021/acsomega.1c01786.
8. Kulagina D.A., Sysolyatin S.V., Krylova S.G., Kiseleva E.A., Povetyeva T.N., Zueva E.P. et al. Biological activity of hexaaazaisowurtzitane derivatives. *Molecules*. 2023;28:8084. DOI: 10.3390/molecules28248084.
9. Krylova S.G., Kiseleva E.A., Povet'eva T.N. et al. Antinociceptive effect of ethowurtzine, a new compound from the class of hexaaazaizowurzitane. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;174:230–235. DOI: 10.1007/s10517-023-05679-4.
10. Eremina V.V., Kulagina D.A., Krylova S.G., Kiseleva E.A., Povetyeva T.N., Zueva E.P. et al. Modernization of the synthesis and anti-Inflammatory activity of 4,10-di(2-ethoxy-acetyl)-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaaazaisowurtzitane – An innovative non-narcotic analgesic. *Pharm. Chem. J.* 2024;57:1703–1708. DOI: 10.1007/s11094-024-03068-3.
11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013:944.
12. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrite in biological fluids. *Anal. Biochem.* 1982;126(1):131–138. DOI: 10.1016/0003-2697(82)90118-x.
13. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Проблемы применения непараметрических критерии согласия в задачах обработки результатов измерений. *Системы анализа и обработки данных*. 2021;2(82):47–66. DOI: 10.17212/2782-2001-2021-2-47-66.
14. Cinelli M.A., Do H.T., Miley G.P., Silverman R.B. Inducible nitric oxide synthase: regulation, structure, and inhibition. *Med. Res. Rev.* 2020;40(1):158–189. DOI: 10.1002/med.21599.
15. Zidi S., Bediar-Boulaneb F., Belguendouz H. et al. Local pro-inflammatory cytokine and nitric oxide responses are elevated in patients with pterygium. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017;30(4):395–405. DOI: 10.1177/0394632017742505.

Вклад авторов

Крылова С.Г. – разработка концепции и дизайна экспериментов *in vivo*, участие в экспериментах, написание статьи. Киселева Е.А. – осуществление экспериментов, статистический анализ. Шерстобоев Е.Ю. – разработка концепции и дизайна экспериментов *in vitro*, участие в экспериментах, статистический анализ результатов. Лигачева А.А. – осуществление экспериментов *in vitro*, описание результатов в статье. Рыбалкина О.Ю. – участие в экспериментах. Зуева Е.П. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Сысолятин С.В. – разработка синтеза объекта исследования. Кулагина Д.А. – синтез и представление объекта исследования. Еремина В.В. – синтез объекта исследования. Жданов В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи.

Информация об авторах

Крылова Светлана Геннадьевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, krylova5935@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0249-1395>

Киселева Елена Александровна – мл. науч. сотрудник, лаборатория онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, Elena_Kis@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3732-1302>

Кулагина Да́рья Александровна – канд. хим. наук, зав. лабораторией малотоннажной химии, ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск, imbiri@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4673-5817>

Еремина Валерия Валерьевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория медицинской химии, ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск, eremina_v.v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1467-0051>

Зуева Елена Петровна – д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, zep0929@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6480-6770>

Шерстобоев Евгений Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, sherstoboev_eu@pharmsco.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6178-5329>

Лигачева Анастасия Александровна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, vittelli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3337-1516>

Рыбалкина Ольга Юрьевна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, olgatomsk87@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8577-4520>

Сысолятин Сергей Викторович – д-р хим. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией медицинской химии, директор ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск, dir@ipcet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1405-171X>

Жданов Вадим Вадимович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, Zhdanov_vv@pharmsco.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>

(✉) **Крылова Светлана Геннадьевна**, krylova5935@gmail.com

Поступила в редакцию 11.06.2024;
одобрена после рецензирования 08.11.2024;
принята к публикации 14.11.2024

УДК 618.3-06:616.379-008.64:[616.98:578.834.1]

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-74-82>

Особенности течения беременности, осложненной гестационным диабетом и перенесенной новой коронавирусной инфекцией

**Матусевич Е.М.¹, Юрьев С.Ю.¹, Франкевич В.Е.², Франкевич Н.А.², Попова И.С.¹,
Куценко А.А.¹, Васильева А.Г.¹, Мелых Д.Р.¹, Зимина Н.Д.¹**

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии
(НМИЦ АГП) им. академика В.И. Кулакова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния новой коронавирусной инфекции на развитие метаболических нарушений и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. Проведен анализ течения беременности и родов у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (170) и без таковой (100), и анализ историй их новорожденных (270).

Результаты. Новая коронавирусная инфекция (НКИ), перенесенная во время беременности, приводит к развитию осложнений: преэклампсии ($p = 0,012$), преждевременным родам ($p = 0,038$), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты ($p = 0,05$), недостаточному росту плода ($p = 0,028$), гестационному сахарному диабету (ГСД) ($p = 0,023$), внутриутробной инфекции ($p = 0,048$) и асфиксии новорожденного ($p = 0,04$). Гестационный сахарный диабет в 2 раза чаще сопровождает среднетяжелую форму НКИ в отличие от легкой ($p = 0,001$). Инфицирование вирусом SARS-CoV2 на фоне предшествующего ГСД способствует развитию среднетяжелой степени НКИ ($p = 0,005$). Гипергликемия при ГСД после перенесенной среднетяжелой НКИ чаще, чем после легкой, требует назначения инсулина ($p = 0,03$). Для сочетания НКИ и ГСД характерно развитие многоводия ($p = 0,02$), риск которого возрастает при наличии наследственной тромбофилии. Период новорожденности чаще осложняется внутриутробной пневмонией при наличии у матери сочетания НКИ и ГСД.

Заключение. Риск развития метаболических нарушений и перинатальных осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, значимо выше по сравнению с беременными без новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, гестационный сахарный диабет, многоводие

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006/>

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол № 8993 от 21.02.2022).

Для цитирования: Матусевич Е.М., Юрьев С.Ю., Франкевич В.Е., Франкевич Н.А., Попова И.С., Куценко А.А., Васильева А.Г., Мелых Д.Р., Зимина Н.Д. Особенности течения беременности, осложненной гестационным диабетом и перенесенной новой коронавирусной инфекцией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-74-82>.

✉ Матусевич Екатерина Михайловна, e.matusevich@bk.ru

Features of the course of pregnancy complicated by gestational diabetes and a novel coronavirus infection

Matusevich E.M.¹, Yuryev S.Yu.¹, Frankevich V.E.², Frankevich N.A.², Popova I.S.¹, Kutsenko A.A.¹, Vasilyeva A.G.¹, Melikh D.R.¹, Zimina N.D.¹

¹ Siberian State Medical University

² Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, Perinatology named after Academician V.I. Kulakov
4 Akademika Oparina St., 117997 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the role of metabolic disorders in the development of perinatal complications of the novel coronavirus infection.

Materials and methods. The analysis of the course of pregnancy and childbirth in pregnant women who had a novel coronavirus infection (170) and without it (100), and their newborns (270).

Results. A novel coronavirus infection (NCI) during pregnancy leads to the development of complications: preeclampsia ($p = 0.012$), premature birth ($p = 0.038$), premature detachment of the normally located placenta ($p = 0.05$), fetal growth retardation ($p = 0.028$), gestational diabetes mellitus (GDM) ($p = 0.023$), intrauterine infection ($p = 0.048$) and asphyxia of the newborn ($p = 0.04$). Gestational diabetes mellitus is 2 times more likely to accompany a moderate form of NCI, as opposed to a mild one ($p = 0.001$). Infection with the SARS-CoV2 virus on the background of previous GDM contributes to the development of moderate NCI ($p = 0.005$). Hyperglycemia in GDM after moderate NCI more often than after mild requires the appointment of insulin ($p = 0.03$). The combination of NCI and GDM is characterized by the development of polyhydramnios ($p = 0.02$), the risk of which increases in the presence of hereditary thrombophilia. The neonatal period is more often complicated by intrauterine pneumonia if the mother has a combination of NCI and GDM.

Conclusion. The risk of developing metabolic disorders and perinatal complications in pregnant women who had a novel coronavirus infection is significantly higher than in pregnant women without a novel coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, pregnancy, gestational diabetes mellitus, polyhydramnios

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was carried out via the grant of the Russian Science Foundation No. 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006>

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Bioethical Committee of the Siberian State Medical University (Protocol No. 8993 dated 21 February 2022).

For citation: Matusevich E.M., Yuryev S.Yu., Frankevich V.E., Frankevich N.A., Popova I.S., Kutsenko A.A., Vasilyeva A.G., Melikh D.R., Zimina N.D. Features of the course of pregnancy complicated by gestational diabetes and a novel coronavirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-74-82>.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ последствий пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) продемонстрировал мультисистемный характер поражения жизненно важных органов. Еще в 2003 г., в период господства атипичной вирусной пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV, рядом исследований доказана экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего

фермента 2-го типа (ACE2) в бронхах, жировой ткани, скелетной мускулатуре, паренхиме легких, подвздошной кишке, тканях сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы [1, 2]. Выявленные тогда случаи развития сахарного диабета 1-го типа демонстрировали прямое воздействие семейства коронавирусов на эндокринные органы [3]. Значимое увеличение частоты развития гестационного сахарного

диабета (ГСД) в период эпидемии НКИ, вероятно, обусловлено аналогичным патогенезом. Проблема роста метаболических нарушений у беременных на фоне новой коронавирусной инфекции актуальна ввиду значимого вклада ГСД в развитие материнских и неонатальных осложнений.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния новой коронавирусной инфекции на развитие метаболических нарушений и перинатальных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ 270 историй беременности, родов и историй новорожденных за период с января по декабрь 2021 г. В зависимости от перенесенной во время беременности новой коронавирусной инфекции пациентки разделены на две группы: основная – 170 женщин, перенесших НКИ, и контрольная – 100 пациенток, у которых не был зарегистрирован факт заболевания НКИ.

Сравнение антропометрических, демографических и анамнестических данных в клинических группах показало статистическую сопоставимость групп по основным показателям (табл. 1–3).

Критерии включения в исследование: отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, в том числе тяжелое течение СД 1-го и СД 2-го типов; отсутствие ВИЧ-инфекции; отсутствие ВПР плода; одноплодная беременность; согласие пациентки на участие в исследовании.

Таблица 1

Возраст обследованных, лет, $Me (Q_1; Q_3)$		p
Клиническая группа		
основная, $n = 170$	контрольная, $n = 100$	
31 (28; 36)	31 (26; 36)	0,90

Примечание. Здесь и в табл. 9 для расчета уровня значимости p был использован критерий Манна – Уитни.

Таблица 2

Акушерско-гинекологический анамнез, n (%)		p	
Показатель	Клиническая группа		
	основная, $n = 170$	контрольная, $n = 100$	
Первобеременные	28 (16,5)	26 (26)	0,059
Повторнобеременные	142 (83,5)	74 (74)	0,059
Первородящие	62 (36,4)	32 (32)	0,45
Повторнородящие	108 (63,6)	68 (68)	0,45
Аборт	54 (31,7)	29 (29)	0,63
Выкидыши	50 (29,4)	25 (25)	0,43
Внематочная беременность	24 (14,1)	12 (12)	0,62

Примечание. Здесь и в табл. 3–8, 10 для расчета уровня значимости p был использован критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Таблица 3

Показатель	Структура экстрагенитальных заболеваний, n (%)		p
	Основная, $n = 170$	Контрольная, $n = 100$	
Артериальная гипертензия	17 (10)	10 (10)	1,0
Сахарный диабет 2-го типа	4 (2,3)	2 (2)	0,85
Анемия	95 (55,8)	57 (57)	0,86
Ожирение	31 (18,2)	23 (23)	0,345

Лечение НКИ во время беременности проводилось в реаниматорных госпиталях на базе ОГАУЗ «Медсанчасть № 2» г. Томска и ОГАУЗ «Родильный дом № 4» г. Томска. Родоразрешение и обследование пациенток проводилось в ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» г. Томска.

При поступлении в областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко пациенткам проводилось стандартное обследование, предусмотренное клиническими протоколами: ультразвуковое исследование и допплерография на аппарате Nemio XG (Toshiba, Япония), в родах – запись кардиотокографии с использованием аппаратов Sonicaid Team (Sonicaid Ltd. Huntleigh Healthcare, Великобритания) и FC 1400 (Bionet, Южная Корея).

Поскольку фибриноген является значимым модулятором коагуляционных и воспалительных процессов [4], пациентки обеих групп были обследованы на наследственную тромбофилию, в том числе на наличие полиморфизма гена фибриногена (FGB) (Наборы производства ООО «ДНК-технология», Россия).

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 12. Для описания качественных данных использованы абсолютные и относительные частоты. Для сравнения качественных данных использован критерий χ^2 с поправкой Йетса, n (%). Для сравнения непараметрических количественных данных двух групп использован критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Течение беременности и роды у женщин, перенесших НКИ, в отличие от неинфицированных осложнились в 16,5% случаев (28/170) (против 5% (5/100) в группе контроля) преждевременными родами ($p = 0,038$). У 7,7 % (13/170) (против 2% (2/100) в группе контроля) пациенток беременность осложнилась преждевременной отслойкой нормально расположенной

женной плаценты ($p = 0,05$). У 16,5% (28/170) (против 5% (5/100) в группе контроля) присоединилась пре-эклампсия (ПЭ) ($p = 0,012$), у 39 % (64/170) беременных (против 24 % (24/100) в группе контроля) развил-ся гестационный сахарный диабет (ГСД) ($p = 0,023$).

Частота назначения инсулина не имела значимых отличий в группах исследования, независимо от факта перенесенной НКИ ($p = 0,7$). В основной группе исследования ГСД диагностирован в 2 раза чаще после факта перенесенной НКИ, а не предшествовал ей. Существует зависимость назначения инсулина при ГСД от времени инфицирования НКИ – развиваясь до НКИ, ГСД чаще требует инсулиновтерапии (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость назначения инсулина при ГСД от времени инфицирования НКИ, n (%)			
Показатель	ГСД (всего 64)		p
	до НКИ (21)	после НКИ (43)	
Назначение инсулина для коррекции	8 (38)	5 (12)	0,014
Коррекция диетой	13 (62)	38 (88)	

Корреляция степени тяжести НКИ и вероятности развития осложнений в нашем исследовании выявлена только для среднетяжелой формы НКИ и ГСД (табл. 5).

Таблица 5

Осложнения гестации в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции, n (%)			
Показатель	Лёгкое течение НКИ, n = 131	Среднетяжёлое течение НКИ, n = 39	p
Преэклампсия, n = 28	19 (14,5)	9 (23)	0,2
ПОНРП, n = 13	10 (7,6)	3 (7,7)	0,8
ЗРП, n = 35	28 (21,3)	7 (17,9)	0,6
Преждевременные роды, n 25	19 (14,5)	6 (15,3)	0,89
ГСД, n = 64	41 (31,3)	24 (61,5)	0,001

При этом среднетяжелая степень НКИ развивалась достоверно чаще, если на момент инфицирования вирусом SARS-CoV 2 у пациентки уже существовал ГСД (табл. 6).

Таблица 6

Зависимость степени тяжести НКИ от наличия ГСД до инфицирования, n (%)			
Показатель	Основная группа, n = 170		p
	Легкая степень, 131 (77)	Среднетяжелая степень, 39 (23)	
ГСД до НКИ, n = 21	11 (8,4)	10 (25,6)	0,005
ГСД отсутствовал до НКИ, n = 149	120 (91,6)	29 (74,4)	

Назначение инсулина для коррекции гипергликемии при ГСД в нашем исследовании потребовалось чаще после перенесенной среднетяжелой формы НКИ, чем после легкой ($p = 0,03$).

Изменение количества амниотической жидкости патогномонично и для внутриутробной инфекции, и для ГСД. В группе беременных, у которых развилось многоводие, выявлена зависимость формирования данного осложнения от НКИ. В группе контроля зависимости развития многоводия от наличия ГСД не найдено (табл. 7).

Таблица 7

Зависимость наличия многоводия при гестационном сахарном диабете от факта перенесенной новой коронавирусной инфекции, n (%)			
Показатель	Основная группа, n = 170		p
	гестационный СД, n = 64	нормогликемия, n = 106	
Многоводие, n = 24	14 (21,8)	10 (0,9)	p
	Группа контроля, n = 100	38	
гестационный СД, n = 38	нормогликемия, n = 62		0,9
	4 (10,5)	7 (11,2)	
Многоводие, n = 11			

При анализе возможных факторов развития многоводия (ВПР плода, многоплодие, ГСД) найдена зависимость повышенного количества амниотической жидкости от наличия полиморфизма гена фибриногена. Многоводие значительно чаще развивается после перенесенной НКИ при наличии гомозиготного носительства аллеля А в гене фибриногена FGB-455 (табл. 8).

Таблица 8

Зависимость наличия многоводия при перенесенной новой коронавирусной инфекции от наличия полиморфного варианта гена фибриногена, n (%)			
Генотип FGB 455	COVID-19+, n = 170		p
	Многоводие, n = 24	Нормоводие, n = 146	
FGB 455 G/A, G/G, n = 160	19 (79)	141 (96)	0,0034
FGB 455 A/AЮ, n = 10	5 (21)	5 (4)	

Можно предположить негативный синергизм инфекционного и дисметаболического процессов в формировании многоводия. Исходом последнего, как правило, являются преждевременные роды, нарушение внутриутробного состояния плода, асфиксия в родах.

Анализ перинатальных осложнений в группах исследования показал, что в 20,6% в основной группе (35/170) (против 9% (9/100) в группе контроля) случаев диагностирована задержка роста плода

($p = 0,028$), в 3% случаев в основной группе (5/170) (против 1% (1/100) в группе контроля) зафиксирована антенатальная гибель плода ($p = 0,56$).

Оценка по шкале Апгар на 1-й мин у новорожденных от матерей, перенесших НКИ, была значимо ниже, чем в контрольной группе. Статистически значимой разницы при сравнении антропометрических показателей новорожденных в группах исследования не обнаружено (табл. 9).

Таблица 9

Сведения о новорожденных, $Me (Q_1; Q_3)$			
Показатель	Клиническая группа		p
	основная, $n = 170$	контрольная, $n = 100$	
Рост, см	53 (50; 55)	53 (51; 55)	0,90
Масса, кг	3 320 (2 997,5; 3 702,5)	3 340 (3 025; 3 635)	0,65
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	8 (8,5; 9)	9 (9; 9)	0,004
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	8 (8; 9)	9 (9; 9)	0,6

При анализе состояния новорожденных выявлены изменения, характерные как для всей основной группы, так и для сочетания НКИ и ГСД. У 10% новорожденных от матерей с НКИ была диагностирована асфиксия в родах (отношение шансов (ОШ) 3,59; $p = 0,04$). 14% (24/170) (против 5% (5/100) в группе контроля) новорожденных из основной группы потребовали перевода в отделение реанимации и палаты интенсивной терапии отделения патологии новорожденных ($p = 0,02$), но значимых различий по частоте встречаемости таких осложнений периода адаптации новорожденных, как гипогликемия, синдром «влажных» легких, супрафизиологическая убыль массы тела и ранняя желтуха до 2 сут, между группами не зафиксировано.

При изучении неонатальных осложнений в основной группе подтвержден негативный вклад наличия ГСД у матери в развитие внутриутробной инфекции (табл. 10).

Таблица 10

Сравнительная характеристика неонатальных исходов после перенесенной НКИ во время беременности в зависимости от наличия ГСД, n (%)			
Показатель	Основная группа, $n = 170$		p
	ГСД, $n = 64$	НГСД отсутствует, $n = 106$	
Задержка роста плода	6 (9,3)	13 (12,2)	0,5
Макросомия плода	4 (6,2)	6 (5,6)	0,5
Асфиксия при рождении	2 (3,1)	6 (5,6)	0,45
Внутриутробная инфекция неуточненная	4 (6,2)	1 (0,9)	0,048

Диагноз «внутриутробная инфекция неуточненная: пневмония неуточненной этиологии» встречался несколько чаще у женщин основной группы с сопутствующим ГСД ($p = 0,048$). При обследовании новорожденных вирус SARS-CoV-2 не обнаружен, посевы крови и мокроты не обнаружили роста патогенной флоры. В последующем при стандартной терапии симптоматика быстро купировалась, лабораторные воспалительные маркеры пришли в норму, дети выписаны в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании продемонстрирована роль НКИ в развитии осложнений гестации, в формировании метаболических нарушений. Сочетание НКИ и ГСД у беременных повышает риска развития многоовдия. ГСД в 2 раза чаще сопровождает среднетяжелую форму НКИ, в отличие от легкой.

Значимая зависимость среднетяжелой формы НКИ от наличия ГСД при беременности, обнаруженная в настоящем исследовании, имеет логичное объяснение. Известно, что нормальная беременность характеризуется балансом между инсулинерезистентностью, под действием контринсулярных гормонов, и повышением продукции инсулина за счет гиперактивности β -клеток поджелудочной железы [5]. Коронавирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа в важнейших метаболических органах и тканях, включая поджелудочную железу и жировую ткань. Это приводит к развитию инсулинерезистентности [6]. Снижение синтеза инсулина и нарушение передачи его сигналов происходят за счет секреции воспалительных цитокинов и активации провоспалительных сигнальных путей: TNF- α , IL-6, IL-1 β , С-реактивного белка и NF-кB [6, 7]. Таким образом, механизм развития ГСД после перенесенной НКИ обусловлен прямым действием вируса на клетки, развитием инсулинерезистентности и системного воспаления.

По данным литературы, ГСД, предшествующий присоединению НКИ, безусловно, влияет на ее течение и исходы. Во-первых, гипергликемия делает пациенток с ГСД более восприимчивыми к инфекциям, в том числе НКИ, вызывая иммунную дисфункцию, отрицательно влияя на хемотаксис нейтрофилов, функцию макрофагов и фагоцитарный ответ [8, 9]. Во-вторых, системное воспаление при НКИ на фоне нарушений углеводного обмена может привести к метаболической дисрегуляции и усугубить течение вирусной инфекции. При этом течение НКИ тяжелее у пациенток, у которых ГСД возник одновременно и до инфицирования SARS-CoV-2, по сравнению

с теми, у кого ГСД развился позже [10]. Ряд исследований подтверждает, что гестационный СД является гиперкоагуляционным состоянием [11]. Гипергликемия при ГСД, приводя к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов, при присоединении НКИ замыкает порочный круг, усугубляя повреждение эндотелия на фоне инфекции, при этом утяжеляя ее [12]. Это подтверждается найденной зависимостью развития многоводия при НКИ и ГСД от наличия мутации в гене фибриногена.

Многоводие часто сопровождает патологическое течение беременности [13]. Зафиксированное в исследуемой группе повышение частоты развития многоводия может иметь смешанный механизм. В случаях материнской гипергликемии увеличение выделения мочи плодом, с одной стороны, связано с усилением осмотического диуреза, способствующего увеличению выработки амниотической жидкости [14]. С другой стороны, усиление провоспалительной реакции, характерной для ГСД, приводит к ускорению «физиологического старения» и терминальной формы эпителиально-мезенхимального перехода в амниотической оболочке, соответственно, дестабилизации матрикса и состояния мембранны, усилиению продукции и нарушению всасывания жидкости [15].

Воспалительная реакция является связующим звеном между патогенезами вирусной инфекции и метаболических расстройств. Логично предположить, что любые факторы, модулирующие воспаление, будут накладывать отпечаток на течение патологического процесса. Обнаруженная в нашем исследовании связь полиморфизма гена фибриногена с усилением продукции амниотической жидкости укладывается в данную концепцию. По данным эпидемиологических и биохимических исследований, полиморфизм *FGB 455 G-A* является одной из самых сильных генетических вариаций, связанных с увеличением фибриногена в плазме [16]. Экспериментально доказана роль фибриногена в качестве модулятора не только коагуляционных, но и воспалительных процессов. Кроме локальной активации воспалительных реакций в месте отложения фибрина зарегистрирована зависимость активности хронического воспаления при ожирении от концентрации фибриногена и степени полимеризации фибрина [4]. Значимая роль фибриногена в качестве медиатора воспаления при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, его тесная связь с основными провоспалительными цитокинами, в частности IL6, зерегистрированы многими исследователями [17]. При беременности провоспалительные вклады НКИ, ГСД могут быть усилены гиперпродукцией фибриногена вследствие имеющегося у пациентки полиморфизма гена. Про-

дукты «цитокинового шторма», связываясь с рецептором ACE2 в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте и в эндотелии ворсинок, специфически влияют на плаценту. Развивающийся при этом паренхиматозный плацентит, межворсинчатый тромбангиит, перивиллит и виллит с воспалительной инфильтрацией приводят к снижению резорбции и увеличению продукции амниотической жидкости.

Наличие патологических изменений в организме матери и в плаценте приводят к изменению внутриутробной среды. Известно, что НКИ чаще провоцирует развитие инфекционно-воспалительных состояний у плода. Значимо чаще встречаются дыхательные нарушения, врожденная пневмония, инфекция перинatalного периода, внутрижелудочные кровоизлияния, гипербилирубинемия. Связь с НКИ имеет четкую зависимость от временного промежутка между перенесенной инфекцией и наступлением родов [18]. Наличие ГСД у матери может при отсутствии компенсации приводить развитию диабетической фетопатии с нарушением функции печени, миокарда, высоким риском анте- и интранатальной гибели.

Обнаруженная нами зависимость частоты внутриутробной инфекции и ассоциированной с ней асфиксии в родах при наличии гестационного диабета у матери, перенесшей НКИ при беременности, более соответствует модели хронического воспаления, чем инфекционного заболевания. В соответствии с дизайном из исследования были исключены роженицы в раннем постковидном периоде. Средний временной промежуток между заболеванием и родами составил 130 дней. Вопрос возможной вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 плоду от матери до сих пор остается дискутабельным, описанные в литературе случаи выявления вируса у новорожденных редки.

В нашем исследовании ни одного случая рождения ребенка в НКИ зафиксировано не было. Увеличение частоты развития внутриутробного инфицирования неспецифическими возбудителями на фоне новой коронавирусной инфекции у пациенток с гестационным сахарным диабетом вполне вероятно. Оно вызвано двойным негативным эффектом вируса SARS-CoV-2 и гипергликемии в виде иммунной и эндотелиальной дисфункции, что приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, повышенной проницаемости сосудов и индукции апоптоза синцитиотрофобlasta, ишемическому повреждению плаценты, способствующему проникновению неспецифических возбудителей к плоду [19].

При сочетании инфекционного заболевания матери и гестационного диабета дыхательные нарушения могут иметь несколько дополнительных путей

патогенеза – нарушение структуры сурфактанта, блокада эпителиальных натриевых каналов, замедление синтеза NO. Клинически данные изменения могут проявляться как транзиторным тахипноэ, так и картиной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома.

Исследования респираторных нарушений неинфекционированных новорожденных от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию, позволили Olivia M. Man описать иммунологический путь повреждения легких в отсутствии возбудителя. Авторы доказали, что пренатальное воздействие SARS-CoV-2 может активировать воспалительный каскад в дыхательных путях новорожденных, что приводит к нарушению регуляции цилиарного ритма эпителия дыхательных путей. У доношенных детей с респираторным дистресс-синдромом были обнаружены белки интерлейкина (IL) 18, IL-1B и CASP1, ассоциированные с инфламмасомой NLRP3. У недоношенных детей была значительно повышена активность биологических процессов, связанных с воспалением, хемотаксическими реакциями и клеточными реакциями, такими как выработка IL-8. Найденные изменения могут стать основой для развития фиброза и аллергических заболеваний при последующем развитии ребенка [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негативное влияние на течение беременности и состояние новорожденного таких факторов, как НКИ, нарушения углеводного обмена, развитие преэклампсии, при их изолированном рассмотрении доказано. В данном исследовании нашли подтверждение факты, что течение беременности и роды у женщин, перенесших НКИ, в отличие от неинфекционированных, чаще осложнялись ГСД, преэклампсией, преждевременными родами, ПОНРП. Известна универсальная для всех осложнений ведущая роль системного воспалительного ответа с гиперпродукцией провоспалительных и антиангидогенных молекул.

Установлено, что внутриутробная гипоксия плода, чаще чем в контроле развивающаяся при осложненной НКИ беременности, повышает риск пренатальной гибели плода. Клинически страдание новорожденного проходит, как правило, под «маской» неуточненной внутриутробной инфекции, за которой скрывается вертикальный трансфер системной воспалительной реакции матери. Условиями, определяющими вероятность осложнений матери и плода, являются не только характеристики самого возбудителя, штамм вируса, его агрессивность в отношении клеточных рецепторов и выработка цитокинов, но и коморбидность – изменение настройки материнской системы иммунитета и гемостаза.

Доказательством тому служит как найденная нами корреляция тяжести НКИ с вероятностью развития гестационного диабета, так и описание одного из триггеров формирования многоводия – наличие полиморфизма гена фибриногена увеличивает риск развития данного осложнения.

Практическое применение результатов исследования видится в более ранней диагностике ГСД при беременности, осложненной НКИ (и другими инфекционными заболеваниями со сходным патогенезом), поскольку начало специфической терапии инсулином позволит избежать негативного исхода. Своевременность профилактики осложнений инфекционных заболеваний беременных на фоне метаболических нарушений матери зависит от точности и скорости оценки патологических и компенсаторных реакций. Эти вопросы требуют дальнейших детальных исследований. Вероятно, особую научную и практическую ценность в данном направлении будут иметь омиксные технологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hamming I., Timens W., Bulthuis ML., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Pathology*. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
- Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;4:532(1–2):107–110. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.
- Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*. 2010;47(3):193. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
- Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511–520. DOI: 10.1182/blood-2018-07-818211.
- Жорова В.Е., Манасова З.Ш. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2015;4:367–373.
- Sawanwongse K., Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *Med. Virol.* 2021;93(2):1150–1153. DOI: 10.1002/jmv.26339.
- Wang Y., Zhang X., Zheng X., Song G., Fang L., Wang Y. et al. Human cytomegalovirus infection and its association with gestational diabetes mellitus during pregnancy. *Peer J*. 2022;15:10:e12934. DOI: 10.7717/peerj.12934.
- McElwain C.J., McCarthy F.P., McCarthy C.M. Gestational diabetes mellitus and maternal immune dysregulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):4261. DOI: 10.3390/ijms22084261.
- Kleinwechter H.J., Weber K.S., Mingers N., Ramsauer B., Schaefer-Graf U.M., Grotten T. et al; COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study Network. Gestational diabetes mellitus and COVID-19: results from the

- COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(4):631.e1–631.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.027.
10. Kleinwechter H.J., Weber K.S., Liedtke T.P., Schäfer-Graf U., Grotten T., Rüdiger M. et al. COVID-19, pregnancy, and diabetes mellitus. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2024;228(1):17–31. DOI: 10.1055/a-2180-7715.
 11. Teliga-Czajkowska J., Sienko J., Zareba-Szczudlik J., Malinowska-Polubiec A., Romejko-Wolniewicz E., Czajkowski K. Influence of glycemic control on coagulation and lipid metabolism in pregnancies complicated by pregestational and gestational diabetes mellitus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1176:81–88. DOI: 10.1007/5584_2019_382.
 12. Bernea E.G., Suica V.I., Uyy E., Cerveanu-Hogas A., Boteganu R.M., Ivan L. et al. Exosome proteomics reveals the deregulation of coagulation, complement and lipid metabolism proteins in gestational diabetes mellitus. *Molecules.* 2022;27(17):5502. DOI: 10.3390/molecules27175502.
 13. Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В., Васильева Е.Ю., Барт В.А. Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;5:19–36. DOI: 10.17816/JOWD68519-36.
 14. Pagan M., Strebeck R., Dajani N., Sandlin A., Ounpraseuth S., Manning N. et al. Title: is mild idiopathic polyhydramnios associated with an increased risk for an intrauterine fetal demise? *Int. J. Womens Health.* 2023;15:125–134. DOI: 10.2147/IJWH.S386567.
 15. Menon R., Behnia F., Polettini J., Richardson L.S. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin. Immunopathol.* 2020;42(4):431–450. DOI: 10.1007/s00281-020-00808-x.
 16. Hu X., Wang J., Li Y., Wu J., Qiao S., Xu S. et al. The β -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci. Rep.* 2017;7(1):17517. DOI: 10.1038/s41598-017-17537-1.
 17. Murugan C., Ramamoorthy S., Kuppuswamy G., Murugan R.K., Sivalingam Y., Sundaramurthy A. COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;193(Pt B):1165–1200. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.144.
 18. Бычкова С.В., Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Чистякова Г.Н., Абакарова Д.А. Новорожденные от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности: критические состояния неонатального периода. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2024;103(1):58–65. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-58-65.
 19. Agostinis C., Toffoli M., Spazzapan M., Balduitt A., Zito G., Mangogna A. et al. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability. *Front. Immunol.* 2022;13:957224. DOI: 10.3389/fimmu.2022.957224.
 20. Man O.M., Azamor T., Cambou M.C., Fuller T.L., Kerin T., Paiola S.G. et al. Respiratory distress in SARS-CoV-2 exposed uninfected neonates followed in the COVID Outcomes in Mother-Infant Pairs (COMP) Study. *Nat. Commun.* 15. 2024;399. DOI: 10.1038/s41467-023-44549-5.

Вклад авторов

Матусевич Е.М. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы, получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Юрьев С.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Франкевич В.Е. – разработка концепции и дизайна исследования. Франкевич Н.А. – анализ литературы, интерпретация данных, написание текста статьи. Попова И.С. – проведение лабораторных исследований. Кущенко А.А., Васильева А.Г. – набор клинического материала, анализ литературы, написание текста статьи. Мелых Д.Р. – набор клинического материала. Зимина Н.Д. – составление базы данных, статистическая обработка данных.

Информация об авторах

Матусевич Екатерина Михайловна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, e.matusevich@bk.ru, <http://orcid.org/0009-0003-7233-2215>

Юрьев Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, sergeiyuriev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

Франкевич Владимир Евгеньевич – д-р физ.-мат. наук, руководитель отдела системной биологии и репродукции, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова, г. Москва, vfrankovich@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9780-4579>

Франкевич Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, акушерское отделение, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова, г. Москва, vfrankovich@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6090-586X>

Попова Ирина Сергеевна – канд. мед. наук науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, popovais@yandex.ru <http://orcid.org/0009-0008-8900-4943>

Куценко Анастасия Аркадьевна – аспирант, кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, maori.nastya@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0007-6146-561X>

Васильева Анжела Григорьевна – соискатель, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, angela.grigorjevna@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0006-7975-1115>

Мелых Дарья Руслановна – соискатель, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, drmelyh@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-1624-3122>

Зимина Наталья Даниловна – ассистент, многопрофильный симуляционный центр, СибГМУ, г. Томск, falloutgerl@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0005-9576-666X>

(✉) **Матусевич Екатерина Михайловна**, e.matusevich@bk.ru

Поступила в редакцию 19.11.2024;
одобрена после рецензирования 06.02.2025;
принята к публикации 12.02.2025

УДК 616.379-008.64-06:616.5-076.584
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-83-90>

Изменение уровня аутофлуоресценции кожи детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от гликемических показателей

Проскурина М.В.¹, Киселёва Н.Г.¹, Салмин В.В.^{2,3,4}, Таранушенко Т.Е.¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) (МФТИ)
Россия, 117303, г. Москва, ул. Керченская, 1а, корп. 1

³ Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет) (МГТУ)
Россия, 105005, г. Москва, ул. 2-я Бауманская, 5, стр. 1

⁴ Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт»
(НИЯУ МИФИ)
Россия, 115409, г. Москва, Каширское шоссе, 31

РЕЗЮМЕ

Цель: исследовать влияние уровня глицированного гемоглобина, среднесуточной гликемии и ее вариабельности на УФ-индуцированную аутофлуоресценцию кожи у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа.

Материалы и методы. В исследование включены 47 детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, проживающих на территории закрытого административно-территориального образования. Проведена регистрация спектров аутофлуоресценции кожи с внутренней поверхности плеча и ногтя пациентов с помощью оригинального компактного спектрофлуориметра на базе микроспектрометра STS-VIS OCEAN OPTICS © USA с UVA-возбуждением. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Statsoft Statistica 12.0. При выполнении анализа выполнялась нормировка спектров флуоресценции на среднее значение сигнала УФ светодиода и сглаживание методом скользящего среднего с окном 10 нм. Затем проводилась перенормировка спектров, минимизирующая разброс спектров от среднего спектра по выборке.

Результаты. В ходе исследования выявлены наиболее изменчивые области спектра УФ-индуцированной аутофлуоресценции кожи при вариации уровня глицированного гемоглобина, среднесуточной гликемии и вариабельности гликемии.

Заключение. Исследование подтверждает перспективность использования измерения аутофлуоресценции кожи в качестве неинвазивного инструмента оценки состояния углеводного обмена.

Ключевые слова: аутофлуоресценция кожи, сахарный диабет 1-го типа, дети, подростки, глицированный гемоглобин, среднесуточная гликемия, вариабельность гликемии

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

✉ Проскурина Маргарита Викторовна, prmargov@rambler.ru

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 114 от 05.10.2022).

Для цитирования: Проскурина М.В., Киселёва Н.Г., Салмин В.В., Таранущенко Т.Е. Изменение уровня аутофлуоресценции кожи детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от гликемических показателей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):83–90. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-83-90>.

Glycemic-dependent changes of skin autofluorescence level in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Proskurina M.V.¹, Kiseleva N.G.¹, Salmin V.V.^{2,3,4}, Taranushenko T.E.¹

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU)

1 Partizan Zheleznyak St., 660022 Krasnoyarsk, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University, MIPT)

1A Bldg. 1 Kerchenskaya St., 117303 Moscow, Russian Federation

³ Bauman Moscow State Technical University (National Research University, BMSTU)

5 Bldg. 1 2-ya Baumanskaya St., 105005 Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Nuclear University Moscow Engineering Physics Institute (MEPHI)

31 Kashirskoye Rd., 115409 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of glycated hemoglobin level, average daily glycemia and its variability on UV-induced skin autofluorescence in children and adolescents with type 1 diabetes.

Materials and methods. The study included 47 children and adolescents with type 1 diabetes living in a restricted-access administrative and territorial unit. The autofluorescence spectra of the skin from the inner surface of the shoulder and nails of patients were recorded using an original compact spectrofluorometer based on STS-VIS OCEAN OPTICS © USA microspectrometer with UVA excitation. The statistical analysis was performed using Statsoft Statistica 12.0 software. The fluorescence spectra were normalized to the average value of the UV LED signal and the moving average smoothed using a 10 nm window. Then, the renormalization of spectra was carried out, minimizing their spread from the average sample spectrum.

Results. The study revealed the most changeable regions of UV-induced skin autofluorescence spectrum with variations in the level of glycated hemoglobin, average daily glycemia, and glycemic variability.

Conclusion. The study confirms the prospects of using skin autofluorescence measurements as a non-invasive tool for assessing the state of carbohydrate metabolism.

Keywords: skin autofluorescence, type 1 diabetes mellitus, children, adolescents, glycated hemoglobin, average daily glycemia, glycemic variability

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Minutes No. 114 dated October 5, 2022).

For citation: Proskurina M.V., Kiseleva N.G., Salmin V.V., Taranushenko T.E. Glycemic-dependent changes of skin autofluorescence level in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):83–90. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-83-90>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению клинических рекомендаций, сахарный диабет 1-го типа (СД1) — заболевание, возникающее в результате аутоиммунной деструкции инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы, с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Актуальность изучения данного заболевания обусловлена ранним развитием необратимых сосудистых осложнений и инвалидизацией пациентов. Учитывая тяжесть манифестации и лабильность течения заболевания у детей и подростков, немаловажным является ранняя диагностика и динамическое наблюдение за развитием патологии.

Показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) с 2011 г. рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [1], и уже более 25 лет используется как диагностический критерий нарушений углеводного обмена [2].

HbA1c показывает средний уровень сахара в крови за последние 90 сут, для более глубокого понимания изменений гликемического профиля потребовалось создание новых методов.

С внедрением в клиническую практику диабетологов методов непрерывного мониторинга гликемии (CGM) появился термин вариабельности гликемии, который показывает колебания среднего уровня гликемии, считается самостоятельным предиктором осложнений сахарного диабета вследствие влияния на органы-мишени через окислительный стресс, гликирование, хроническое воспаление низкой степени выраженности, эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, нарушение ангиогенеза и фиброз почек [3].

Современные системы CGM включают датчик, который измеряет уровни глюкозы в интерстициальной жидкости с интервалом от 1 до 5 мин, собирает и передает значения уровня глюкозы третьему компоненту (приемнику) в реальном времени. Применение технологии дает информацию о гликемии на момент исследования, тенденции уровня глюкозы, его текущем направлении и скорости изменения, что способствует своевременному принятию решения по коррекции гликемии [4]. Для упрощения интерпретации большого количества данных о гликемии, получаемых через CGM, были выделены показатели в процентных значениях:

1. Средний уровень глюкозы.
2. Показатель контроля уровня глюкозы (GMI). Из-за наблюдавшегося расхождения между средним уровнем глюкозы по CGM и лабораторно измеренным HbA1c был разработан расчетный показатель,

называемый показателем контроля уровня глюкозы (GMI). GMI рассчитывается по формуле, которая была разработана и подтверждена на основе линии регрессии графика с концентрацией глюкозы по оси x и одновременным измерением HbA1c по оси y : $GMI (\%) = 3,31 + 0,02392 \times (\text{средняя глюкоза, мг/дл})$.

3. TIR — время нахождения в целевых диапазонах 70–180 мг/дл (в пределах нормы): цель > 70%. TBR — время ниже диапазона < 70 мг/дл (гипогликемия 1-го уровня): цель < 4. Время ниже диапазона (TBR) < 54 мг/л (гипогликемия 2-го уровня): цель < 1%.

4. TAR — время выше целевого диапазона > 180 мг/дл: цель < 25%.

5. CV — вариабельность уровня глюкозы рассчитывается как $s.d. \text{ глюкозы} / \text{среднее значение глюкозы} \times 100$ и включает продолжительность, частоту и амплитуду сдвигов уровня глюкозы в крови между низким и высоким уровнем, цель $\leq 36\%$ [5, 6].

Несмотря на неоспоримые достоинства существующих методов контроля гликемии, сохраняется инвазивность, что приводит к низкой приверженности и недостаточному контролю гликемии пациентов.

В этой связи поиск методов неинвазивной диагностики перечисленных параметров углеводного обмена является, несомненно, актуальной задачей. Большой интерес в этой связи имеют методы, основанные на оптической спектроскопии кожи пациента. В последние годы опубликовано много работ по этой теме, подтверждающих перспективность метода [7, 8]. Однако в каждом случае речь идет о решении только одной задачи диагностики. Идей по разработке мультизадачного метода неинвазивной диагностики биохимических параметров углеводного обмена у больных сахарным диабетом в настоящее время нет.

Целью нашей работы стало исследование УФ-индуцированных спектров аутофлуоресценции кожи у детей и подростков, страдающих СД1, и оценка наличия корреляций с гликированным гемоглобином, среднесуточной гликемией и вариабельностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ФГБУЗ КБ № 51 ФМБА России, филиала ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России КБ № 42. Исследование аутофлуоресценции кожи проведено у 47 пациентов, страдающих СД1. Из них в группу детей вошло 29 человек (61,7%), а группа подростков включила 18 человек (38,3%). Большая часть группы исследуемых состояла из мальчиков — 57,4%. Средний стаж заболевания пациентов на момент обследования составил 4,47 лет, минимальный уровень HbA1c — 6,0; максимальный — 18,7%.

Все дети с момента выявления заболевания находились на постоянной заместительной инсулиновой терапии: на непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) 10 пациентов (21,2%) и 37 человек (78,7%) – на шприц-ручке. Все наблюдаемые на период исследования были на непрерывном мониторинге глюкозы (НМГ) с преобладанием фляш-мониторинга Либра. Из группы исследования были исключены пациенты с СД1, страдающие заболеваниями, влияющими на точность HbA1c. В ходе исследования мы разделили пациентов на группы, которые традиционно приняты для педиатрической практики. В зависимости от уровня гликированного гемоглобина: 1) ≤7,0% ($n = 2$); 2) 7,1–10% ($n = 18$); 3) ≥10,1% ($n = 27$). Учитывая малую численность, первая группа объединена со второй группой исследования. По значениям среднесуточной гликемии мы использовали следующие группы пациентов: 1) ≤10 ммоль/л ($n = 23$); 2) ≥10 ммоль/л ($n = 24$). Исходя из величины показателя вариабельности гликемии выделили две подгруппы пациентов: 1) ≤36% ($n = 16$); 2) ≥36% ($n = 41$).

Спектры аутофлуоресценции регистрировались с внутренней поверхности плеча пациентов в течение 30 с с помощью оригинального компактного спектрофлуориметра на базе микроспектрометра STS-VIS OCEAN OPTICS © USA с UVA-возбуждением, создаваемым светодиодом (375 нм) [9].

Полученные с помощью прибора спектры флуоресценции кожи состоят из двух широких контуров. Первый, в диапазоне 400–700 нм, представляет, собственно, аутофлуоресценцию кожи, а второй 700–820 нм, – спектр УФ светодиода возбуждения 375 нм, во втором порядке дифракции дифракционной решетки рис. 1.

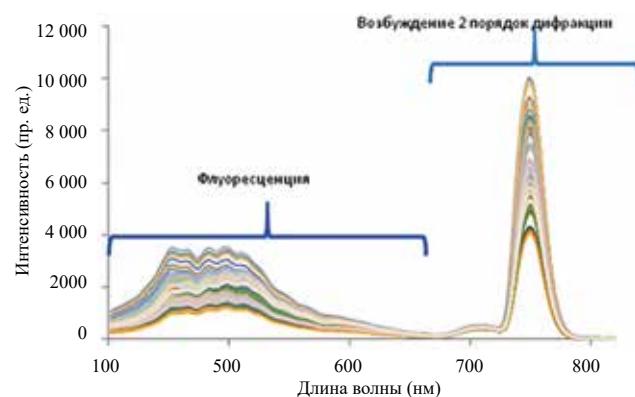


Рис. 1. Спектры флуоресценции кожи группы пациентов с СД1, полученные непосредственно с помощью спектрофлуориметра со светодиодным УФ-возбуждением (375 нм)

Для дальнейшего анализа проводилась нормировка спектров флуоресценции на среднее значение сигнала УФ светодиода и сглаживание методом скользящего среднего с окном 10 нм. Указанный способ нормировки спектров будет в дальнейшем называться D-нормировкой (рис. 2, a).

Для сравнения формы спектров мы применили дополнительную нормировку. Для этого вычислен средний спектр по всей группе пациентов $F(\lambda)$ и для каждого спектра $F_i(\lambda)$ определены коэффициенты линейной регрессии a_i , b_i методом наименьших квадратов так, чтобы после последующей перенормировки указанные спектры были максимально приближены к среднему. Затем проводилась перенормировка спектров с учетом найденных коэффициентов:

$$f_i(\lambda) = \frac{F_i(\lambda) - b_i}{a_i}$$

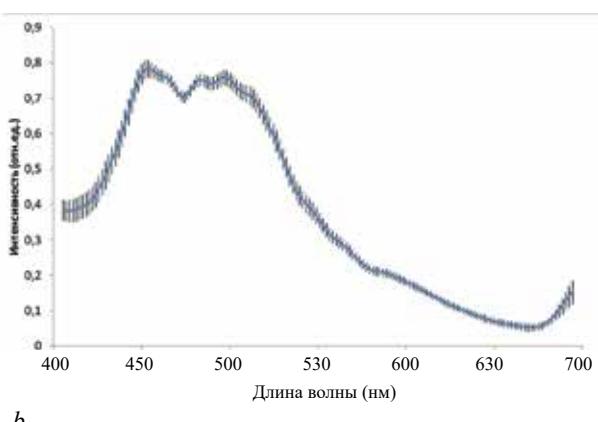
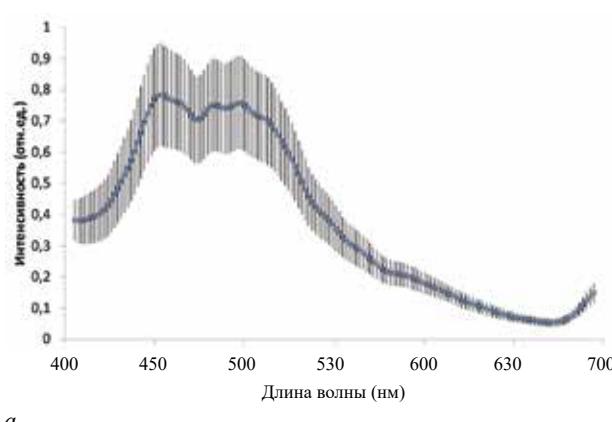


Рис. 2. Спектры аутофлуоресценции кожи группы пациентов с СД1 при различных способах нормировки: a – D; b – I

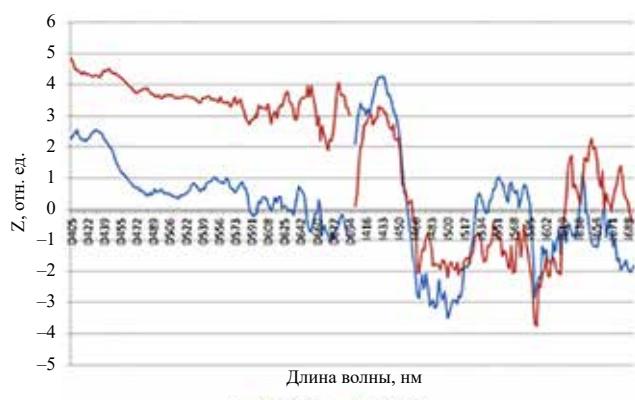
Результатом применения дополнительной нормировки является уменьшение стандартного отклоне-

ния (рис. 2, b). Такая нормировка будет называться I-нормировкой.

Статистический анализ проводился с помощью пакета Statsoft Statistica 12.0. и Microsoft Excel. Использовались методы обработки спектров с помощью алгоритмов нормировки и сглаживания. Анализ данных проводился методами описательной и непараметрической статистики, парное сравнение спектров флуоресценции – с помощью метода Манна – Уитни (данные представлялись в виде спектра Z-оценок). Наиболее значимо отличные точки спектра представлялись также по медианному значению интенсивности флуоресценции и межквартильному разбросу $Me [Q_1; Q_3]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты применения D- и I-нормировки с последующим сравнением спектров аутофлуоресценции в группах пациентов с СД1 в зависимости от уровня гликированного гемоглобина представлены на рис. 3. Достоверные отличия наблюдаются при обоих способах нормировки спектров. Однако I-нормировка дает более значимые отличия между группами 1 и 2. При этом наибольшее отличие в спектре наблюдается в области полосы Соре гемоглобина 433 нм ($p < 10^{-4}$) и области пика NADH 487 ($p < 0,005$) изобестической точки альфа полосы окси- и дезоксигемоглобина 592 нм ($p < 0,001$).



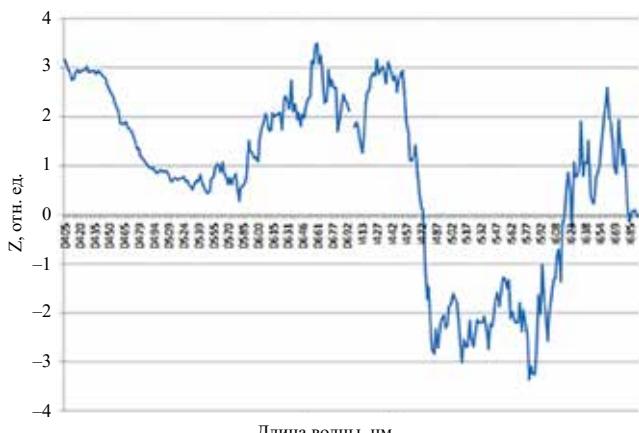


Рис. 5. Спектры Z-оценок при сравнении уровня вариабельности гликемии

Таблица 3

Значимость различий интенсивности флуоресценции на указанных длинах волн по по вариабельности гликемии

Длина волны	Вариабельность гликемии, $Me [Q_1; Q_3]$		p (по Манну – Уитни)
	$<36\%$	$\geq 36\%$	
I427	0,481 [0,468; 0,494]	0,460 [0,441; 0,481]	0,001
I485	0,748 [0,730; 0,750]	0,750 [0,742; 0,760]	0,004
I539	0,417 [0,397; 0,431]	0,430 [0,415; 0,440]	0,006
I581	0,203 [0,196; 0,217]	0,216 [0,210; 0,223]	$<10^{-3}$
I661	0,063 [0,061; 0,069]	0,060 [0,053; 0,066]	0,01

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что гликированный гемоглобин спектрально неотличим от иных дериватов гемоглобина, его наличие в системном кровотоке очевидно вызывает гипоксические изменения в периферических тканях, что и может быть зарегистрировано спектрофлуориметрическим методом. Основная часть работ, посвященных связи уровня аутофлуоресценции и HbA1c у пациентов, страдающих сахарным диабетом, говорит о корреляции этих показателей, притом как у детей, так и взрослых [10–12].

По результатам исследования общий уровень отражения (рассеяния) УФ-излучения от кожи является наиболее значимым параметром, зависящим от среднесуточной гликемии. Это в определенной степени согласуется с данными по изменению показателя преломления кожи при увеличении гликемии.

Как показывает исследование, увеличение среднесуточного гликирования приводит к снижению флуоресценции во всем спектральном диапазоне по отношению к отраженному излучению возбуждения. Указанное обстоятельство может быть обусловлено увеличением коэффициента отражения, а не изменением одновременно всех метаболитов. Увеличение коэффициента отражения, в свою очередь, связано с

изменением показателя преломления плазмы крови при нарастании концентрации в ней глюкозы. Это в определенной степени согласуется с данными по изменению показателя преломления кожи при увеличении гликемии [13, 14].

Кроме того, при оценке связи спектров аутофлуоресценции с показателями вариабельности гликемии отмечено, что более тонкая структура спектра при использовании I-нормировки позволит, по-видимому, проанализировать изменения отдельных метаболитов при различных уровнях вариабельности гликемии. Выполненное исследование показало статистическую связь между спектрами аутофлуоресценции кожи и значениями вариабельности гликемии. Причем сравнение спектров аутофлуоресценции выявило не только гипоксические сдвиги при высокой вариабельности, что ожидаемо при тяжелом течении сахарного диабета, но и по всей видимости увеличение пула порфиринов.

В 1949 г. Стерлинг и соавт. впервые сообщили о связи между развитием сахарного диабета и порфирии. В проводимых исследованиях наблюдалось заметное повышение уровней глюкозы и инсулина в сыворотке крови у пациентов с порфирией.

Однако, несмотря на множество исследований, точный механизм, благодаря которому у пациентов с порфирией, особенно у пациентов с бессимптомным течением, наблюдается повышенная инсулинемия, до сих пор неизвестен [15]. В настоящем исследовании причину повышения порфиринов можно связать предположительно со снижением реакции на инсулин в подростковом возрасте, когда наблюдаются гормональные изменения, в основном за счет уровня гормона роста и половых гормонов [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изменении лабораторных показателей уровня гликированного гемоглобина, среднесуточной гликемии и вариабельности гликемии обнаруживаются значимые изменения в спектре УФ-индуцированной флуоресценции кожи у детей с сахарным диабетом первого типа.

Выявлено, что значимые отличия в спектрах аутофлуоресценции кожи при УФ-возбуждении обнаруживаются как по общему уровню сигнала, так и на длинах волн, совпадающих с пиками поглощения гемоглобина в области полосы Соре, альфа и бета полосы, изобестических точках окси- и дезоксигемоглобина, пике флуоресценции NADH и порфиринов. Малоизученным в этой связи является обнаруженная связь аутофлуоресценции кожи в области пика порфиринов 660 нм со степенью вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа.

Полученные в исследовании результаты позволяют сделать вывод о возможности создания неинвазивного метода мониторинга различных метаболических изменений при сахарном диабете, основанного на УФ-индуцированной аутофлуоресценции кожи, позволяющего решать одновременно задачи таких методов диагностики, как определение уровня гликированного гемоглобина, среднесуточной гликемии и вариабельности гликемии. Указанная возможность реализуется посредством метаболических связей указанных клинических показателей с эндогенными хромофорами и флуорофорами кожи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):1–157. DOI: 10.14341/DM13042.
2. English E., Lengers-Westra E. HbA1c method performance: The great success story of global standardization. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018;55(6):408–419. DOI: 10.1080/10408363.2018.1480591.
3. Klimontov V.V., Saik O.V., Korbut A.I. Glucose variability: How does it work? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):7783. DOI: 10.3390/ijms22157783.
4. Maiorino M.I., Signoriello S., Maio A., Chiodini P., Bellastella G., Scappaticcio L. et al. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review with Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1146–1156. DOI: 10.2337/dc19-1459.
5. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640. DOI: 10.2337/dc17-1600.
6. Friedman J.G., Coyne K., Aleppo G., Szmuiłowicz E.D. Beyond A1C: exploring continuous glucose monitoring metrics in managing diabetes. *Endocr. Connect.* 2023;12(7):e230085. DOI: 10.1530/EC-23-0085.
7. Hosseini M.S., Razavi Z., Ehsani A.H., Firooz A., Afazeli S. Clinical Significance of Non-invasive Skin Autofluorescence Measurement in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *EClinical Medicine*. 2021;42:101194. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101194.
8. Atzeni I.M., van de Zande S.C., Westra J., Zwerver J., Smit A.J., Mulder D.J. The AGE Reader: A non-invasive method to assess long-term tissue damage. *Methods*. 2022;203:533–541. DOI: 10.1016/j.ymeth.2021.02.016.
9. Topakova A.A., Salmin V.V., Gar'kavenko V.V., Levchenko J.S., Lazarenko V.I. Development of optoelectronic hardware: program complex for the analysis of hypoxia in the anterior eye camera in persons wearing contact lenses. Proc. SPIE 9917, Saratov Fall Meeting 2015: Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS), 991715 (21 April 2016). DOI: 10.1117/12.2229816.
10. Januszewski A.S., Xu D., Cho Y.H., Benitez-Aguirre P.Z., O'Neal D.N., Craig M.E. et al. Skin autofluorescence in people with type 1 diabetes and people without diabetes: An eight-decade cross-sectional study with evidence of accelerated aging and associations with complications. *Diabet. Med.* 2021;38(7):e14432. DOI: 10.1111/dme.14432.
11. Cho Y.H., Craig M.E., Januszewski A.S., Benitez-Aguirre P., Hing S., Jenkins A.J. et al. Higher skin autofluorescence in young people with Type 1 diabetes and microvascular complications. *Diabet. Med.* 2017;34(4):543–550. DOI: 10.1111/dme.13280.
12. Podolakova K., Barak L., Jancova E., Stanik J., Sebekova K., Podracka L. The Bright side of skin autofluorescence determination in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: a potential predictor of remission? *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(19):11950. DOI: 10.3390/ijerph191911950.
13. Tuchina, D.K., Tuchin V.V. Optical and structural properties of biological tissues under diabetes mellitus. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2018;4(2):4–25. DOI: 10.18287/JBPE18.04.020201.
14. Heinemann, L., Schmelzeisen-Redeker G., Non-invasive task force (NITF). Non-invasive continuous glucose monitoring in Type I diabetic patients with optical glucose sensors. *Diabetologia*. 1998;41:848–854.
15. Solares I., Jericó D., Córdoba K.M., Morales-Conejo M., Ena J., Enríquez de Salamanca R. et al. Understanding carbohydrate metabolism and insulin resistance in acute intermittent porphyria. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):51. DOI: 10.3390/ijms24010051.
16. Wolosowicz M., Lukaszuk B., Chabowski A. The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: Is there a place for quaternary prevention? *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(22):8651. DOI: 10.3390/ijerph17228651.

Вклад авторов

Прокурина М.В. – разработка концепции и дизайна исследования (сбор клинико-лабораторных данных, измерение уровня аутофлуоресценции кожи, создание базы данных), обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Киселёва Н.Г. – разработка концепции и дизайна. Салмин В.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи. Таранущенко Т.Е. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Проскурина Маргарита Викторовна – аспирант кафедры педиатрии ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, prmargov@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7360-6121>

Киселёва Наталья Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, kinatta@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6425-5086>

Салмин Владимир Валерьевич – д-р физ.-мат. наук, профессор кафедры общей физики, МФТИ; профессор кафедры фундаментальные науки-4, МГТУ; профессор кафедры лазерных микро-нано и биотехнологий, НИЯУ МИФИ, г. Москва, vsalmn@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, tetar@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2500-8001>

(✉) Проскурина Маргарита Викторовна, prmargov@rambler.ru

Поступила в редакцию 22.04.2024;
одобрена после рецензирования 17.10.2024;
принята к публикации 24.10.2024

УДК 616.12-008.331.1-06:616.151]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-91-97>

Реакция параметров системной гемодинамики на изменение вязкости крови у спонтанно гипертензивных крыс

Сидехменова А.В.¹, Анищенко А.М.^{1,2}, Алиев О.И.¹, Уляхина О.А.¹,
Полещук О.И.¹, Плотников М.Б.¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФиРМ)
им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской
академии наук
Россия, 634028, Томск, пр. Ленина, 3

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель: исследование реакции параметров системной гемодинамики в ответ на снижение вязкости крови у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR по сравнению с нормотензивными крысами сток Вистар.

Материалы и методы. Параметры системной гемодинамики регистрировали с помощью системы MP150 (Biopac Systems, Inc., США). Вязкость крови измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield DV-II+Pro (Brookfield Engineering Labs Inc., США) на скорости сдвига 450 с⁻¹. Снижение вязкости крови проводили с помощью изоволемической гемодилюции.

Результаты. Снижение вязкости крови у крыс стока Вистар не сопровождалось значимыми изменениями параметров системной гемодинамики, выявлено лишь небольшое снижение артериального давления, вероятно, связанное с условиями эксперимента и действием изофлуранового наркоза. В отличие от нормотензивных животных у крыс SHR изоволемическая гемодилюция приводила к выраженному снижению общего периферического сопротивления сосудов, частоты сердечных сокращений, артериального давления и увеличению ударного объема. При этом у крыс SHR гипертензивная реакция артериального давления в ответ на снижение вязкости крови была в 3 раза больше, чем у крыс стока Вистар, что свидетельствует о нарушении регуляции тонуса сосудов в ответ на изменение напряжения сдвига.

Заключение. Таким образом, у нормотензивных животных снижение вязкости крови в результате изоволемической гемодилюции не вызывает изменений основных параметров системной гемодинамики. Напротив, у спонтанно гипертензивных животных общее периферическое сопротивление сосудов и артериальное давление пассивно следуют за снижением вязкости крови, что свидетельствует о нарушении эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов в ответ на изменение сдвигового напряжения. Полученные результаты обосновывают применение препаратов, снижающих вязкость крови, в качестве перспективного направления комплексной фармакотерапии артериальной гипертензии и ее осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, вязкость крови, общее периферическое сопротивление, минутный объем крови, ударный объем, нормотензивные крысы линии Вистар, спонтанно гипертензивные крысы линии SHR

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00175, <https://rsccf.ru/project/23-25-00175/>.

Соответствие принципам этики. Протокол исследований (№ 207012023) утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

✉ Сидехменова Анастасия Витальевна, sidehmenova@yandex.ru

Для цитирования: Сидехменова А.В., Анищенко А.М., Алиев О.И., Уляхина О.А., Полещук О.И., Плотников М.Б. Реакция параметров системной гемодинамики на изменение вязкости крови у спонтанно гипертензивных крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):91–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-91-97>.

Response of systemic hemodynamic parameters to changes in blood viscosity in spontaneously hypertensive rats

**Sidekhmenova A.V.¹, Anishchenko A.M.^{1,2}, Aliev O.I.¹, Ulyakhina O.A.¹,
Poleshchuk O.I.¹, Plotnikov M.B.¹**

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences

3 Lenin Av., 634050 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the response of systemic hemodynamic parameters to a decrease in blood viscosity in spontaneously hypertensive rats (SHR) compared to normotensive Wistar rats.

Materials and methods. Systemic hemodynamic parameters were recorded using the MP150 system (Biopac Systems, Inc., USA). Blood viscosity was measured using a Brookfield DV-II+Pro rotational viscometer (Brookfield Engineering Labs Inc., USA) at 36°C and a shear rate of 450 s⁻¹. Blood viscosity was reduced using isovolemic hemodilution.

Results. The decrease in the blood viscosity in Wistar rats was not accompanied by significant changes in the parameters of systemic hemodynamics. Only a slight decrease in the mean blood pressure was revealed, probably associated with the experimental conditions and the effect of isoflurane anesthesia. Unlike normotensive animals, in SHR isovolemic hemodilution led to a marked decrease in total peripheral vascular resistance, heart rate, blood pressure, and an increase in stroke volume. At the same time, in SHR rats, the hypotensive reaction of blood pressure in response to a decrease in blood viscosity was 3 times greater than in Wistar rats, which indicates impaired vascular tone regulation in response to a change in shear stress.

Conclusion. Thus, in normotensive animals, a decrease in blood viscosity as a result of isovolemic hemodilution does not cause changes in the main parameters of systemic hemodynamics. In contrast, in spontaneously hypertensive animals, total peripheral vascular resistance and blood pressure decrease alongside with blood viscosity, indicating impaired endothelium-dependent vascular tone regulation in response to changes in shear stress. The results obtained substantiate the use of drugs that reduce blood viscosity as a promising direction in the complex pharmacotherapy of hypertension and its complications.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, blood viscosity, total peripheral resistance, minute blood volume, stroke volume, normotensive Wistar rats, spontaneously hypertensive rats

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 23-25-00175, <https://rscf.ru/project/23-25-00175/>.

Conformity with the principles of ethics. The research protocol (No. 207012023) was approved by the Commission for Control over the Management and Use of Laboratory Animals of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk NRMC.

For citation: Sidekhmenova A.V., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Ulyakhina O.A., Poleshchuk O.I., Plotnikov M.B. Response of systemic hemodynamic parameters to changes in blood viscosity in spontaneously hypertensive rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):91–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-91-97>.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Несмотря на наличие ряда высокоэффективных и хорошо переносимых средств лекарственной терапии АГ, показатели контроля артериального давления далеки от удовлетворительных [2]. Это обосновывает необходимость поиска новых терапевтических стратегий лечения больных АГ.

Формирующийся при АГ синдром повышенной вязкости крови является одним из звеньев патогенеза этого заболевания [3–5]. Повышенная вязкость крови (ВК) при АГ вносит существенный вклад в увеличение общего периферического сопротивления, нарушение системной гемодинамики и расстройство микроциркуляции [3, 4]. Однако между ВК и гемодинамическими параметрами существуют сложные взаимосвязи [4, 6]. ВК оказывает два противоположных эффекта на общее периферическое сопротивление сосудов: на гидродинамическое сопротивление и на тонус сосудов посредством mechanотрансдукции с участием сосудистого эндотелия. С одной стороны, повышение ВК при АГ приводит к увеличению общего периферического сопротивления [3]. С другой стороны, ВК определяет напряжение сдвига, действующее на эндотелий стенки сосудов, и при повышении ВК возрастает напряжение сдвига на эндотелии сосудов, что может приводить к снижению тонуса сосудов [7].

Проведены экспериментальные исследования по изучению взаимосвязи ВК и артериального давления [8, 9]. Однако в этих работах имеются противоречивые данные об изменении параметров системной гемодинамики в ответ на изменение ВК у нормотензивных животных. На спонтанно гипертензивных крысах линии SHR подобные исследования не проводились. Вместе с тем крысы SHR являются наиболее адекватной моделью эссенциальной артериальной гипертензии.

Цель работы: исследование реакции параметров системной гемодинамики в ответ на снижение ВК у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR по сравнению с нормотензивным крысами Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на восьми аутбредных крыс стока Вистар возрастом 13–14 нед, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, и девяти спонтанно гипертензивных самцах крыс линии SHR возрастом 13–14 нед, полученных из вивария ИБХ РАН, г. Пущино. В виварии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга животные содержались

лись в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура – 20–24 °C, относительная влажность – 50 ± 20%, воздухообмен 12–15 объемов помещения в час, световой режим – 12 : 12 ч. Содержание животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU). Протокол исследований (№ 207012023) утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

Эксперименты проводили под изофлурановым наркозом. Для ингаляции изофлурана использовали аппарат для наркоза Ugo Basile 21050 (Ugo Basile, Италия). Снижение ВК производили с помощью изоволемической гемодилюции, которую осуществляли путем эквиобъемной замены 10% объема циркулирующей крови на плазму, полученную от крысы-донора. Объем циркулирующей крови определяли для каждой крысы из расчета 7,5% от массы тела животного [10]. Процедуру изоволемической гемодилюции проводили у крыс-реципиентов путем эксфузии крови из яремной вены и одновременной трансфузии плазмы от крысы-донора в бедренную вену с помощью инфузационного шприцевого насоса SN-50C6 со скоростью 0,17 мл/мин. Забор крови у крыс-доноров производили через катетер из общей сонной артерии, в качестве антикоагуланта использовали гепарин. Кровь центрифугировали с ускорением 1 600 g в течение 15 мин для получения плазмы.

Среднее артериальное давление (СрАД) регистрировали в общей сонной артерии животного. Ударный объем (УО) сердца определяли с помощью метода тетраполярной реографии. УО крови рассчитывали по формуле:

$$\text{УО} = \rho \times (L/Z_0)^2 \cdot A_{\text{диф}} \times T_{\text{изн}},$$

где ρ – удельное сопротивление крови; L – расстояние между крайними измерительными электродами; Z_0 – полный импеданс (сопротивление); $A_{\text{диф}}$ – амплитуда первой производной реограммы; $T_{\text{изн}}$ – длительность периода изgnания. По данным УО и частоты сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали значения минутного объема кровообращения (МОК) на 100 г массы животного и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Регистрацию параметров системной гемодинамики проводили с использованием высокоскоростной системы сбора и анализа данных MP150 (Biopac Systems Inc., США) с блоком для регистрации СрАД DA100C с датчиком TSD104A и блоком EPI100C для регистрации импеданса с программным обеспечением AcqKnowledge

4.2 for MP150. ВК оценивали на ротационном вискозиметре Brookfield DV-II+Pro (Brookfield Engineering Labs Inc., США) на скорости сдвига 450 с^{-1} при температуре 36 °C.

Регистрация параметров системной гемодинамики и ВК проводилась до изоволемической гемодилюции и через 30 мин после.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M – среднее значение, SEM – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна –

Уитни. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные значения ВК у крыс стока Вистар составляли $3,64 \pm 0,07$ мПа·с (рис.1, a). После изоволемической гемодилюции ВК у крыс стока Вистар статистически значимо снижалась на 16% по сравнению с исходными значениями. Показатели ЧСС, УО, МОК и ОПСС у крыс стока Вистар после изоволемической гемодилюции не отличались от исходных значений (рис.1, c–f). Выявлено небольшое снижение СрАД после изоволемической гемодилюции у крыс стока Вистар (на $7 \pm 2\%$) (рис. 1, b).

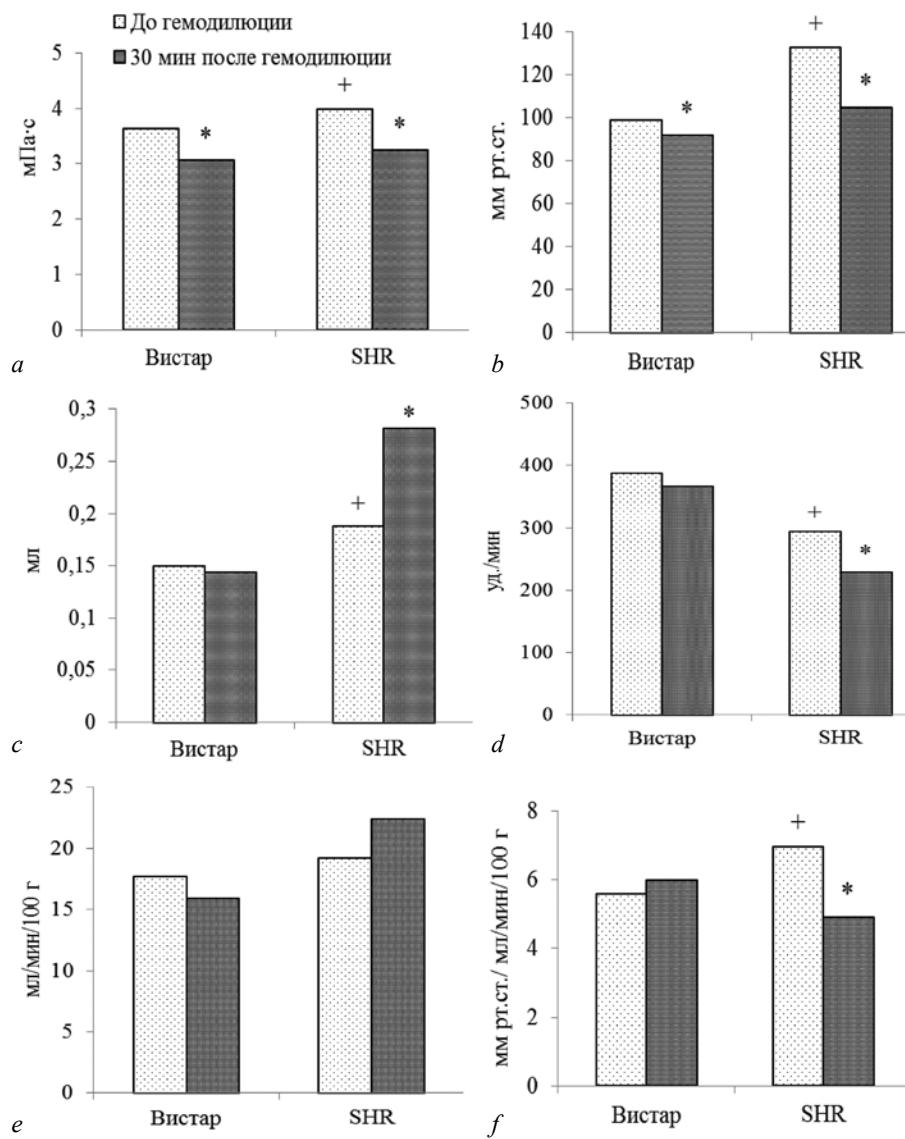


Рис.1 Изменение вязкости крови (a), среднего артериального давления (b), ударного объема (c), частоты сердечных сокращений (d), минутного объема крови (e) и общего периферического сопротивления сосудов (f) у нормотензивных крыс стока Вистар и крыс линии SHR после изоволемической гемодилюции: + статистически значимое различие ($p < 0,05$) по сравнению со значениями у крыс стока Вистар; * статистически значимое различие ($p < 0,05$) по сравнению со значениями до гемодилюции

Исходные значения ВК, СрАД, УО и ОПСС у крыс линии SHR были статистически значимо выше, а ЧСС – ниже, чем у крыс стока Вистар (см. рис.1, a–d, f). Изоволемическая гемодиллюция у крыс линии SHR приводила к снижению ВК на 19% по сравнению с исходными значениями. У крыс линии SHR изоволемическая гемодиллюция приводила к статистически значимому снижению ЧСС (на 22%) и ОПСС (на 29%), а УО увеличивался (на 50%). После изоволемической гемодиллюции у крыс линии SHR наблюдалось статистически значимое снижение СрАД на $21 \pm 2\%$. При этом у крыс линии SHR гипотензивная реакция артериального давления в ответ на снижение ВК была в 3 раза больше, чем у крыс стока Вистар.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для коррекции синдрома повышенной ВК и расстройств микроциркуляции при АГ теоретически обоснованным подходом представляется использование фармакологических средств, снижающих ВК. Однако неоднозначное влияние ВК на ОПСС требует дальнейшего исследования этого феномена.

Данные об изменениях гемодинамических параметров после снижения гематокрита и, следовательно, ВК, получены на нормотензивных животных. В экспериментах P. Bonnin и соавт. продемонстрировано, что у крыс стока Вистар при изменении гематокрита в интервале 35–46% артериальное давление, МОК и кровоток в почечной артерии остаются стабильными [8]. Снижение гематокрита у бодрствующих сирийских хомячков на 8,4% вызывало увеличение артериального давления и МОК, при этом сосудистое сопротивление сохраняло стабильность [9]. В нашем исследовании снижение ВК у нормотензивных животных не приводило к значимым изменениям параметров центральной гемодинамики. Незначительное снижение артериального давления после изоволемической гемодиллюции у крыс стока Вистар было, вероятно, связано с условиями эксперимента, в частности, действием изофлуранового наркоза [11]. Отсутствие изменений параметров центральной гемодинамики после снижения ВК у крыс стока Вистар связано с участием в регуляции тонуса сосудов эндотелийзависимой механотрансдукции.

У крыс линии SHR в отличие от нормотензивных животных изоволемическая гемодиллюция приводила к значимым изменениям параметров центральной гемодинамики. Снижение ВК у крыс линии SHR приводило к снижению ОПСС, что свидетельствует о нарушении регуляции тонуса сосудов в ответ на изменение напряжения сдвига. Уменьшение ОПСС и ЧСС при снижении ВК у крыс линии SHR после изоволемической гемодиллюции могло приводить к

увеличению УО. Снижение СрАД у крыс линии SHR после гемодиллюции было более выраженным, чем у крыс стока Вистар, и, вероятно, связано помимо влияния наркоза с уменьшением ОПСС вследствие снижения ВК. В ранее проведенном исследовании было показано, что у нормотензивных животных до и после гемодиллюции отсутствуют корреляционные связи между ВК и артериальным давлением. Тогда как у крыс линии SHR имеется положительная корреляционная связь средней силы между ВК и артериальным давлением, которая сохраняется и после изоволемической гемодиллюции [12].

Участие эндотелиальных клеток в регуляции тонуса сосудов при изменении напряжения сдвига доказано в ряде исследований. Так, ингибирование eNOS и продукции NO у нормотензивных животных приводило к прямой зависимости изменения ВК и периферического сопротивления [8, 13]. Нарушение взаимосвязи скорости потока крови и диаметра хвостовой артерии было продемонстрировано у нормотензивных крыс стока Вистар с эндотелием, поврежденным мембранным детергентом CHAPS, а также у крыс линии SHR [14]. Эндотелиальные клетки, благодаря способности реагировать на увеличение напряжения сдвига повышенной продукцией NO, играют ключевую роль в регуляции тонуса сосудов. При АГ повышенное артериальное давление оказывает негативное действие на сосудистый эндотелий [15], что приводит к снижению его вазодилатирующей активности в ответ на гуморальные стимулы [15–17] с развитием эндотелиальной дисфункции [18, 19]. Кроме того, у больных АГ формируется синдром повышенной ВК [3–5], а повышенная вязкость отрицательно влияет на функцию эндотелия [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у нормотензивных животных снижение ВК в результате изоволемической гемодиллюции не вызывает существенных изменений параметров центральной гемодинамики. Напротив, у спонтанно гипертензивных животных ОПСС и артериальное давление пассивно следуют за снижением ВК, что свидетельствует о нарушении регуляции тонуса сосудов в ответ на изменение сдвигового напряжения. Полученные результаты обосновывают применение препаратов, снижающих ВК, в качестве перспективного направления фармакотерапии АГ и ее осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cífková R., Dominiczak A.F. et al. Hypertension. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:18014. DOI:10.1038/nrdp.2018.14.

2. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A. et al. *J. Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.00000000000003480.
3. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics. *Semin. Thromb. Hemost.* 2024;50(6):902–915. DOI: 10.1055/s-0043-1777802
4. Sloop G., Holsworth R.E., Weidman J.J., St. Cyr J.A. The role of chronic hyperviscosity in vascular disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2015;9(1):19–25. DOI: 10.1177/1753944714553226.
5. Valeanu L., Ginghina C., Bubenek-Turconi S. Blood rheology alterations in patients with cardiovascular diseases. *Rom. J. Anaesth. Intensive Care.* 2022;28(2):41–46. DOI: 10.2478/rjaic-2021-0007.
6. Forconi S., Gori T. The evolution of the meaning of blood hyperviscosity in cardiovascular physiopathology: should we reinterpret Poiseuille? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009;42(1):1–6. DOI: 10.3233/CH-2009-1186.
7. Gori T., Wild P.S., Schnabel R., Schulz A., Pfeiffer N., Bleitner M. et al. The distribution of whole blood viscosity, its determinants and relationship with arterial blood pressure in the community: cross-sectional analysis from the Gutenberg Health Study. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2015;9(6):354–365. DOI: 10.1177/1753944715589887.
8. Bonnin P., Vilar J., Levy B.I. Effect of normovolemic hematocrit changes on blood pressure and flow. *Life Sci.* 2016;157:62–66. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.01.050.
9. Salazar Vázquez B.Y., Martini J., Tsai A.G., Johnson P.C., Cabrales P., Intaglietta M. The variability of blood pressure due to small changes of hematocrit. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010;299(3):H863–H867. DOI: 10.1152/ajpheart.00496.2010.
10. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Киев: Вища школа; 1974:304.
11. Sixtus R.P., Gray C., Berry M.J., Dyson R.M. Nitrous oxide improves cardiovascular, respiratory, and thermal stability during prolonged isoflurane anesthesia in juvenile guinea pigs. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2021;9(1):e00713. DOI: 10.1002/prp2.713.
12. Sidekmenova A.V., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Dunaeva O.I., Ulyakhina O.A., Plotnikov M.B. Influence of a decrease in blood viscosity on arterial pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176:419–422. DOI: 10.1007/s10517-024-06038-7.
13. Martini J., Carpentier B., Negrete A.C., Frangos J.A., Intaglietta M. Paradoxical hypotension following increased hematocrit and blood viscosity. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005;289(5):2136–2143. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2005.
14. Bessa K.L., Belletati J.F., Santos L., Rossoni L.V., Ortiz J.P. Drag reduction by polyethylene glycol in the tail arterial bed of normotensive and hypertensive rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011;44(8):767–777. DOI: 10.1590/s0100-879x2011007500071.
15. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch.* 2010;459(6):995–1004. DOI: 10.1007/s00424-010-0786-4.
16. Weil B.R., Stauffer B.L., Greiner J.J., DeSouza C.A. Pre-hypertension is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in sedentary adults. *Am. J. Hypertens.* 2011;24:976–981. DOI: 10.1038/ajh.2011.88.
17. Maio R., Suraci E., Caroleo B., Politi C., Gigliotti S., Sciacqua A. et al. New-onset diabetes, endothelial dysfunction, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: an illness-event model analysis. *Biomedicines.* 2021;9(7):721. DOI: 10.3390/biomedicines9070721.
18. Gallo G., Volpe M., Savoia C. Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications. *Front. Med. (Lausanne).* 2022;20(8):798958. DOI: 10.3389/fmed.2021.798958.
19. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956:511–540. DOI: 10.1007/9584_2016_90.
20. Sandhagen B., Lind L. Whole blood viscosity and erythrocyte deformability are related to endothelium-dependent vasodilation and coronary risk in the elderly. The prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors (PIVUS) study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012;50(4):301–311. DOI: 10.3233/CH-2011-1505.

Вклад авторов

Сидехменова А.В., Анищенко А.М., Плотников М.Б. и Алиев О.И. предложили концепцию исследования и разработали его протокол. Сидехменова А.В., Анищенко А.М., Уляхина О.А. и Полещук О.И. выполнили экспериментальную работу и участвовали в обсуждении результатов. Сидехменова А.В., Анищенко А.М., Плотников М.Б., Алиев О.И., Уляхина О.А., Полещук О.И. анализировали и интерпретировали данные, участвовали в написании и редактировании рукописи.

Информация об авторах

Сидехменова Анастасия Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3171-667X>, sidekmenova@yandex.ru

Анищенко Анна Марковна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ; профессор кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8377-4129>, nuska-80@mail.ru

Алиев Олег Ибрагимович – д-р мед. наук, зав. лабораторией фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0001-9788-1235>, oal67@yandex.ru

Уляхина Ольга Андреевна – лаборант-исследователь, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, <https://orcid.org/0009-0008-2944-0735>, uoa19@mail.ru

Полещук Ольга Ивановна – мл. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0001-8697-2553>, olgadunaeva24@mail.ru

Плотников Марк Борисович – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отдел фармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0002-0548-6586>, mbp2001@mail.ru

(✉) Сидехменова Анастасия Витальевна, sidehmenova@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.10.2024;
одобрена после рецензирования 22.11.2024;
принята к публикации 28.11.2024

УДК 616.895.8-02:616.89-008.45/.48:575.174.015.3

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-98-105>

Полиморфный вариант *NQO1 rs1800566* и антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения у пациентов с шизофренией

**Тигунцев В.В., Меднова И.А., Пожидаев И.В., Михалицкая Е.В., Петкун Д.А.,
Вялова Н.М., Падерина Д.З., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.**

*Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный
исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4*

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести ассоциативный анализ между антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями и полиморфным вариантом гена НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы-1 (*NQO1*) rs1800566

Материалы и методы. В исследование включены 603 пациента с шизофренией, у которых было проведено комплексное клиническое, антропометрическое и лабораторное обследование. Метаболический синдром (МС) устанавливался на основании критерии Международной федерации диабета (IDF), 2005. Проведено генотипирование полиморфного варианта *NQO1 rs1800566* в исследуемой выборке пациентов. Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием программного обеспечения Statistica for Windows V.12.0 (StatSoft, Россия).

Результаты. Среди пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, аллель *T* обладал эффектом, предрасполагающим к развитию МС (отношение шансов (ОШ) 1,63; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,01–2,62), в то время как аллель *C* статистически значимо чаще встречался среди пациентов без метаболического синдрома (ОШ 0,61; 95%-й ДИ: 0,38–0,99). У носителей генотипа *TT* уровня триглицеридов в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у носителей генотипов *CC* или *CT* ($p = 0,049$).

Заключение. В результаты проведенного исследования впервые были обнаружены ассоциации полиморфного варианта *NQO1 rs1800566* с МС и гипертриглицеридемией у больных шизофренией, принимающих фармакотерапию антипсихотиками второго поколения. Результаты данного исследования подтверждают вклад генетической компоненты в развитие метаболических нарушений у больных шизофренией и открывают перспективы для дальнейшего поиска генетических маркеров с целью превенции и коррекции этого нежелательного явления.

Ключевые слова: молекулярная генетика, *NQO1*, однокарбонатный полиморфизм, метаболические нарушения, шизофрения, антипсихотики, нежелательные эффекты терапии

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-75-10088 «Роль антиоксидантных ферментов и синтез оксида азота в механизмах формирования метаболического синдрома при шизофрении», <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>

Соответствие принципам этики. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 165 от 18.09.2023).

✉ Тигунцев Владимир Владимирович, cristall2009@live.ru

Для цитирования: Тигунцев В.В., Меднова И.А., Пожидаев И.В., Михалицкая Е.В., Петкун Д.А., Вялова Н.М., Падерина Д.З., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Полиморфный вариант NQO1 rs1800566 и антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения у пациентов с шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):98–105. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-98-105>.

Polymorphic variant of *NQO1* rs1800566 and antipsychotic-induced metabolic disorders in patients with schizophrenia

Tiguntsev V.V.^{1*}, Mednova I.A.¹, Pozhidaev I.V.¹, Mikhalkskaya E.V.¹, Petkun D.A.¹, Vyalova N.M.¹, Paderina D.Z.¹, Kornetova E.G.¹, Ivanova S.A.¹

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences
4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To conduct an associative analysis between antipsychotic-induced metabolic disorders and the polymorphic variant *NQO1* rs1800566.

Materials and methods. The study included 603 patients with schizophrenia, who underwent a comprehensive clinical, anthropometric and laboratory examination. Metabolic syndrome (MetS) was established based on the 2005 International Diabetes Federation criteria. Genotyping of the polymorphic variant *NQO1* rs1800566 was performed in the studied sample of patients. Statistical processing of the results was performed using Statistica 12.0 software package (StatSoft, Russia).

Results. Among patients receiving basic therapy with atypical antipsychotics, the T allele had an effect predisposing to the development of MetS (odds ratio: 1.63, 95% confidence interval: 1.01–2.62), while the C allele was statistically significantly more common among patients without metabolic syndrome (odds ratio: 0.61, 95% confidence interval: 0.38–0.99). In carriers of the *TT* genotype, serum triglyceride levels are statistically significantly higher than in carriers of the *CC* or *CT* genotypes ($p = 0.049$).

Conclusion. The results of the study for the first time revealed associations of the polymorphic variant *NQO1* rs1800566 with MetS and hypertriglyceridemia in patients with schizophrenia receiving pharmacotherapy with second-generation antipsychotics. The results of this study confirm the contribution of the genetic component to the development of metabolic disorders in patients with schizophrenia and open up prospects for further search for genetic markers for the prevention and correction of this undesirable phenomenon.

Keywords: molecular genetics, *NQO1*, single nucleotide polymorphism, metabolic disorders, schizophrenia, antipsychotics, adverse effects of therapy

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 23-75-10088 “The Role of Antioxidant Enzymes and Nitric Oxide Synthases in the Formation Mechanisms of the Metabolic Syndrome in Schizophrenia”, <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>.

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the study signed a voluntary informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC (Minutes No. 165 dated September 18, 2023).

For citation: Tiguntsev V.V., Mednova I.A., Pozhidaev I.V., Mikhalkskaya E.V., Petkun D.A., Vyalova N.M., Paderina D.Z., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Polymorphic variant of *NQO1* rs1800566 and antipsychotic-induced metabolic disorders in patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):98–105. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-98-105>.

ВВЕДЕНИЕ

Неоднозначность применения длительной антипсихотической фармакотерапии заключается в двойственном влиянии ее на организм больных с психическими расстройствами. С одной стороны, указанные препараты успешно редуцируют психопатологическую симптоматику шизофрении, что доказано многочисленными исследованиями [1, 2]. С другой – антипсихотики, особенно при длительном применении, вызывают серьезные соматические, неврологические и прочие осложнения [2–4].

Как конвенциональные, так и атипичные антипсихотики способны приводить к увеличению массы тела, хотя патогенез данного нежелательного явления у них несколько отличается. Конвенциональные антипсихотики чаще приводят к гиперпролактинемии посредством блокады D2-рецепторов дофамина в тубероинфундабуллярном тракте [5], в то время как атипичные антипсихотики вызывают дислипидемию, повышают резистентность к инсулину [6] и тем самым способствуют развитию ожирения либо метаболического синдрома (МС). Повышение массы тела значительно снижает качество жизни пациентов, часто приводит к снижению их комплаенса и даже к полному отказу от лечения [5].

Окислительный стресс характеризуется повышенным синтезом свободных радикалов, в частности активных форм кислорода: синглетного кислорода, супeroxидного радикала, перекиси водорода и т.д., а также нарушением прооксидантной и антиоксидантной систем. В норме свободнорадикальное окисление играет важную роль в бактерицидном действии нейтрофилов, регуляции артериального давления, полимеризации белков, перекисном окислении липидов. При патологии окислительный стресс приводит к образованию атеросклеротических бляшек, развитию ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, канцерогенезу, предрасположенности к тромбозу [7].

Одним из аспектов патогенеза шизофрении считается развитие окислительного стресса [8], который ведет к нарушению нейропластичности и усилинию нейродегенерации и выявляется независимо от того, принимали пациенты антипсихотические препараты [9] или нет [10]. Есть данные, что окислительный стресс является вероятным механизмом развития поздней дискинезии – одного из наиболее тяжелых нежелательных явлений конвенциональных и некоторых атипичных антипсихотиков [11, 12].

Также показано, что процессы перекисного окисления липидов бурно протекают на фоне ожирения [13], которое само по себе может стать причиной окислительного стресса. Прогрессирующий рост

жировой ткани влечет повышенную выработку активных форм кислорода и провоспалительных медиаторов, нарушение баланса прооксидантной и антиоксидантной систем и, как следствие, развитие окислительного стресса [14, 15], что формирует порочный круг [7].

Ген *NQO1* кодирует флавоэнзим НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазу-1 (NAD(P)H quinone oxidoreductase-1). Этот фермент катализирует восстановление хинонов до менее токсичных гидрохинонов, а также участвует в детоксикации супероксидных радикалов до перекиси водорода. Экспрессия *NQO1* повышается в условиях окислительного стресса [16]. Также есть данные, что *NQO1* обнаружен в головном мозге, где участвует в дофаминергической нейропередаче [17] и нейропротекции [18].

Генетические факторы играют доказанную роль в развитии шизофрении, формировании ее клинической картины и выраженности лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотической терапии [19, 20]. Полиморфный вариант rs1800566 *NQO1* является функциональным: приводит к замене пролина на серин и существенному снижению активности фермента [21]. В связи с этим мы выдвинули гипотезу, что полиморфные варианты гена *NQO1* могут принимать участие в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии.

Таким образом, цель исследования состояла в анализе ассоциаций между антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями и полиморфным вариантом *NQO1* rs1800566.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Обследованы 603 больных шизофренией (302 мужчины и 301 женщина) славянской национальности. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное лечение, подписали добровольное информированное согласие и получали терапию антипсихотическими препаратами в рекомендованных производителем средних терапевтических дозах.

Критерии включения: 1) возраст 18–55 лет; 2) давность катамнеза не менее 1 года; 3) принадлежность к славянской национальности; 4) верифицированный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10; 5) согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) наличие органических, неврологических, тяжелых соматических заболеваний, приводящих к органной недостаточности; 2) наличие сопутствующих аддиктивных или других

психических расстройств; 3) отказ от участия в исследовании.

На всех обследуемых заполняли «Базисную карту социально-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией» [22], ранее нами апробированную в ходе клинических исследований.

Оценка психического статуса. Тяжесть психического состояния верифицировали по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [23] в адаптированной русской версии (SCI-PANSS) [24].

Антропометрическое исследование. Всем испытуемым проводили антропометрическое обследование: измеряли рост, массу тела, окружность талии, высчитывали индекс массы тела (ИМТ). Окружность талии измеряли посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости.

Лабораторные показатели. Кровь для биохимических исследований брали натощак, в период с 8.00 до 9.00. В образцах сыворотки крови по стандартным биохимическим методикам измеряли уровень глюкозы, триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Метаболический синдром. МС был определен в соответствии с критериями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) (2005) [25]:

- абдоминальное ожирение: окружность талии ≥ 94 см у мужчин или ≥ 80 см у женщин;
- дислипидемия: повышенный уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- дислипидемия: ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин или $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Молекулярно-генетический анализ. Генотипирование полиморфного варианта rs1800566 гена *NQO1* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием наборов SNP Genotyping Assay (ThermoFisher Scientific, США) на приборе StepOnePlus (Applied Biosystems, США).

По результатам генотипирования пациентов разделили на три группы согласно выявленным генотипам для дальнейшего сравнения количественных показателей.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica for Windows V.12.0 (StatSoft, Россия). Проверку на согласие распределения с нормальным законом проводили по критерию Шапиро – Уилка. Полученные данные не подчинялись закону нормального распре-

деления, поэтому они представлены как медиана с межквартильным размахом $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные данные представлены частотными показателями в абсолютных и относительных единицах $n (%)$. При сравнении качественных данных использовались χ^2 Пирсона, в том числе с учетом поправки Йетса, и точный критерий Фишера (в случае если в одной или больше из исследуемых групп было меньше пяти человек). Сравнение количественных данных проводили по критерию Краскела – Уоллиса (H). В качестве количественной меры степени ассоциации генетического маркера с МС была использована величина отношения шансов (ОШ) с расчетом 95%-го доверительного интервала (ДИ). Пороговый уровень статистической значимости $p = 0,05$.

Настоящая статья не содержит исследований с использованием животных в качестве объектов. Все процедуры, выполненные в настоящем исследовании, соответствуют этическим стандартам институционального и (или) национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социально-демографические и клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Социально-демографические и клинические характеристики обследованных пациентов	
Показатель	Значение
Объем выборки, n	603
Пол, $n (%)$	Мужчины: 302 (50,1%) Женщины: 301 (49,9%)
Возраст, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	39 [31; 49]
Возраст манифестиации, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	24 [20; 30]
Длительность заболевания, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	13 [7; 21]
PANSS, баллы, $Me [Q_1; Q_3]$	Общий балл: 102 [92; 102] Позитивные симптомы: 23 [19; 27] Негативные симптомы: 25 [22; 29] Общепсихологические симптомы: 52 [46; 58]
Длительность базовой терапии, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	8 [3; 17]
Хлорпромазиновый эквивалент, мг, $Me [Q_1; Q_3]$	434,8 [225; 758,7]
Фармакологический профиль антипсихотиков, $n (%)$	Конвенциональные: 370 (61,4) Атипичные: 234 (39,3)
Метаболический синдром, $n (%)$	Есть: 156 (25,9%) Нет: 447 (74,1%)

На первом этапе исследования был проведен ассоциативный анализ между частотой встречаемости генотипов и аллелей выбранного однонуклеотидного полиморфного варианта *NQO1 rs1800566* и МС. В общей выборке пациентов статистически значимых ассоциаций не обнаружено. На втором этапе пациенты были разделены на группы в зависимости от фармакологического профиля базового антипсихотика. На фоне применения конвенциональных антипсихотиков не выявлено взаимосвязей между выбранным полиморфным вариантом и МС. Среди пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, аллель *T* обладал эффектом, предраспо-

лагающим к развитию МС, в то время как аллель *C* статистически значимо чаще встречался среди пациентов без МС (табл. 2).

Среди пациентов, получавших атипичные антипсихотики в качестве базисной антипсихотической терапии, было проведено сравнение антропометрических и лабораторных показателей в подгруппах пациентов с различными генотипами исследуемого полиморфного варианта *NQO1 rs1800566*. Было показано, что у носителей генотипа *TT* уровни триглицеридов в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у носителей остальных генотипов (табл. 3).

Таблица 2

Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта <i>NQO1 rs1800566</i> в группе пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, <i>n</i> (%)									
		Без МС	С МС	Отношение шансов		χ^2/F	<i>p</i>		
Полиморфизм				Значение	95%-й ДИ				
Общая выборка									
<i>rs1800566</i> аллели	генотипы	<i>CC</i>	309 (65,7)	92 (57,1)	0,69	0,48–1,00	4,71	0,09	
		<i>CT</i>	140 (29,8)	63 (39,1)	1,51	1,04–2,20			
		<i>TT</i>	21 (4,5)	6 (3,7)	0,96	0,38–2,45			
		<i>C</i>	0,806	0,767	0,79	0,58–1,07	2,29	0,13	
		<i>T</i>	0,194	0,233	1,26	0,93–1,72			
Пациенты, принимающие конвенциональные антипсихотики в качестве базовой терапии									
<i>rs1800566</i> аллели	генотипы	<i>CC</i>	182 (65,2)	52 (59,1)	0,77	0,47–1,26	2,91	0,23	
		<i>CT</i>	84 (30,1)	34 (38,6)	1,42	0,86–2,34			
		<i>TT</i>	13 (4,7)	2 (2,3)	0,54	0,12–2,46			
		<i>C</i>	0,803	0,784	0,89	0,59–1,35	0,29	0,59	
		<i>T</i>	0,197	0,216	1,21	0,74–1,69			
Пациенты, принимающие атипичные антипсихотики в качестве базовой терапии									
<i>rs1800566</i> аллели	генотипы	<i>CC</i>	111 (68,1)	37 (53,6)	0,54	0,30–0,96	4,34	0,11	
		<i>CT</i>	46 (28,2)	28 (40,6)	1,83	1,00–3,32			
		<i>TT</i>	6 (3,7)	4 (5,8)	2,00	0,53–7,48			
		<i>C</i>	0,822	0,739	0,61	0,38–0,99	4,13	0,04*	
		<i>T</i>	0,178	0,261	1,63	1,01–2,62			

* статистически значимые различия (здесь и в табл. 3).

Таблица 3

Сравнение антропометрических и биохимических показателей в группе пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, с различными генотипами полиморфного варианта <i>NQO1 rs1800566</i> , <i>Me [Q₁; Q₃]</i>						
Показатель	Генотип			<i>H</i>	<i>p</i>	
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>			
Объем талии, см	87 [78; 98]	87 [78; 100]	91 [83; 96]	0,61	0,73	
ИМТ, кг/см ²	26,2 [22,5; 31,1]	23,2 [20,5; 26,3]	27,6 [22,5; 31,5]	0,31	0,86	
Глюкоза, ммоль/л	4,91 [4,5; 5,48]	5,1 [4,5; 5,42]	5,2 [5; 5,8]	1,78	0,41	
Триглицериды, ммоль/л	1,32 [1; 1,92]	1,3 [0,9; 1,84]	1,94 [1,6; 2,3]	5,65	0,049*	
ЛПВП, ммоль/л	1,01 [0,82; 1,25]	1 [0,82; 1,3]	1,09 [0,6; 1,45]	0,003	0,999	

ОБСУЖДЕНИЕ

Наряду с выбором наиболее эффективной фармакотерапевтической тактики при лечении шизофрении, не менее актуальной для биологической психиатрии уже долгое время остается проблема генетической предрасположенности к развитию тех или иных нежелательных метаболических явлений при применении антипсихотических препаратов.

Предполагается, что *NQO1*, выступая как антиоксидантный фермент, препятствует перепроизводству активных форм кислорода, приводящему к сосудистой дисфункции, способствующей активации факторов транскрипции адипоцитов и нарушению регуляции и синтеза жирных кислот и липидов [26]. Полученные в ходе исследования результаты могут означать, что носители мутантного аллеля обладают пониженной активностью *NQO1* и, следовательно, смещение баланса происходит в сторону прооксидантной системы. Вместе с повышенным риском кардиометаболических нарушений при приеме некоторых атипичных антипсихотиков и развитием окислительного стресса при повышенном формировании жировой ткани этот факт мог бы объяснить полученные различия.

В литературе не обнаружено информации об исследованиях ассоциации полиморфных вариантов гена *NQO1* с антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями. Подавляющее большинство публикаций об исключении полиморфном варианте посвящено его ассоциации с онкологическими заболеваниями [26–28], так как окислительный стресс играет важную роль в процессах канцерогенеза. Поэтому настояще исследование мы считаем пилотным. Представлены единичные данные о наличии либо отсутствии ассоциации указанного полиморфного варианта, а также иных полиморфных вариантов гена *NQO1* с развитием метаболических нарушений, ожирения либо МС.

В мексиканской популяции пациентов, страдающих МС, выявлена взаимосвязь аллеля Т с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем ЛПВП [30]. Повышенные уровни триглицеридов были ассоциированы с носительством гомозиготного аллеля *T* [31]. У мышей, гомозиготных по нокауту гена *NQO1*, продемонстрировано повышение уровня ТГ [32]. В то время как введение мышам бета-лапахона – естественного субстрата *NQO1*, приводящего к активации фермента, сопровождалось снижением концентрации ТГ, холестерина, свободных жирных кислот, лептина, глюкозы, инсулина и массы тела мышей с экспериментальной моделью ожирения и сахарного диабета [33].

В ряде исследований с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2 не выявили ассоциаций между этим заболеванием и полиморфным вариантом *NQO1 rs1800566* [34, 35]. По мнению авторов, отсутствие ассоциаций может быть обусловлено влиянием сопутствующей терапии фибратами и статинами [34]. Это дополнительно подчеркивает важность оценки влияния антипсихотической терапии в проведенном нами исследовании.

Среди ограничений данного исследования стоит указать тот факт, что выборка набиралась из больных с хроническим течением шизофрении. Пациенты получали длительную антипсихотическую терапию, тем не менее нельзя подтвердить, что все пациенты обладали высоким комплаенсом в долгосрочной перспективе. И все же результаты были получены на достаточном объеме выборки и посредством корректной статистической обработки, а потому отражают объективные клинические данные. В дальнейшем они могут стать основой для более детального изучения того, какой вклад вносит окислительный стресс в развитие индуцированного антипсихотиками ожирения у больных шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые обнаружены ассоциации полиморфного варианта *NQO1 rs1800566* с МС и гипертриглицеридемией у больных шизофренией, принимающих фармакотерапию антипсихотиками второго поколения. Полученные данные подтверждают вклад генетической компоненты в развитие метаболических нарушений у больных шизофренией и открывают перспективы для дальнейшего поиска генетических маркеров с целью превенции и коррекции этого нежелательного явления терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ceraso A., Lin J.J., Schneider-Thoma J., Sifaris S., Tardy M., Komossa K. et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;8(8):CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
- Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J. Psychiatry.* 2024;181(10):865–878. DOI: 10.1176/appi.ajp.20240738.
- Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков. *Современная терапия психических расстройств.* 2024;2:32–39. DOI: 10.21265/PSYRH.2024.31.31.004.
- Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Лечение антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

- у пациентов с шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(2):62–70.
5. Евсегнеев Р.А. Гиперпролактинемия, вызванная антипсихотиками. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(2):297–307. DOI: 10.34883/PI.2020.11.2.007.
 6. Куртмамбетова С.Э., Андрух Я.В., Куртмамбетов Р.Э., Примышева Е.Н., Репинская И.Н. Влияние атипичных антипсихотиков на развитие сахарного диабета 2-го типа. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(4):9–14. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00414.
 7. Абдулзода С.М., Усманова Г.М., Гулбекова З.А. Маркеры окислительного стресса и антиоксидантной защиты при ожирении. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2023;3:5–13.
 8. Reddy R., Yao J.K. Free radical pathology in schizophrenia: A review. *PLEFA*. 1996;55(1–2):33–43. DOI: 10.1016/s0952-3278(96)90143-x.
 9. Li X.F., Zheng Y.L., Xiu M.H., da Chen C., Kosten T.R., Zhang X.Y. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35(4):1064–1067. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.001.
 10. Zhang X.Y., Tan Y.L., Cao L.Y., Wu G.Y., Xu Q., Shen Y. et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr. Res.* 2006;81(2–3):291–300. DOI: 10.1016/j.schres.2005.10.011.
 11. Caroff S.N., Campbell E.C. Drug-induced extrapyramidal syndromes: implications for contemporary practice. *Psychiatr Clin. North. Am.* 2016;39(3):391–411. DOI: 10.1016/j.psc.2016.04.003.
 12. Жиляева Т.В., Швачкина Д.С., Пятойкина А.С., Жукова Е.С., Костина О.В., Щербатюк Т.Г. и др. Пилотное исследование связи окислительно-восстановительного дисбаланса, маркеров метаболизма птеринов и ранних экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при шизофрении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):18–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-18-25.
 13. Cardoso G.A., Ribeiro M.D., Ferreira A.P., de Oliveira Y., Medeiros T.O., de Sousa B.R. et al. Oxidative stress does not influence weight loss induced by aerobic training in adults: randomized clinical trials. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2020;60(6):875882. DOI: 10.23736/s0022-4707.20.10528-0.
 14. Jakubiak G.K., Osadnik K., Lejawa M., Kasperekzyk S., Osadnik T., Pawlas N. Oxidative stress in association with metabolic health and obesity in young adults. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021;20:9987352. DOI: 10.1155/2021/9987352.
 15. Gonzalez A., Simon F., Achardi O., Vilos C., Cabrera D., Cabello-Verrugio C. The critical role of oxidative stress in sarcopenic obesity. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021;20:4493817. DOI: 10.1155/2021/4493817.
 16. Siegel D., Gustafson D.L., Dehn D.L., Han J.Y., Boonchoong P., Berliner L.J. et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1: role as a superoxide scavenger. *Molecular Pharmacology*. 2004;65(5):1238–1247. DOI: 10.1124/mol.65.5.123.
 17. Go J., Ryu Y.K., Park H.Y., Choi D.H., Choi Y.K., Hwang D.Y. et al. NQO1 regulates pharmacogenetic effects of D-amphetamine in striatal dopaminergic system in mice. *Neuropharmacology*. 2020;170:108039. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108039.
 18. Duffy S., So A., Murphy T.H. Activation of endogenous anti-oxidant defenses in neuronal cells prevents free radicals-mediated damage. *Journal of Neurochemistry*. 1998;71(1):69–77. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.71010069.x.
 19. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023;1(118):5–13. DOI: 10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13.
 20. Stauffer E.M., Bethlehem R.A.I., Dorfschmidt L., Won H., Warrier V., Bullmore E.T. The genetic relationships between brain structure and schizophrenia. *Nat. Commun.* 2023;14(1):7820. DOI: 10.1038/s41467-023-43567-7.
 21. Palming J., Sjöholm K., Jernås M., Lystig T.C., Gummesson A., Romeo S. et al. The expression of NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 is high in human adipose tissue, reduced by weight loss, and correlates with adiposity, insulin sensitivity, and markers of liver dysfunction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(6):2346–2352. DOI: 10.1210/jc.2006-2476.
 22. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н., Давыдов А.А., Дубровская В.В., Семке А.В. и др. Связь суициdalного поведения и безнадёжности с акатизией у больных шизофренией. *Суицидология*. 2018;3(32):63–70. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-63-70.
 23. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261–276.
 24. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001:238.
 25. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
 26. Han S.J., Kang E.S., Kim H.J., Kim S.H., Chum S.W., Ahn C.H.W. The C609T variant of NQO1 is associated with carotid artery plaques in patients with type 2 diabetes. *Mol. Genet. Metab.* 2009;97:85–90. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.01.012.
 27. Yang S., Zhao J., Li L. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 gene rs1800566 polymorphism increases the risk of cervical cancer in a Chinese Han sample: A STROBE-compliant case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(20):e19941. DOI: 10.1097/MD.00000000000019941.
 28. Abedinzadeh M., Moghimi M., Dastgheib S.A., Maleki H., Salehi E., Zare M. et al. Association of NAD (P) H Quinone Oxidoreductase 1 rs1800566 Polymorphism with Bladder and Prostate Cancers - a Systematic Review and Meta-Analysis. *Klin. Onkol.* 2020;33(2):92–100. DOI: 10.14735/amko202092.
 29. Cura Y., Pérez Ramírez C., Sánchez Martín A., Martínez Martínez F., Calleja Hernández M.Á., Ramírez Tortosa M.D.C. et al. Genetic polymorphisms on the effectiveness or safety of breast cancer treatment: Clinical relevance and future

- perspectives. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2021;788:108391. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108391.
30. Martínez-Hernández A., Córdova E.J., Rosillo-Salazar O., García-Ortíz H., Contreras-Cubas C., Islas-Andrade S. et al. Association of HMOX1 and NQO1 polymorphisms with metabolic syndrome components. *PLoS One*. 2015;10(5):e0123313. DOI: 10.1371/journal.pone.0123313.
31. Ramprasad T., Murugan P.S., Kalaiarasan E., Gomathi P., Rathinavel A., Selvam G.S. Genetic association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) variants and their association of CAD in patients with type-2 diabetes. *Mol. Cell Biochem.* 2012;361:143–50. DOI: 10.1007/s11010-011-1098-5.
32. Gaikwad A., Long D.J., Stringer J.L., Jaiswal A.K. *In vivo* role of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the regulation of intracellular redox state and accumulation of abdominal adipose tissue. *J. Biol. Chem.* 2001;276:22559–22564. DOI:
- 10.1074/jbc.M101053200.
33. Hwang J.H., Kim D.W., Jo E.J., Kim Y.K., Jo Y.S., Park J.H. et al. Pharmacological stimulation of NADH oxidation ameliorates obesity and related phenotypes in mice. *Diabetes*. 2009;58:965–974. DOI: 10.2337/db08-1183.
34. Jiménez-Osorio A.S., González-Reyes S., García-Niño W.R., Moreno-Macías H., Rodríguez-Arellano M.E., Vargas-Alarcón G. et al. Association of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, thioredoxin interacting protein, and heme oxygenase-1 gene polymorphisms with diabetes and obesity in Mexican patients. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016;2016:7367641. DOI: 10.1155/2016/7367641.
35. Wang G., Zhang L., Li Q. Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;341(2):310–313. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.195.

Вклад авторов

Тигунцев В.В. – написание текста рукописи, статистический анализ данных. Меднова И.А. – разработка концепции и дизайна, ведение базы данных, написание текста рукописи. Пожидаев И.В. – пробоподготовка, лабораторные исследования, статистический анализ данных. Михалицкая Е.В. – ведение базы данных, лабораторные исследования, редактирование текста рукописи. Петкун Д.А. – клинико-психопатологическое и психометрическое обследование выборки. Вялова Н.М., Падерина Д.З. – лабораторные исследования, редактирование текста рукописи. Корнетова Е.Г. – обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Иванова С.А. – разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Тигунцев Владимир Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, cristall2009@live.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Меднова Ирина Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, irinka145@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Пожидаев Иван Вячеславович – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, craig1408@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1238-7495>

Михалицкая Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, uzen63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

Петкун Дмитрий Александрович – мл. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, substantia_p@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1878-5084>

Вялова Наталья Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, Natarakitina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6464-6474>

Падерина Диана Закировна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, osmanovadiana@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5546-7316>

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, зав. отделением эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ivanovaniipz@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

(✉) Тигунцев Владимир Владимирович, cristall2009@live.ru

Поступила в редакцию 27.12.2024;
одобрена после рецензирования 13.01.2024;
принята к публикации 21.01.2025

УДК 616.127-005.8-06-004-037-073.43-8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-106-115>

Предикторы положительной пробы пятиступенчатого протокола стресс-эхокардиографии у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

Тимофеева Т.М.^{1,2}, Сафарова А.Ф.^{1,2}, Павлик Г.С.², Владельщикова Д.Н.¹,
Кобалава Ж.Д.¹

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

² Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова, филиал РУДН им. Патриса Лумумбы
Россия, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, 61

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить частоту и предикторы положительных шагов пятиступенчатой стресс-эхокардиографии (СЭ) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ).

Материалы и методы. В одноцентровое исследование включены 75 пациентов ($61,6 \pm 9,8$ лет, 84% – мужчины) с перенесенным ИМ. Медиана давности ИМ составила 1231,0 (381,5; 2698,5) сут. Всем пациентам была проведена СЭ с физической нагрузкой по пятишаговому протоколу. На шаге А выявляли нарушение локальной сократимости (НЛС), на шаге В – сумму В-линий, на шаге С – сократительный резерв (СР) левого желудочка (ЛЖ), на шаге D – коронарный резерв (КР) в левой передней нисходящей артерии, а также резерв частоты сердечных сокращений на шаге E.

Результаты. Частота положительных результатов составила 36,0% для шага А, 18,7% – для шага В, 80,0% – для шага С, 53,3% – для шага D и 50,7% – для шага E. В результате многофакторного анализа выявлены предикторы положительного шага А (диастолическое артериальное давление (АД) в покое, $p = 0,030$; индекс НЛС в покое, $p = 0,007$), шага В (прием β-блокаторов, $p = 0,035$; индексированная масса миокарда ЛЖ, $p = 0,005$), шага С (прирост систолического АД, $p = 0,011$; прирост конечно-диастолического объема ЛЖ, $p = 0,019$; прирост фракции ЛЖ, $p = 0,008$) и шага D (прием блокаторов рецепторов ангиотензина II, $p = 0,026$; прирост систолического АД, $p = 0,012$; прирост силы ЛЖ, $p = 0,038$).

Заключение. Выявление предикторов НЛС на нагрузке, субклинического легочного застоя, снижения СР и КР у пациентов с перенесенным ИМ может быть мишенью для терапевтического воздействия с целью отдаления развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: ABCDE-стресс-эхокардиография, инфаркт миокарда, сократительный резерв, коронарный резерв, хронотропный резерв

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике Медицинского института РУДН.

Для цитирования: Тимофеева Т.М., Сафарова А.Ф., Павлик Г.С., Владельщикова Д.Н., Кобалава Ж.Д. Предикторы положительной пробы пятиступенчатого протокола стресс-эхокардиографии у пациентов

с постинфарктным кардиосклерозом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2025;24(2):105–115. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-106-115>.

Predictors of positive steps in the five-step stress echocardiography protocol in patients with postinfarction cardiosclerosis

Timofeeva T.M.^{1,2}, Safarova A.F.^{1,2}, Pavlikov G.S.², Vladelshchikova D.N.¹, Kobalava Zh.D.¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

8 Miklukho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russian Federation

² V.V. Vinogradov University Clinical Hospital (branch) of the Peoples' Friendship University of Russia

61 Vavilova St., 117292, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the frequency and predictors of positive steps in five-step stress echocardiography (SE) in patients with previous myocardial infarction (MI).

Materials and methods. The single-center study included 75 patients (61.6 ± 9.8 years, 84% men) with previous MI. The median duration of MI was 1,231.0 (381.5; 2,698.5) days. All patients underwent exercise SE according to the five-step protocol. At step A wall motion abnormalities (WMA) were detected, at step B – the sum of B-lines, at step C – contractile reserve (CR) of the left ventricle (LV), at step D – coronary reserve (CorR) in the left anterior descending artery, and at step E – heart rate reserve.

Results. The frequency of positive steps was 36.0% for step A, 18.7% for step B, 80.0% for step C, 53.3% for step D, and 50.7% for step E. Following the multivariate analysis, predictors of a positive step A (resting diastolic blood pressure (BP), $p = 0.030$, resting WMA index, $p = 0.007$), step B (taking β -blockers, $p = 0.035$; left ventricular (LV) mass index, $p = 0.005$), step C (increase in systolic BP (SBP), $p = 0.011$; increase in LV end-diastolic volume, $p = 0.019$; increase in LV ejection fraction, $p = 0.008$), and step D (taking angiotensin II receptor blockers, $p = 0.026$; increase in SBP, $p = 0.012$; increase in LV force, $p = 0.038$) were revealed.

Conclusion. Identification of predictors of WMA during exercise, subclinical pulmonary congestion, and a decrease in CR and CorR in patients with previous MI may be a target for therapeutic intervention in order to delay the development of adverse cardiovascular events.

Keywords: ABCDE stress echocardiography, myocardial infarction, contractile reserve, coronary reserve, chronotropic reserve

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at RUDN University.

For citation: Timofeeva T.M., Safarova A.F., Pavlikov G.S., Vladelshchikova D.N., Kobalava Zh.D. Predictors of positive steps in the five-step stress echocardiography protocol in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2025;24(2):105–115. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-106-115>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего инфаркт миокарда (ИМ), являются актуальнойнейшей проблемой практического здравоохранения, социальное значение которой обусловлено высоким

уровнем смертности и инвалидизации. В связи с широким внедрением в медицинскую практику методов реперфузионной терапии регистрируется рост числа выживших пациентов после острого ИМ (ОИМ) и, соответственно, увеличение распространенности сердечной недостаточности (СН) и смертности [1,

2]. Активно изучается роль визуализирующих методик для стратификации риска развития отдаленных осложнений после ИМ. Важную дополнительную информацию может дать современный протокол стресс-эхокардиографии (СЭ), в ходе которого, кроме индуцированной ишемии миокарда, могут быть выявлен субклинический легочный застой, снижение сократительного (СР), коронарного (КР) и хронотропного резервов, что в настоящее время расценивается как сумма патофизиологических составляющих ишемического каскада и может иметь принципиальное значение в определении тактики ведения пациентов для улучшения их прогноза [3–6].

Функциональное тестирование сердца с помощью ABCDE-СЭ позволяет получить всестороннее представление о факторах риска пациента, используя чрезвычайно простой тест с низкой стоимостью, минимальным риском и нулевым радиационным излучением. Протокол с физической нагрузкой является наиболее физиологичным из всех вариантов стресс-тестирования. Основным практическим приложением ABCDE-СЭ считается идентификация функциональных механизмов заболевания и симптомов, стратификация долгосрочного риска с целью коррекции терапии или объективной оценки эффективности терапии.

В литературе имеются данные о влиянии на прогноз в отношении развития различных неблагоприятных сердечно-сосудистых нарушений каждого из компонентов ABCDE-СЭ [3–15].

Каждый шаг определяет конкретный фенотип, биомаркер риска и потенциальную селективную цель индивидуально подобранный терапии [10]. Аномальный шаг А указывает на необходимость противоишемической терапии β-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов или нитратами и, возможно, реваскуляризацию. Диуретическая терапия рекомендуется пациентам с застоем в легких, который идентифицируется качественно и количественно на шаге В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента рекомендуются пациентам с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) после ИМ, которая проявляется снижением СР на шаге С. Избирательно аномальный шаг D предполагает наличие ишемической микрососудистой болезни, и рекомендуются статины. Аномальный шаг Е подразумевает сниженный сердечный симпатический резерв, потенциально поддающийся лечению с помощью различных методов. Последние сокращают действие сверхактивной симпатической нервной системы, например посредством блокады β-адренергической или ренин-ангиотензин-альдостероновой систем или нейромодуляционной терапии, направленной на

восстановление автономного баланса посредством симпатомодуляторного вмешательства, такого как почечная денервация. Все эти показатели по отдельности и в сумме могут иметь важное значение для подбора или коррекции терапии с целью профилактики неблагоприятных событий [10, 15, 16].

Таким образом, не вызывает сомнения важная практическая и прогностическая значимость выявления возможных предикторов положительных шагов пятиступенчатого протокола, что потенциально может определить дополнительные возможные точки терапевтического воздействия на различные маркеры стресс-индуцированной ишемии.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты и предикторов положительных шагов пятиступенчатой СЭ у пациентов с перенесенным ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике Медицинского института РУДН.

В одноцентровое исследование включены 75 пациентов с перенесенным ИМ, находящихся на терапии согласно действующим рекомендациям. Подавляющее большинство исследуемой группы составили мужчины ($n = 63$; 84%), средний возраст $61,6 \pm 9,8$ лет. Медиана давности ИМ составила 1231,0 (381,5; 2698,5) сут.

Всем пациентам проведена СЭ с физической нагрузкой на тренажере (ТМ) Schiller MTM-1500 Med или на горизонтальном велоэргометре (ВЭМ) Schiller Ergosana ERG 911S/LS в рамках клинической оценки [17]. Критериями прекращения теста были появление новых зон нарушения локальной сократимости (НЛС), сильная боль в груди, диагностическое смещение сегмента ST, чрезмерное повышение артериального давления (системическое артериальное давление (САД) ≥ 240 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 120 мм рт. ст.), ограничивающая одышка, максимальная прогнозируемая частота сердечных сокращений (ЧСС) и значительные аритмии. Антиангинальные препараты обычно не отменялись перед тестированием.

Шаг А включал оценку НЛС. Индекс НЛС (ИНЛС) рассчитывался у каждого пациента на исходном уровне и при пиковой нагрузке. На шаге В

оценивались В-линиями с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) легких и упрощенного сканирования в четырех точках: от средней подмышечной до средней ключичной линии в третьем межреберье. Шаг С выявлял СР как соотношение силы в состоянии стресса и покоя; сила ЛЖ рассчитывалась как отношение САД к конечному систолическому объему ЛЖ. Резерв скорости коронарного кровотока (шаг D) оценивался как соотношение скоростей кровотока в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) на пике к покоя. Резерв сердечного ритма (шаг E) рассчитывался как соотношение ЧСС на пике к покоя (по данным электрокардиографии). Критерий А считался положительным при появлении новых зон НЛС или выявлении жизнеспособного миокарда. Субклинический легочный застой диагностировался при нарастании суммы В-линий на две и более. За снижение СР принималось соотношение нагрузки к покоя $\leq 2,0$. Шаг D считался положительным при соотношении скоростей в ПМЖВ на пике и в покое $\leq 2,0$. За снижение хронотропного резерва принималось нарастание ЧСС менее чем в 1,8 раза [10]. Расчитаны величины прироста фракции выброса (ФВ) ЛЖ на нагрузке по сравнению с покояем (Δ ФВ ЛЖ), конечно-диастолического объема ЛЖ (Δ КДО ЛЖ), силы ЛЖ (Δ силы ЛЖ), двойное произведение ($\Delta\pi$), произведение САД и ЧСС на высоте нагрузки.

Расчет объема выборки проведен по методу К.А. Отдельновой (заданная мощность исследования 80%; уровень значимости 0,05). Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS (версия 27.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое и стандартная отклонения $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или как медиана и интерквартильный размах $Me (IQR)$ (при асимметричном распределении). Значимость различий изучаемого распределения с нормальным распределением оценивалась по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Значимым считали $p < 0,05$. Направление и силу корреляции между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Зависимость бинарных показателей от количественных и категориальных выявлялась методом бинарной логистической регрессии (одно- и многофакторный анализ) с определением отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями пациентов с перенесенным ИМ были гипертоническая болезнь ($n = 70$; 93,3%), дислипидемия ($n = 64$; 85,3%), ожирение или избыточная масса тела ($n = 33$; 44,0% и $n = 30$; 40,0% соответственно), хро-

ническая СН 1–2-го класса по NYHA ($n = 30$, 40%). Медиана уровня NTproBNP составила 50,3 (27,5; 118,9) пг/мл. Курение в анамнезе и/или в настоящее время отмечали 19 (25,3%) пациентов, злоупотребление алкоголем – 4 (5,3%). Боли в груди беспокоили 48 (64,0%) пациентов (неангинозные – 4 (5,3%), атипичные – 8 (10,7%), типичные – 36 (48%)).

Данные коронароangiографии известны у 71 пациента. Многососудистое поражение коронарного русла имел 51 (68,0%) пациент. Наиболее часто была поражена ПМЖВ (59 (78,7%) случаев). Стентирование перенесли 59 (78,7%) пациентов, аортокоронарное шунтирование – 1 (1,3%). Стент в ПМЖВ имелся у 35 (46,7%) пациентов, в правой коронарной артерии – у 26 (34,7%), в огибающей ветви – у 18 (24%), в стволе левой коронарной артерии – у пяти (6,7%) пациентов. У всех пациентов на момент исследования регистрировался синусовый ритм, у двух пациентов регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса, у пяти – неспецифическая депрессия ST. Наиболее часто компонентами терапии были β -блокаторы ($n = 54$; 72,0%), статины ($n = 62$; 82,1%), антиагреганты ($n = 63$; 84,0%).

Проба с физической нагрузкой выполнялась на горизонтальном велоэргометре у 57 (76%) пациентов, на тредмиле – у 18 (24%) пациентов. Причинами прекращения теста были достижение предустановленной ЧСС ($n = 28$; 37,3%), появление новых зон НЛС ($n = 7$; 9,3%), непереносимая усталость/одышка ($n = 26$; 34,7%), высокая артериальная гипертензия ($n = 14$; 18,7%). При этом достигнутый уровень предустановленной ЧСС составил 94 (85; 100%), предустановленной нагрузки – 79 (68,5; 96,0). Средний показатель двойного произведения составил 252 ± 43 . Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на усталость ($n = 35$; 46,7% пациентов), одышку ($n = 21$; 28,0%). Низкую толерантность к физической нагрузке продемонстрировали 7 (9,3%) пациентов, среднюю – 17 (22,7%), высокую и очень высокую – 45 и 6 (68%) пациентов. Гипертоническая реакция на нагрузку регистрировалась у 33 (44%) пациентов.

Сократительная способность ЛЖ в покое была сохранна у 55 пациентов (73,3%). Диастолическая дисфункция наиболее часто была 1-й степени ($E/e' = 3,68 \pm 1,08$; индекс объема левого предсердия $27,5 \pm 7,1$ мл/м²), более чем у половины пациентов регистрировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ (43 пациента, 57,3%). Остальные показатели эхокардиографии покоя и нагрузки представлены в табл. 1.

Результаты стресс-эхокардиографии представлены в табл. 2.

Таблица 1

Количественные показатели ступеней стресс-эхокардиографии		
Показатель	Покой	Нагрузка
ФВ ЛЖ, %, $M \pm SD$	53,9 ± 7,5	57,0 ± 8,4
Δ ФВ ЛЖ, %, $M \pm SD$		3 ± 6
КДО, мл, $Me (IQR)$	93 ± 32	86 (70; 110)
Δ КДО ЛЖ, мл, $M \pm SD$		-1,0 (-8,0; 13,5)
КСО, мл, $Me (IQR)$	41 (30; 53)	36 (29; 49)
GLS, %, $M \pm SD$	-14,2 ± 3,2	-15,9 ± 3,4
ИНЛС, $Me (IQR)$	1,10 (1,00; 1,43)	1,13 (1,00; 1,50)
В-линии, $Me (IQR)$	0 (0; 0)	0 (0; 1)
САД/ДАД, мм рт. ст., $Me (IQR)$	132 (120; 144) / 80 (75; 85)	189 (175; 207) / 97 (88; 100)
Сила ЛЖ, мм рт. ст. /мл, $Me (IQR)$	3,3 (2,5; 3,9)	5,1 (3,8; 6,8)
Δ сила ЛЖ, мм рт. ст./мл, $Me (IQR)$		1,7 (0,6; 2,9)
Сократительный резерв, $Me (IQR)$		1,6 (1,2; 1,9)
$V_{\text{пмжв}}$, см/с, $Me (IQR)$	23 (19; 26)	40 (31; 50)
Коронарный резерв, $M \pm SD$		1,76 ± 0,40
ЧСС, уд/мин, $M \pm SD$	75 ± 12	132 ± 14
Хронотропный резерв, $Me (IQR)$		1,8 (1,6; 2,0)

Примечание. КСО – конечно-систолический объем, GLS – global longitudinal strain.

Таблица 2

Результаты пятиступенчатой стресс-эхокардиографии		
Показатель	Ступени, классы	Результат
Частота положительного шага, n (%)	A	17 (22,7) – ишемия, 10 (13,3) – жизнеспособный миокард
	B	14 (18,7)
	C	60 (80,0)
	D	40 (53,3), не оценивался у 9 (12,0)
	E	38 (50,7)
Сумма баллов, n (%)	0	4 (5,3)
	1	12 (16,0)
	2	25 (33,3)
	3	22 (29,3)
	4	9 (12,0)
	5	3 (4,0)
Функциональный класс стенокардии по двойному произведению, n (%)	1 (ДП > 278)	22 (29,3)
	2 (ДП 218–277)	38 (50,7)
	3 (ДП 161–217)	14 (18,7)
	4 (ДП < 150)	1 (1,3)

После выявления корреляционных связей положительных шагов СЭ с клиническими параметрами был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ для определения их предикторов. Выявлено значимое влияние на вероятность появления новых зон НЛС следующих показателей (табл. 3).

Таблица 3

Характеристики связи предикторов с вероятностью положительного шага А в рамках пятиступенчатого протокола СЭ				
Предиктор	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
ДАД покой	0,934 (0,882; 0,989)	0,019	0,936 (0,882; 0,994)	0,030
ФВ ЛЖ покой	0,908 (0,845; 0,976)	0,009	–	–
ИНЛС покой	10,0 (2,0; 49,4)	0,005	9,0 (1,8; 44,2)	0,007
ИНЛС нагрузка	33,0 (5,0; 217,7)	<0,001	–	–
КСО ЛЖ нагрузка	1,03 (1,00; 1,05)	0,026	–	–
ДП	0,986 (0,974; 0,998)	0,019	–	–
ФВ ЛЖ нагрузка	0,888 (0,826; 0,954)	0,001	–	–

Примечание. COR (crude odds ratio) – грубое отношение шансов (однофакторный анализ), AOR (adjusted odds ratio) – скорректированное отношение шансов (многофакторный анализ), 95% CI – 95%-й доверительный интервал (здесь и в табл. 4–7). ДП – двойное произведение.

Для выявления предикторов субклинического легочного застоя в рамках протокола СЭ у пациентов с ПИКС был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ. Выявлено значимое влияние на исход следующих показателей (табл. 4).

Таблица 4

Характеристики связи предикторов с вероятностью положительного шага В в рамках пятиступенчатого протокола СЭ				
Предиктор	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
Мужской пол	0,233 (0,061; 0,889)	0,034	–	–
Прием β-блокаторов	0,232 (0,066; 0,811)	0,022	0,225 (0,056; 0,902)	0,035
ИММЛЖ	0,941 (0,904; 0,981)	0,004	0,940 (0,900; 0,981)	0,005

Примечание. ИММЛЖ – индексированная масса миокарда ЛЖ.

Для выявления предикторов снижения СР в рамках протокола СЭ у пациентов с ПИКС был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ. Выявлено значимое влияние на исход следующих показателей (табл. 5).

Для выявления предикторов снижения КР в рамках протокола СЭ у пациентов с ПИКС был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ. Выявлено значимое влияние на исход следующих показателей (табл. 6).

Для ступеней А, В, С, D разработаны статистиче-

Таблица 5

Характеристики связи предикторов с вероятностью положительного шага С в рамках пятиступенчатого протокола СЭ				
Предиктор	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
САД нагрузка	0,965 (0,939; 0,991)	0,010	—	—
КСО ЛЖ нагрузка	1,058 (1,007; 1,111)	0,024	—	—
ДП	0,984 (0,968; 0,999)	0,039	—	—
ФВ ЛЖ нагрузка	0,918 (0,848; 0,993)	0,033	—	—
Сила ЛЖ пик	0,767 (0,635; 0,926)	0,006	—	—
Хронотропный резерв	0,105 (0,013; 0,887)	0,038	—	—
ΔСАД	0,942 (0,910; 0,974)	0,001	0,851 (0,751; 0,964)	0,011
ΔКДО ЛЖ	1,120 (1,056; 1,189)	<0,001	1,422 (1,060; 1,909)	0,019
ΔФВ ЛЖ	0,877 (0,789; 0,973)	0,014	0,561 (0,365; 0,861)	0,008
Δ сила ЛЖ	0,419 (0,270; 0,652)	<0,001	—	—
+E	3,596 (1,027; 12,591)	0,045	—	—

Таблица 6

Характеристики связи предикторов с вероятностью положительного шага D в рамках пятиступенчатого протокола СЭ				
Предиктор	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
Количество пораженных коронарных сосудов по данным КАГ	3,0 (1,1; 7,9)	0,026	4,6 (1,2; 17,2)	0,024
Доля окклюзии БЦА, %	1,045 (1,010; 1,081)	0,012	—	—
Прием БРА	4,1 (1,2; 14,0)	0,026	23,3 (2,3; 240,7)	0,026
ДП	0,987 (0,974; 0,999)	0,039	—	—
Сила ЛЖ пик	0,827 (0,689; 0,992)	0,041	—	—
Сократительный резерв	0,375 (0,145; 0,968)	0,043	—	—
ΔСАД	0,974 (0,951; 0,998)	0,033	0,945 (0,904; 0,988)	0,012
Δ сила ЛЖ	0,419 (0,270; 0,652)	<0,001	0,741 (0,558; 0,983)	0,038

Примечание. КАГ – коронароангиография, БЦА – брахиоцефальные артерии, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ски значимые модели расчета вероятности аномального шага с учетом выявленных предикторов.

Для выявления предикторов снижения хронотропного резерва в рамках протокола СЭ у пациентов с ПИКС был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ. В однофакторном анализе выявлено значимое влияние на исход следующих показателей (табл. 7).

Таблица 7

Характеристики связи предикторов с вероятностью положительного шага Е в рамках пятиступенчатого протокола СЭ

Предиктор	COR; 95% CI	p
Сахарный диабет	1,926 (1,088; 3,411)	0,025
Уровень гликемии	1,668 (1,071; 2,596)	0,023
САД покой	1,051 (1,014; 1,098)	0,006
ДАД покой	1,090 (1,027; 1,155)	0,004
ИММЛЖ	1,027 (1,002; 1,052)	0,030
Тип ремоделирования ЛЖ	2,251 (1,128; 4,495)	0,021
ИОЛП нагрузка	1,215 (1,004; 1,469)	0,045
ΔАД	0,973 (0,952; 0,996)	0,019
+С	3,596 (1,027; 12,591)	0,045

Нами не выявлено статистически значимого вли-

яния клинико-анамнестических и эхокардиографических показателей на количество баллов в результате пятиступенчатого протокола СЭ у пациентов с ПИКС.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании одним из предикторов положительного шага А среди клинико-лабораторных, анамнестических, инструментальных показателей стал ИНЛС в покое (AOR 9,0; p = 0,007). Эти результаты согласуются с современными знаниями о патофизиологии, диагностике и прогностической ценности коронарных структурно-функциональных нарушений [7, 8, 16–18], а также с рекомендованной тактикой ведения при выявлении зон асинергии [16]. Еще одним предиктором при многофакторном анализе стало ДАД покоя (AOR 0,936; p = 0,030, т. е. повышение его на 1 мм рт. ст. ведет к уменьшению шанса положительного шага А в 1,1 раза).

В настоящее время существует лишь небольшое

количество данных о корреляции между уровнем ДАД и риском нежелательных явлений у пациентов. С одной стороны, обсервационные когортные исследования сообщают об увеличении частоты ишемической болезни сердца и риска острого инфаркта миокарда у лиц с очень низким ДАД, так как сердце перфурируется во время диастолы [19–21], что согласуется с полученными нами результатами. С другой стороны, важно оценивать не только офисные измерения ДАД, так как таким образом возможно упущение пациентов, получающих антигипертензивную терапию, с маскированной диастолической гипотонией. В итоге проблема диастолической артериальной гипертензии и гипотензии в свете СЭ может получить новые направления для изучения.

В-линии при УЗИ легких определяют застой в покое и чаще во время нагрузки при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, характеризующихся возможным возникновением повышенного давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и накоплением внесосудистой жидкости в легких [22]. Нами выявлены предикторы положительного шага В: прием β-блокаторов (AOR 0,225; $p = 0,035$, т. е. прием препаратов данной группы в 4,4 раза уменьшает шанс субклинического легочного застоя) и ИММЛЖ (AOR 0,940; $p = 0,005$, т. е. увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² в 1,1 раза уменьшает шанс субклинического легочного застоя). Прием β-блокаторов как фактор, снижающий вероятность субклинического легочного застоя, может быть объяснен его фармакологическими действиями, способствующими снижению ДЗЛА (снижает активность ренина плазмы крови, снижение повышенного общего периферического сопротивления). Увеличение же ИММЛЖ, как отрицательный предиктор субклинического легочного застоя, вероятно, объясняется тем, что пациенты с большей ИММЛЖ в нашем исследовании получали более интенсивную антигипертензивную терапию, в том числе и с диуретическим компонентом. Однако эти данные требуют подтверждения в более масштабных исследованиях.

Предикторами снижения СР ЛЖ в нашем исследовании при многофакторном анализе стали прирост САД на высоте нагрузки (AOR 0,851; $p = 0,011$ – увеличение САД на каждый 1 мм рт. ст. уменьшает шанс снижения СР ЛЖ в 1,2 раза), прирост КДО (AOR 1,422; $p = 0,019$ – увеличение КДО ЛЖ на нагрузке на каждый мл увеличивает шанс снижения СР в 1,4 раза); прирост ФВ ЛЖ (AOR 0,561; $p = 0,008$ – нарастание ФВ ЛЖ на 1% уменьшает шанс снижения СР в 1,8 раза). Полученные результаты по приросту САД как отрицательному предиктору сниженного СР ЛЖ коррелируют с результатами исследования групп-

пы авторов во главе с C. Bouzas-Mosquera. Частота изученных ими неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов значимо выше у пациентов с нормотонической реакцией на нагрузку ($p < 0,001$ для всех сравнений), что связано с увеличенным СР ЛЖ [23].

Соотношение КДО ЛЖ на стрессе и СР было также изучено T. Bombardini и соавт. Они оценивали влияние снижения СР ЛЖ, хронотропного резерва и нарастания КДО ЛЖ на снижение сердечного индекса на данных 1 344 пациентов. При бинарном логистическом регрессионном анализе получено, что сниженный резерв преднагрузки (нарастание КДО ЛЖ при СЭ) (OR 5,610), хронотропная некомпетентность (OR 3,923) и аномальный СР ЛЖ (OR 1,579) были независимо связаны с самым низким терцилем резерва сердечного индекса при пиковой нагрузке [5]. Таким образом, СЭ играет важную роль в выявлении причин снижения функционального резерва сердечного выброса, которыми могут быть лежащие в его основе отдельные, но не исключающие друг друга механизмы (снижение хронотропного или сократительного резервов) [24]. Наконец, нарастание ФВ ЛЖ на нагрузке как отрицательный предиктор сниженного СР объясняется методами расчета данных величин. При одинаковом КДО ФВ ЛЖ нарастает за счет снижения КСО так же, как и СР ЛЖ, хотя на значение СР влияет и нарастание САД. Таким образом, этот результат может быть одним из примеров интеграции ФВ ЛЖ как ключевого фактора для клинической классификации, стратификации риска и принятия терапевтических решений, с другими индексами функции ЛЖ и может улучшить характеристику, в частности гиперконтрактильного фенотипа [25].

Наконец, независимыми предикторами снижения КР у нашей группы пациентов стали количество пораженных коронарных сосудов по данным КАГ (AOR 4,6; $p = 0,024$ – увеличение количества пораженных сосудов на 1 увеличивает шанс снижения КР в 4,6 раза), прием БРА (AOR 23,3; $p = 0,026$); прирост САД (AOR 0,945; $p = 0,012$ – нарастание САД на 1 мм рт. ст. уменьшает шанс снижения КР в 1,1 раза), прирост силы ЛЖ (AOR 0,741; $p = 0,038$ – прирост силы ЛЖ на 1 мм рт. ст./мл уменьшает шанс снижения КР в 1,3 раза). Нарастание САД как отрицательный предиктор сниженного КР ЛЖ коррелирует с данными в исследовании O. Rimoldi и соавт. Выявлено по данным ПЭТ, что у пациентов с гипертонией стадии 1–2 и гипертрофией ЛЖ КР снижен из-за отсутствия должной реакции на стресс, которая обратно пропорциональна САД ($p < 0,001$ для эпикардиального КР; $p = 0,003$ для эндокардиального КР). У пациентов степень нарушения эпикардиального ($R = 0,52$; $p = 0,003$) и эндокардиального КР ($R = 0,51$;

$P = 0,004$) была обратно пропорциональна САД [26].

Прием БРА как положительный предиктор сниженногоКР, вероятно, объясняется частым назначением препаратов этой группы пациентам с АГ и ПИКС для снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости, защиты почек (у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) в составе комбинированной терапии хронический СН.

Изменения силы, соответственно СР ЛЖ, могут быть вызваны микрососудистым и (или) эпикардиальным заболеванием коронарных артерий, а также рубцом миокарда, некрозом и (или) заболеванием субэпикардиального слоя, соответственно, сниженным КР [27]. Сердце реагирует на инотропные стимулы, увеличивая свою сократительную функцию, что сопровождается увеличением коронарного кровотока [28]. Таким образом, и в нашем исследовании прирост силы ЛЖ выступил как отрицательный предиктор снижения КР ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление предикторов НЛС на нагрузке, субклинического легочного застоя, снижения СР и КР как функциональных механизмов заболевания и симптомов у пациентов с перенесенным ИМ может быть мишенью для терапевтического воздействия с целью отдаления развития конечных точек.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты относятся к ограниченному количеству пациентов с ПИКС разного срока, с разной степенью поражения коронарного русла, имеющих разную степень коморбидности, исходную симптоматику, находящихся на различных схемах терапии. Не все пациенты имели результаты КАГ в сроках до полугода от даты проведения СЭ. При этом диагностические возможности рассчитали, имея фактическое количество исследований в индексную госпитализацию и анамнестические данные у остальных пациентов, а выводы распространяли на всю группу. Очевидна необходимость крупного рандомизированного клинического исследования, в котором бы изучали взаимосвязь между шагами СЭ и выявлением значимого поражения коронарного русла, а также их прогностическую значимость в отношении функционального состояния и прогноза у пациентов с ПИКС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Gho J.M.I.H., Schmidt A.F., Pasea L., Koudstaal S., Pu-jades-Rodriguez M., Denaxas S. et al. An electronic health records cohort study on heart failure following myocardial infarction in England: incidence and predictors. *BMJ Open*. 2018;8(3):e018331. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018331.
- Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. American Heart Association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. heart disease and stroke statistics-2018 Update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- Ciampi Q., Zagatina A., Cortigiani L., Gaibazzi N., Borguezan Daros C., Zhuravskaya N. et al. Stress Echo 2020 study group of the italian society of echocardiography and cardiovascular imaging. functional, anatomical, and prognostic correlates of coronary flow velocity reserve during stress echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(18):2278–2291. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1046.
- Scali M.C., Zagatina A., Ciampi Q., Cortigiani L., D'Andrea A., Daros C.B. et al. Stress Echo 2020 Study Group of the italian society of echocardiography and cardiovascular imaging. Lung ultrasound and pulmonary congestion during stress echocardiography. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(10):2085–2095. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.020.
- Bombardini T., Zagatina A., Ciampi Q., Arbucci R., Merlo P.M., Lowenstein Haber D.M. et al. Hemodynamic heterogeneity of reduced cardiac reserve unmasked by volumetric exercise echocardiography. *J. Clin. Med.* 2021;10:2906. DOI: 10.3390/jcm10132906.
- Cortigiani L., Carpeggiani C., Landi P., Raciti M., Bovenzi F., Picano E. Usefulness of blunted heart rate reserve as an imaging-independent prognostic predictor during dipyridamole stress echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2019;124(6):972–977. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.06.017.
- Sicari R., Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2017;15(1):7. DOI: 10.1186/s12947-017-0099-2.
- Cortigiani L., Ramirez P., Coltell M., Bovenzi F., Picano E. Drop-off in positivity rate of stress echocardiography based on regional wall motion abnormalities over the last three decades. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;35(4):627–632. DOI: 10.1007/s10554-018-1501-3.
- Rozanski A., Berman D. Optimizing the assessment of patient clinical risk at the time of cardiac stress testing. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(2–2):616–623. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.01.038.
- Ciampi Q., Zagatina A., Cortigiani L., Wierzbowska-Drabik K., Kasprzak J.D., Haberka M. et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur. Heart J.* 2021;42(37):3869–3878. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab493.
- Elhendy A., Mahoney D.W., Khandheria B.K., Burger K., Pellicka P.A. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(5):823–830. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00832-5.
- Chaowalit N., McCully R.B., Callahan M.J., Mookadam F., Bailey K.R., Pellicka P.A. Outcomes after normal dobutamine stress echocardiography and predictors of adverse events: long-term follow-up of 3014 patients. *Eur. Heart J.*

- 2006;27(24):3039–3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl393.
13. Bulluck H., Go Y.Y., Crimi G., Ludman A.J., Rosmini S., Abdel-Gadir A. et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017;19(1):26. DOI: 10.1186/s12968-017-0343-9.
 14. Gold M.R., Daubert C., Abraham W.T., Ghio S., St. John Sutton M., Hudnall J.H. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm.* 2015;12(3):524–530. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.11.014.
 15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 202;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2020;41(44):4242. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz825.
 16. Hanna P., Shivkumar K., Ardell J.L. Calming the nervous heart: autonomic therapies in heart failure. *Card. Fail Rev.* 2018;4(2):92–98. DOI: 10.15420/cfr.2018.20.2.
 17. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. 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. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2019;40(37):3096. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz507.
 18. Takahashi J., Suda A., Nishimiya K., Godo S., Yasuda S., Shimokawa H. Pathophysiology and diagnosis of coronary functional abnormalities. *Eur. Cardiol.* 2021;16:e30. DOI: 10.15420/ecr.2021.23.
 19. Benetos A., Thomas F., Bean K., Gautier S., Smulyan H., Guize L. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch. Intern. Med.* 2002;162(5):577–581.
 20. D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B., Cruickshank J.M. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ.* 1991;303:385–389.
 21. Mussa B.M., Hamoudi R.A., Abusnana S.E. Association trends between antihypertensive drug therapies and diastolic hypotension in Emirati patients with type 2 diabetes: a single-center retrospective longitudinal study. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):1853–1868. DOI: 10.1007/s13300-018-0469-2.
 22. Merli E., Ciampi Q., Scali M.C., Zagatina A., Merlo P.M., Arbucci R. et al. Stress Echo 2020 and 2030 study group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging (SIECVI). Pulmonary congestion during exercise stress echocardiography in ischemic and heart failure patients. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2022;15(5):e013558. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013558.
 23. Bouzas-Mosquera C., Bouzas-Mosquera A., Peteiro J. Exaggerated hypertensive response to exercise and myocardial ischaemia in patients with known or suspected coronary artery disease. *Rev. Clin. Esp.* 2018;218(1):7–12. DOI: 10.1016/j.rce.2017.07.005
 24. Picano E., Ciampi Q., Citro R., D'Andrea A., Scali M.C., Cortigiani L. Stress echo 2020: The international stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2017;15(1):3. DOI: 10.1186/s12947-016-0092-1.
 25. Wang Y., Yin L. Noninvasive identification and therapeutic implications of supernormal left ventricular contractile phenotype. *Explor. Cardiol.* 2024;2:97–113. DOI: 10.37349/ec.2024.0002.
 26. Rimoldi O., Rosen S.D., Camici P.G. The blunting of coronary flow reserve in hypertension with left ventricular hypertrophy is transmural and correlates with systolic blood pressure. *J. Hypertens.* 2014;32(12):2465–71; discussion 2471. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000338.
 27. Picano E., Bombardini T., Kovačević Preradović T., Cortigiani L., Wierzbowska-Drabik K., Ciampi Q. Left ventricular contractile reserve in stress echocardiography: the bright side of the force. *Kardiol. Pol.* 2019;77(2):164–172. DOI: 10.5603/KP.a2019.0002.
 28. Kassiotis C., Rajabi M., Taegtmeyer H. Metabolic reserve of the heart: the forgotten link between contraction and coronary flow. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008;51(1):74–88. DOI: 10.1016/j.pcad.2007.11.005.

Вклад авторов

Тимофеева Т.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Сафарова А.Ф. – разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Павликов Г.С., Владельщикова Д.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных. Кобалава Ж.Д. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Тимофеева Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патрика Лумумбы; врач, отделение функциональной диагностики, Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова, филиал РУДН им. Патрика Лумумбы, г. Москва, timtan@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6586-7404>

Сафарова Айтен Фуадовна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы; врач, отделение функциональной диагностики, Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова, филиал РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, aytensaf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2412-5986>

Павликов Григорий Сергеевич – врач, отделение реанимации и интенсивной терапии для пациентов с ОНМК, Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова, филиал РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, gregory.pavlikov@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-7478-5338>

Владельщикова Дарья Николаевна – клинический ординатор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, vladelshikova-da@mail.ru

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, zkobalava@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

(✉) Тимофеева Татьяна Михайловна, timtan@bk.ru

Поступила в редакцию 20.09.2024;
одобрена после рецензирования 16.10.2024;
принята к публикации 24.10.2024

УДК 617.55-056.257-008.6-008.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-116-123>

Ассоциации адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении

Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить ассоциации между адипокинами висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 101 человек в возрасте 25–65 лет. Проводилось анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, а также забор крови натощак и биоптатов висцеральной жировой ткани во время плановой операции. Энзиматическими методами в крови были определены показатели липидного профиля и глюкозы. Из биоптатов висцеральной жировой ткани были приготовлены гомогенаты, в которых методом мультиплексного анализа определялся уровень адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), резистина. У всех пациентов с помощью наборов enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) проведено измерение в крови уровня половых гормонов (у женщин – эстрadiола, у мужчин – тестостерона).

Результаты. Были выявлены связи между уровнями адипсина в сыворотке крови и жировой ткани, адипсина в жировой ткани и PAI-1 в сыворотке крови. Обнаружена слабая отрицательная связь между уровнем адипонектина и показателями окружности талии, индекса массы тела и индексами инсулинорезистентности (индекс триглицериды-глюкоза (TyG), индекс lipid accumulation product (LAP), visceral adiposity index (VAI)). Уровень адипонектина в висцеральной жировой ткани обратно ассоциирован с избыточной массой тела среди лиц мужского пола и в возрастной группе 45–65 лет. Уровень резистина в висцеральной жировой ткани демонстрировал обратную зависимость от диастолического артериального давления, что сохранилось для возрастной группы 25–44 лет.

Заключение. Из изученных нами адипокинов связь с кардиометаболическими параметрами была показана для адипонектина и резистина. При этом адипонектин обратно ассоциирован с избыточной массой тела в группе мужчин и возрасте 45–65 лет, а резистин – с диастолическим артериальным давлением в возрастной группе 25–44 лет.

Ключевые слова: адипокин, висцеральная жировая ткань, адипонектин, адипсин, липокалин-2, PAI-1, резистин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы по государственному заданию № FWNR-2024-0004 и при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 66 от 24.10.2023).

Для цитирования: Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):116–123. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-116-123>.

Associations of visceral adipose tissue adipokines with metabolic disorders in abdominal obesity

Tuzovskaia O.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS)
175/1 B. Bogatkova St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To identify associations of visceral adipose tissue adipokines with metabolic disorders in abdominal obesity.

Materials and methods. The study included 101 individuals aged 25–65 years (51 men). For all patients, questionnaires were completed, anthropometric measurements and 3 measurements of blood pressure were performed, fasting blood was sampled, and biopsies of visceral adipose tissue were collected during elective surgery. The parameters of the lipid profile and glucose levels were determined in the blood by enzymatic methods. Homogenates from biopsies of visceral adipose tissue were prepared. The blood levels of adiponectin, adipsin, lipocalin-2, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), and resistin were measured, and homogenates of adipose tissue were obtained by the multiplex analysis. Sex hormone levels in the blood of all patients (estradiol in women, testosterone in men) were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

Results. We identified correlations between serum levels of adipsin and adipose tissue and between adipsin from adipose tissue and PAI-1 in the blood serum. A weak negative relationship was found between the level of adiponectin and waist circumference, body mass index, and insulin resistance indices: triglyceride glucose index (TyG), lipid accumulation product (LAP), and visceral adiposity index (VAI). The level of adiponectin in visceral adipose tissue was inversely correlated with overweight in males and in the 45–65 age group. The level of resistin in visceral adipose tissue showed an inverse correlation with diastolic blood pressure, which persisted in the age group of 25–44 years.

Conclusion. Of the studied adipokines, a relationship with cardiometabolic parameters was shown for adiponectin and resistin. At the same time, adiponectin was inversely correlated with overweight in the group of men and in the age group of 45–65 years, while resistin was inversely correlated with diastolic blood pressure in the age group of 25–44 years.

Keywords: adipokine, visceral adipose tissue, adiponectin, adipsin, lipocalin-2, PAI-1, resistin

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted within the budgetary topic of the state assignment No. FWNR-2024-0004 and funded by the RSF grant No. 21-15-00022.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee at IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Minutes No. 66 dated October 24, 2023).

For citation: Tuzovskaia O.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Associations of visceral adipose tissue adipokines with metabolic disorders in abdominal obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):116–123. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-116-123>.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение вносит значительный вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия [1]. Распределение жировой ткани играет при этом ключевую роль – именно абдоминальное ожирение (АО), предполагающее скопление жира вблизи внутренних органов, ассоциировано с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [1, 2]. О том, что жировая ткань служит не только источником энергии, но и эндокринным органом, стало известно относительно недавно [3]. Несмотря на это, список биомолекул, синтезируемых адипоцитами и носящих название «адипокины», продолжает активно пополняться, на сегодняшний день он насчитывает более 700 единиц [4]. Все они вовлечены в патогенез ожирения и принимают участие в формировании других компонентов метаболического синдрома. Большинство исследований ограничивается определением адипокинов в крови как наиболее доступном для изучения биоматериале. Исследование этих биомолекул непосредственно в жировой ткани, в частности в висцеральном депо, сопряжено с рядом ограничений, поэтому количество работ по данной теме невелико [5–8]. Между тем данный вопрос представляет определенный фундаментальный и клинический интерес.

Цель данного исследования – выявление ассоциации между адипокинами висцеральной жировой ткани и метаболическими нарушениями, наблюдающимися при АО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 101 человек в возрасте 25–65 лет, госпитализированный в хирургическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 2 для планового хирургического вмешательства (операции по поводу грыжи передней брюшной стенки, или холецистэктомии при желчнокаменной болезни или полипов, или дивертикулов толстой кишки).

Пациентам проводились анкетирование (включая наличие заболеваний в анамнезе), антропометрия – измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) = вес, кг / рост, м². Обследование включало 3-кратное измерение артериального давления (АД) с интервалом 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра OMRON (OMRON Healthcare Co. Ltd., Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений.

Перед операцией (при поступлении в отделение плановой хирургии) у пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак после 12-часового ночного периода голодания. Энзиматическими методами с использованием реактивов ThermoFisher (Thermo Fisher Scientific Inc., США) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия) в крови были определены показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопroteинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и глюкозы. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) рассчитан при помощи формулы Фридварльда [9]. Количество холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-нЛВП) – по формуле ОХС – ХС-ЛВП. Определяли соотношение ТГ / ХС-ЛВП, индекс инсулинерезистентности TyG (по формуле $\ln(\text{ТГ, мг}/\text{дл} \times \text{глюкоза, мг}/\text{дл}) / 2$). Индекс LAP (lipid accumulation product) рассчитывали по следующим формулам: для мужчин (ОТ, см – 65) × ТГ, ммоль/л; для женщин (ОТ, см – 58) × ТГ, ммоль/л. Измеряли индекс VAI (visceral obesity index) по формуле $\text{ОТ} / (39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ} / 1,03) \times (1,31 / \text{ХС-ЛВП})$ для мужчин; $\text{ОТ} / (36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ} / 0,81) \times (1,52 / \text{ХС-ЛВП})$ для женщин, где значения ТГ и ХС-ЛВП указаны в ммоль/л [10]. Кроме того, в крови методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов человека MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 (Merck Millipore, Германия) определяли уровень следующих адипокинов: адипонектин, адипсин, липокалин-2, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), резистин.

Во время операции был произведен забор биоптатов висцеральной жировой ткани по 3–5 г. Из биоптатов были приготовлены гомогенаты, в которых методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов человека MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 определялся уровень адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина.

У всех пациентов с помощью наборов ELISA (Abcam Ltd., США) проведено измерение в крови уровня половых гормонов (у женщин – эстрadiола, у мужчин – тестостерона) для последующей стандартизации по этому показателю при статистическом анализе.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0). Характер распределения данных оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. При сравнении групп использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни для непрерывных данных, χ^2 Пирсона – для дискрет-

ных данных. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Для поиска ассоциаций с кардиометаболическими нарушениями проведен линейный регрессионный анализ с включением адипокинов в качестве зависимых переменных. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%), непрерывные – в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Критический уровень значимости нулевой гипотезы считали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия абдоминального ожирения согласно критериям ВНОК (2009): ОТ > 80 см у женщин и ОТ > 94 см у мужчин. Основная группа включала 74 человека с АО (44 мужчины, 30 женщин), группа контроля – 27 человек (7 мужчин, 20 женщин) ($p = 0,033$) (табл. 1). Группы не отличались по возрасту: медиана составила 52,50 [41,00; 61,00] лет и 51,00 [41,00; 63,00] лет соответственно. Были выявлены значимые различия в ИМТ: в основной группе

ИМТ составил 31,62 [27,66; 35,51] кг/м², в группе контроля – 23,63 [20,31; 29,00] кг/м² ($p < 0,001$). Не получено значимых различий для показателей систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также в наличии артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, СД2, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и курения.

Среди пациентов из основной группы уровень ТГ был в 1,3 раза выше ($p = 0,002$), а ХС-ЛВП в 1,3 раза ниже ($p = 0,002$), чем у пациентов из группы контроля. В основной группе индексы инсулинорезистентности ТГ/ХС-ЛВП в 1,6 раза ($p < 0,001$), TyG в 1,04 раза ($p = 0,002$), LAP в 2,6 раза ($p < 0,001$), VAI в 1,4 раза ($p = 0,001$) превышали показатели пациентов из контрольной группы.

Таким образом, среди пациентов с АО в сравнении с лицами без АО были выявлены следующие метаболические нарушения: ожидаемо более высокий ИМТ и уровень ТГ, более низкий уровень ХС-ЛВП, а также более высокие индексы инсулинорезистентности.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия абдоминального ожирения, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Показатель	Группа без АО, $n = 27$	Группа с АО, $n = 74$	p
Мужчины, n (%)	7 (26%)	44 (60%)	0,033
Возраст	51,00 [41,00; 63,00]	52,50 [41,00; 61,00]	0,923
ИМТ	23,63 [20,31; 29,00]	31,62 [27,66; 35,51]	0,0001
САД	126,50 [113,50; 138,00]	129,75 [120,50; 143,00]	0,171
ДАД	82,00 [75,00; 87,00]	82,25 [77,50; 91,13]	0,473
Курение, n (%)	6 (22%)	27 (36%)	0,178
АГ в анамнезе, n (%)	9 (33%)	41 (55%)	0,051
ИБС в анамнезе, n (%)	0 (0%)	6 (8%)	0,129
Ишемический инсульт в анамнезе	0 (0%)	3 (4%)	0,291
СД2 в анамнезе, n (%)	1 (4%)	10 (14%)	0,163
НАЖБП в анамнезе, n (%)	1 (4%)	12 (16%)	0,098
ОХС	5,35 [4,41; 5,87]	5,01 [4,04; 5,71]	0,313
ХС-ЛВП	1,69 [1,21; 2,00]	1,30 [0,98; 1,55]	0,002
ХС-ЛНП	3,18 [2,10; 3,71]	2,96 [2,07; 3,56]	0,602
ТГ	1,18 [0,90; 1,69]	1,50 [1,20; 2,01]	0,002
ХС-нелВП	3,67 [2,72; 4,44]	3,76 [2,78; 4,51]	0,724
Глюкоза	5,60 [5,40; 6,40]	6,05 [5,50; 6,70]	0,159
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	0,78 [0,56; 0,94]	1,23 [0,89; 1,73]	0,0001
Индекс TyG	4,20 [4,12; 4,34]	4,38 [4,23; 4,56]	0,002
Индекс LAP	24,32 [13,84; 45,90]	64,40 [37,00; 96,06]	0,0001
Индекс VAI	1,32 [0,72; 1,71]	1,80 [1,25; 2,96]	0,001

Примечание. LAP – lipid accumulation product, VAI – visceral obesity index.

Следующим шагом стало определение уровней изучаемых адипокинов в висцеральной жировой ткани в зависимости от наличия АО, избыточной массы тела и ожирения.

Адипонектин, адипсин, липокалин-2, РА1-1, резистин не продемонстрировали значимых различий в концентрации белка в висцеральной жировой ткани между пациентами из основной и контрольной групп.

Таблица 2

Уровень адипокинов жировой ткани в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$						
Показатель	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²	p_1	ИМТ < 30,0 кг/м ²	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²	p_2
Адипонектин, мкг/мг ткани	10,15 [6,24; 11,99]	6,76 [4,95; 8,56]	0,015	7,25 [5,77; 10,78]	5,84 [4,19; 8,38]	0,030
Адипсин, мкг/мг ткани	1,22 [0,90; 2,11]	1,92 [1,21; 2,82]	0,067	1,62 [1,05; 2,26]	1,76 [1,09; 3,17]	0,273
Липокалин-2, мкг/мг ткани	0,12 [0,06; 0,23]	0,08 [0,05; 0,21]	0,378	0,09 [0,05; 0,21]	0,15 [0,06; 0,39]	0,041
PAI-1, нг/мг ткани	0,89 [0,44; 1,17]	0,84 [0,51; 1,55]	0,715	0,85 [0,50; 1,18]	1,05 [0,53; 2,65]	0,144
Резистин, нг/мг ткани	23,86 [3,74; 61,96]	13,45 [4,72; 25,13]	0,413	17,81 [4,46; 37,34]	17,85 [7,05; 65,37]	0,277

Примечание. Значимость различий между группами пациентов с нормальной и избыточной массой тела – p_1 , без ожирения и с ожирением – p_2 .

При изучении указанных адипокинов в висцеральной жировой ткани в зависимости от наличия избыточной массы тела (ИМТ < 25 кг/м² против ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) уровень адипонектина у пациентов с нормальной массой тела был выше в 1,5 раза, чем у пациентов с избыточной массой тела ($p < 0,05$).

Пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) имели более низкие показатели адипонектина в висцеральной жировой ткани по сравнению с пациентами без ожирения (ИМТ < 30,0 кг/м²). Он был снижен в 1,24 раза ($p < 0,05$). Липокалин-2, напротив, отличался более высокими значениями – в 1,67 раза ($p < 0,05$) у лиц с ИМТ ≥ 30,0 кг/м² (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа для оценки связи изучаемых биомаркеров в сыворотке крови и висцеральной жировой ткани была выявлена связь между уровнями адипсина ($r = 0,316$; $p = 0,007$), а также адипсина в жировой ткани и PAI-1 в сыворотке крови ($r = 0,278$; $p = 0,019$) (табл. 3).

Корреляционный анализ адипокинов висцеральной жировой ткани и клинических характеристик пациентов продемонстрировал слабую отрицательную связь между уровнем адипонектина и показателями окружности талии ($r = -0,210$; $p = 0,044$) и индекса массы тела ($r = -0,263$; $p = 0,011$). Обратная корреляция прослеживалась для адипонектина и индексов TyG ($r = -0,268$; $p = 0,009$), LAP ($r = 0,284$; $p = 0,006$), VAI ($r = -0,205$; $p = 0,049$) (табл. 4).

Таблица 3

Корреляционный анализ адипокинов в сыворотке крови и висцеральной жировой ткани по Спирмену					
Адипокины в крови	Адипокины в висцеральной жировой ткани				
	Адипонектин, мкг/мг ткани	Адипсин, мкг/мг ткани	Липокалин-2, мкг/мг ткани	PAI-1, нг/мг ткани	Резистин, нг/мг ткани
Адипонектин, мкг/мл	0,125 $p = 0,340$	0,160 $p = 0,211$	-0,044 $p = 0,732$	-0,220 $p = 0,091$	-0,015 $p = 0,906$
Адипсин, мкг/мл	0,123 $p = 0,326$	0,316 $p = 0,007$	-0,063 $p = 0,605$	-0,221 $p = 0,075$	-0,188 $p = 0,122$
Липокалин, мкг/мл	0,192 $p = 0,122$	0,013 $p = 0,916$	-0,067 $p = 0,579$	0,056 $p = 0,655$	-0,016 $p = 0,898$
PAI-1, нг/мл	0,125 $p = 0,317$	0,278 $p = 0,019$	0,064 $p = 0,600$	0,011 $p = 0,928$	-0,017 $p = 0,892$
Резистин, нг/мл	0,035 $p = 0,784$	-0,059 $p = 0,628$	-0,080 $p = 0,518$	0,162 $p = 0,201$	0,057 $p = 0,647$

Таблица 4

Корреляционный анализ адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими параметрами по Спирмену					
Показатель	Адипокины висцеральной жировой ткани				
	Адипонектин, мкг/мг ткани	Адипсин, мкг/мг ткани	Липокалин-2, мкг/мг ткани	PAI-1, нг/мг ткани	Резистин, нг/мг ткани
ОТ, см	-0,210 $p = 0,044$	0,133 $p = 0,202$	0,143 $p = 0,161$	0,166 $p = 0,139$	0,038 $p = 0,714$
ИМТ, кг/м ²	-0,263 $p = 0,011$	0,132 $p = 0,203$	0,162 $p = 0,113$	0,167 $p = 0,137$	0,066 $p = 0,524$
САД, мм рт. ст.	-0,082 $p = 0,433$	0,116 $p = 0,265$	0,015 $p = 0,883$	-0,069 $p = 0,539$	-0,090 $p = 0,388$

Окончание табл. 4

Показатель	Адипокины висцеральной жировой ткани				
	Адипонектин, мкг/мг ткани	Адипсин, мкг/мг ткани	Липокалин-2, мкг/мг ткани	PAI-1, нг/мг ткани	Резистин, нг/мг ткани
ДАД, мм рт. ст.	-0,168 <i>p</i> = 0,109	0,013 <i>p</i> = 0,901	0,055 <i>p</i> = 0,594	-0,037 <i>p</i> = 0,743	-0,077 <i>p</i> = 0,456
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	-0,164 <i>p</i> = 0,117	0,065 <i>p</i> = 0,532	0,149 <i>p</i> = 0,146	0,231 <i>p</i> = 0,038	0,110 <i>p</i> = 0,290
Индекс TyG	-0,268 <i>p</i> = 0,009	-0,011 <i>p</i> = 0,920	0,170 <i>p</i> = 0,095	0,161 <i>p</i> = 0,150	0,194 <i>p</i> = 0,060
Индекс LAP	-0,284 <i>p</i> = 0,006	0,058 <i>p</i> = 0,576	0,169 <i>p</i> = 0,098	0,198 <i>p</i> = 0,077	0,124 <i>p</i> = 0,233
Индекс VAI	-0,205 <i>p</i> = 0,049	0,023 <i>p</i> = 0,823	0,169 <i>p</i> = 0,098	0,215 <i>p</i> = 0,054	0,118 <i>p</i> = 0,254

Следующим этапом исследования было включение изучаемых адипокинов висцеральной жировой ткани в линейный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных выступили кардиометаболические параметры (ОТ, ИМТ, САД, ДАД, а также наличие ожирения, избыточной массы тела, АО, АГ, глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л, ХС-ЛВП < 1 для мужчин, $< 1,2$ ммоль/л для женщин, ХС-ЛНП ≥ 3 ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль) и индексы инсулинерезистентности (ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP, VAI) со стандартизацией по возрасту, полу и уровню половых гормонов. В результате данного анализа было получено, что уровень адипонектина в висцеральной жировой ткани обратно ассоциирован с избыточной массой тела в общей группе ($-3,542$ [$-5,318$; $-1,766$], *p* = 0,0001), и, как было показано в дальнейшем, эта ассоциация сохранялась для мужчин ($-4,303$ [$-6,842$; $-1,764$], *p* = 0,0001) и в возрастной группе 45–65 лет ($-4,662$ [$-7,105$; $-2,219$], *p* = 0,001).

Уровень резистина в висцеральной жировой ткани при включении в модель показателей возраста, пола, АО, ДАД, глюкозы и ТГ зависел от ДАД в общей группе ($-3,891$ [$-6,979$; $-0,803$], *p* = 0,014) и возрастной группе 25–45 года ($-7,496$ [$-13,182$; $-1,810$], *p* = 0,012).

Значимых ассоциаций уровней адипсина, липокалина-2, PAI-1 в висцеральной жировой ткани с изучаемыми параметрами не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адипонектин представляет собой белок со сложной третичной структурой, синтезируемый адипоцитами. Воздействие адипонектина на организм становится возможным благодаря рецепторам AdipoR1 и AdipoR2. Один из важнейших эффектов адипонектина заключается в преодолении инсулинерезистентности – он повышает чувствительность к инсулину органов-мишеней (печень и скелетные мышцы) за счет усиления окисления жирных кислот и стимуля-

ции утилизации глюкозы через активацию сигнального пути AMPK. Уровень адипонектина в сыворотке крови обратно пропорционален ИМТ, уровню триглицеридов и резистентности к инсулину [11].

Кроме того, адипонектин подавляет воспалительный процесс и, возможно, атерогенез за счет подавления миграции моноцитов и макрофагов и их превращения в пенистые клетки [12]. Исследования адипонектина в жировой ткани немногочисленны и противоречивы. Изучение адипонектина проводилось в висцеральной жировой ткани иной локализации – эпикардиальном и периваскулярном жировом депо у пациентов с ИБС. Исследование О.В. Груздевой и соавт. демонстрирует снижение концентрации мРНК адипонектина у пациентов с ИБС, причем чем более выражено атеросклеротическое поражение коронарного русла, тем ниже уровень экспрессии гена адипонектина [5].

В исследовании А.Е. Sirbu и соавт. не получено связи между уровнем мРНК адипонектина висцеральной жировой ткани и ИМТ или ОТ, а также адипонектином сыворотки. Однако участники с ожирением и инсулинерезистентностью, оцениваемой при помощи индекса HOMA-IR, имели более низкие уровни экспрессии адипонектина, чем участники без инсулинерезистентности [13]. Снижение уровня адипонектина в висцеральной и подкожной жировой ткани у лиц с ожирением было продемонстрировано в исследованиях Т. Hörbelt и соавт. [14] и М.И. Jonas и соавт. [15]. Наши данные также демонстрируют обратную зависимость адипонектина в висцеральной жировой ткани от избыточной массы тела, причем эта зависимость сохраняется у мужчин и в более старшей возрастной группе.

Одной из первых открытых функций резистина стало формирование резистентности к инсулину, что легло в основу его названия. Позднее было показано, что резистин обладает широким рядом эффектов: оказывает влияние на липидный обмен, способствует

синтезу и секреции провоспалительных цитокинов и дифференциации моноцитов в макрофаги. Кроме того, влияет на сократимость сердца, активность гладкомышечных клеток, ангиогенез, проникаемость эндотелия, функцию почек [16]. Впервые резистин был обнаружен в адипоцитах грызунов и считался белком, синтезируемым исключительно в жировой ткани, однако у человека наиболее высокие уровни его экспрессии были зарегистрированы в клетках костного мозга [17]. Высокие уровни мРНК и белка резистина при одновременном снижении адипонектина в подкожной жировой ткани были характерны для лиц с ожирением. При этом в висцеральной жировой ткани значимых различий не получено [15].

В другом исследовании был сделан вывод о связи между резистином жировой ткани и нарушенной гликемией натощак у женщин Южной Азии [18]. Наши данные свидетельствуют о наличии связи между резистином и уровнем ДАД, что впервые показано для жировой ткани. Примечательно, это зависимость имеет обратный характер, т. е. при увеличении ДАД концентрация резистина снижается. Однако связь между АГ, высоким нормальным АД и уровнем резистина ранее уже была описана для его циркулирующей формы [19–21]. Механизм, лежащий в основе действия резистина при возникновении АГ, остается неизвестным.

Исследование, проведенное на мышах, позволяет выдвинуть предположение, что в основе данного эффекта лежит активация резистином ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) через путь TLR4/P65/Agt, в результате чего увеличивается экспрессия ангиотензиногена, предшественника ангиотензина II, основного эффектора РААС. В пользу данной теории свидетельствует также отсутствие повышения АД после введения резистина мышам на фоне предварительного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [22]. Другой потенциальный механизм основан на снижении экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), снижении биодоступности NO, что в свою очередь ведет к нарушению эндотелий-зависимой вазорелаксации [23]. Сделанные нами открытия требуют дальнейшего уточнения и объяснения обратной зависимости между уровнем резистина и ДАД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования адипокинов в жировой ткани, особенно их связи с кардиометаболическими параметрами, немногочисленны. В ходе нашего исследования удалось установить связь между адипонектином и резистином висцеральной жировой ткани и кардиометаболическими параметрами. При этом адипонек-

тин обратно ассоциирован с избыточной массой тела в группе мужчин и возрастной группы 45–65 лет, а резистин обратно ассоциирован с диастолическим артериальным давлением в группе 25–44 лет.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973/
- Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Deposits: The Framingham Heart Study. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(6):684–692.e12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002/
- Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2000;11(8):327–332. DOI: 10.1016/s1043-2760(00)00301-5
- Zhang Y., Yu M., Dong J., Wu Y., Tian W. Identification of novel adipokines through proteomic profiling of small extracellular vesicles derived from adipose tissue. *J. Proteome Res.* 2020;19(8):3130–3142. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00131.
- Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Синицкий М.Ю. и др. Экспрессия адипонектинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник РАМН*. 2021;76(2):159–168.
- Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В., Разгильдина Н.Д., Богданова Е.О., Ляпина Е.Н. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):25–35. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35.
- Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бычкова Е.Е., Кузьмина А.А., Иванов С.В. и др. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4866. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4866.
- Побожева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е. и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(4):62–69. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n517.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18(6):499–502.
- Руяткина Л.А., Руяткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинерезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–32. DOI: 10.14341/omet10082.
- Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2021;135(6):731–752. DOI: 10.1042/CS20200895.

12. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(2):447–452. DOI:10.1210/jc.2003-031005
13. Sirbu A.E., Buburuzan L., Kevorkian S., Martin S., Barbu C., Copeaescu C. et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity. *Endokrynologia Polska.* 2018;69(3):252–258. DOI: 10.5603/EP.a2018.0026.
14. Hörbelt T., Tacke C., Markova M., Herzfeld de Wiza D., Van de Velde F., Bekaert M. et al. The novel adipokine WISP1 associates with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes. *Diabetologia.* 2018;61(9):2054–2065. DOI: 10.1007/s00125-018-4636-9.
15. Jonas M.I., Kurylowicz A., Bartoszewicz Z., Lisik W., Jonas M., Domienik-Karlowicz J. et al. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2017;9:95. DOI: 10.1186/s13098-017-0293-2.
16. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2019;178:46–63. DOI: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
17. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C. et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2003;300(2):472–476. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02841-3.
18. Wijetunge S., Ratnayake R.M.C.J., Kotakadeniya H.M.S.R.B., Rosairo S., Albracht-Schulte K., Ramalingam L. et al. Association between serum and adipose tissue resistin with dysglycemia in South Asian women. *Nutrition & Diabetes.* 2019;9(1):5. DOI: 10.1038/s41387-019-0071-3.
19. Papadopoulos D.P., Makris T.K., Krespi P.G., Poulakou M., Stavroulakis G., Hatzizacharias A.N. et al. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with pre-hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.).* 2005;7(12):729–733. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2005.04888.x.
20. Zhang L., Curhan G.C., Forman J.P. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2010;21(7):1185–1191. DOI: 10.1681/ASN.2009101053.
21. Zhang Y., Li Y., Yu L., Zhou L. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(25):41529–41537. DOI: 10.18632/oncotarget.17561.
22. Jiang Y., Lu L., Hu Y., Li Q., An C., Yu X. et al. Resistin induces hypertension and insulin resistance in mice via a TLR4-dependent pathway. *Scientific Reports.* 2016;6:22193. DOI: 10.1038/srep22193.
23. Chen C., Jiang J., Lü J.M., Chai H., Wang X., Lin P.H. et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* 2010;299(1):H193–H201. DOI: 10.1152/ajpheart.00431.2009.

Вклад авторов

Тузовская О.В. – формирование базы данных, статистическая обработка данных, написание статьи. Полонская Я.В. – выполнение клинических и биохимических исследований, формирование базы данных. Гарбузова Е.В. – статистическая обработка данных, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи. Каштанова Е.В. – выполнение клинических и биохимических исследований. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Информация об авторах

Тузовская Ольга Викторовна – мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, o-nazarenko@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-4936-8362

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3538-0280

Гарбузова Евгения Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stryukova.j@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5316-4664

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2268-4186

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4936-8362

(✉) Тузовская Ольга Викторовна, o-nazarenko@list.ru

Поступила в редакцию 26.08.2024;
одобрена после рецензирования 03.03.2024;
принята к публикации 11.03.2025

УДК 616.13-004.6:616-002]-092-08
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-124-140>

Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 2)

**Авагимян А.А.¹, Кактурский Л.В.², Уразова О.И.³, Трофименко А.И.⁴,
Сукиасян Л.М.¹, Коган Е.А.⁵, Демура Т.А.⁵, Погосова Н.В.^{6,7}**

¹ Ереванский государственный медицинский университет (ЕГМУ) им. Мхитара
Республика Армения, 0025, г. Ереван, ул. Корюна, 2а

² Научно-исследовательский институт морфологии человека (НИИМЧ) им. академика А.П. Авцына
Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им. академика Б.В. Петровского
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁴ Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет (Первый МГМУ)
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (НМИЦК) им. академика Е.И. Чазова
Россия, 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, стр. 6

⁷ Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ

Достижения многочисленных исследований в изучении фундаментальных аспектов атеросклероза диктуют необходимость систематизации накопленных данных. Во второй части лекции представлен анализ роли ключевых механизмов реализации воспалительного процесса в развитии атеросклероза. Рассмотрена роль инфламмасомы, нарушений гемодинамики в сосудистой стенке, патологии *vasa vasorum*, дисфункции эндотелиоцитов, матриксных металлопротеиназ, сигнальных путей Notch и Wnt в атерогенезе, а также ассоциированные с атеросклерозом особенности патогенеза кальцификации сосудов.

Отдельным разделом представлен обзор современных фармакотерапевтических подходов к лечению атерогенной дислипидемии. Комплексный анализ современных представлений о патогенезе атеросклероза и перспективных методов лекарственной терапии позволит обозначить дальнейшие направления исследований в липидологии и вывести возможности профилактической кардиологии на потенциально новый уровень.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, инфламмасома, атерома, ингибиторы PCSK9

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 2). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):124–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-124-140>.

Atherosclerosis and inflammation – the path from pathogenesis to treatment: review of the current state of the issue (part 2)

**Avagimyan A.A.^{1*}, Kaktursky L.V.², Urazova O.I.³, Trofimenko A.I.⁴,
Sukiasyan L.M.¹, Kogan E.A.⁵, Demura T.A.⁵, Pogosova N.V.^{6,7}**

¹ Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (YSMU after M. Heratsi)

2a Koryuna St., 0025 Yerevan, Armenia.

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky” (Petrovskiy NRCS)

3 Tsyurupy St., 117418 Moscow, Russian Federation

³Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

⁴ Kuban State Medical University (KubSMU)

4 Mitrofan Sedin St., 350063 Krasnodar, Russian Federation

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

2 Building, 8 Trubetskaya St., 119048 Moscow, Russian Federation

⁶ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov (NMRCC after acad. E.I. Chazov)

6 Building, 15A Academician Chazov St., 121552 Moscow, Russian Federation

⁷ Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University),

6 Miklouho-Maclay St., 117198 Moscow, Russian Federation.

ABSTRACT

Numerous studies addressing the fundamental aspects of atherosclerosis emphasize the importance of systematically organizing the accumulated data. The second part of this lecture provides an analysis of the critical mechanisms involved in the development of atherosclerosis. This analysis includes a discussion on the roles of inflammasomes, hemodynamic disorders within the vascular wall, vasa vasorum pathology, endothelial cell dysfunction, matrix metalloproteinases, and the Notch and Wnt signaling pathways in the process of atherogenesis. Additionally, it explores the specific characteristics of the pathogenesis of vascular calcification associated with atherosclerosis. A dedicated section thoroughly reviews contemporary pharmacotherapeutic strategies for managing atherogenic dyslipidemia. A comprehensive analysis of current concepts regarding the pathogenesis of atherosclerosis, along with promising approaches to drug therapy, will facilitate the identification of future research directions within the field of lipidology. This endeavor has the potential to elevate preventive cardiology to a new standard.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, inflammasome, atheroma, PCSK9 inhibitors

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

For citation: Avagimyan A.A., Kaktursky L.V., Urazova O.I., Trofimenko A.I., Sukiasyan L.M., Kogan E.A., Demura T.A., Pogosova N.V. Atherosclerosis and inflammation – the path from pathogenesis to treatment: a state-of-the-art review (part 2). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):124–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-124-140>.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз – одна из главных проблем профилактической кардиологии, на которую традиционно обращено пристальное внимание при разработке национальных программ первичной и вторичной профилактики атеросклероз-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы (аССЗ) и программ кардиореабилитации [1–4].

Согласно многоцентровому исследованию ЭССЕ-РФ, включающему данные респондентов 25–64 лет 13 регионов Российской Федерации (РФ), распространность гиперхолестерolemии (уровень общего холестерола (ОХС) в крови 5,0 ммоль/л и более) в среднем составила $58,40 \pm 0,34\%$, что указывает на крайне высокую частоту атерогенной дислипидемии в исследуемой популяции [5].

В Соединенных Штатах Америки, в рамках исследования «The National Health and Nutrition Examination Survey», установлено, что уровень ОХС более 200 мг/дл и холестерола липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 130 мг/дл и более встречается среди 32,8 и 36,2% обследованных лиц соответственно [6].

По данным многоцентрового, кросс-секционного, обсервационного исследования EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice), включающего данные 12 стран (Австрия, Бельгия, Германия, Франция, Греция, Турция и другие, в том числе и Россия) с финальным размером выборки в 7 641 пациента, доля лиц с атерогенной дислипидемией составила более 20% [7]. Популяция EURIKA включала европейских пациентов в возрасте не младше 50 лет, с не менее чем одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но без истории ССЗ в анамнезе.

Согласно данным исследования STEPs 2021, доля лиц с атерогенной дислипидемией (по всем показателям липидограммы) среди населения Исламской Республики Иран составила 81,0% [8].

В кросс-секционном исследовании, выполненном на основе проекта China-PEACE, за 2014–2019 гг. приняли участие 2 660 666 лиц в возрасте от 35 до 75 лет из всех провинций Китайской Народной Республики. Среди обследованных лиц доля пациентов с атерогенной дислипидемией составила 33,8% [9].

Таким образом, рассматривая показатели распространенности нарушений липидного обмена, полученные при анализе разных популяций, с различными национальными особенностями пищевого поведения, можно сделать вывод о том, что атерогенные дислипидемии являются проблемой глобального масштаба.

В связи с этим крайнюю актуальность имеют изучение патогенеза атеросклероза и разработка новых методов его терапии, направленных на нормализацию липидного обмена и стабилизацию воспалительного статуса, так как роль воспаления в развитии аССЗ не вызывает сомнений. В настоящее время атеросклероз воспринимается научным сообществом как воспалительное заболевание артерий, запускающее механизмы старения сосудов и поражения органов-мишеней [10, 11]. Учитывая данный факт, изучение проблем атерогенеза с позиции воспалительной теории – актуальное фундаментальное направление с прямым выходом в реальную клиническую практику [12–16].

В рамках второй части настоящей лекции мы продолжаем обсуждать роль клинически значимых аспектов патогенеза воспаления в развитии атеросклероза, а также приводим обзор терапевтических подходов, базирующихся на достижениях современной липидологии.

РОЛЬ ИНФЛАММАСОМЫ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

В контексте ведущей роли воспаления в патогенезе атеросклероза стоит подчеркнуть роль инфламмасомы, так как известно, что данный внутриклеточный мультибелковый комплекс играет важную роль в связи между липидным обменом и low-grade воспалением сосудистой стенки [17]. Кристаллы холестерола и окисленные липопротеины активируют моноциты и макрофаги, генерируя воспалительный ответ с последующей продукцией провоспалительных интерлейкинов (IL) IL-1 β и IL-18. Окисленные ЛПНП распознаются рецепторами CD36 на рекрутированных моноцитах, что приводит к активации инфламмасомы NLRP3 [18].

В обработанных липополисахаридом (ЛПС) моноцитах насыщенные жирные кислоты могут вызвать высвобождение IL-1 β , чего не наблюдается в отношении ненасыщенных жирных кислот [19]. Как и моноциты, эндотелиальные клетки также демонстрируют активацию NLRP1 после стимуляции плазмой крови с высоким уровнем триацилглицеролов и ЛПОНП [20]. При этом, помимо нарушений липидного метabolизма, в запуске атерогенез-ассоциированного воспаления задействованы и другие механизмы. Гипоксия и ассоциированный с гипоксией HIF-сигналинг (посредством гипоксия-индукции фактора (HIF)-1 α) в атеросклеротических бляшках потенцируют экспрессию NLRP3 в макрофагах и замедляют деградацию proIL-1 β [21].

Гемодинамически-индукционное напряжение сдвига через механизм mechanотрансдукции повышает экспрессию SREBP2 (белок, связывающий

стерольные регуляторные элементы) и запускает новую волну атерогенеза. При этом важную роль в закреплении аберрантного липидного метаболизма играет рост экспрессии NLRP3 в эндотелиоцитах [22]. Большое значение в атерогенезе также имеет развитие дисфункциональной аутофагии в атеросклеротических бляшках, что подтверждается ростом экспрессии маркеров аутофагии ATG13 и LC3 в эндотелиоцитах аорты. При этом у мышей без белка ATG5 (необходимого для аутофагии) увеличивается активность воспаления и размер бляшки. Полученные данные указывают на важность аутофагии в патогенезе аССЗ [23].

У мышей, находящихся на диете с высоким содержанием холестерола, гемопоэтическая делеция NLRP3, ASC или IL-1 α /IL-1 β приводила к уменьшению атерогенеза и уровня IL-18 [24]. Фармакологическое ингибирование NLRP3 на фоне применения колхицина увеличивает количество гладкомышечных клеток (ГМК) и коллагена в атеросклеротической бляшке, что обеспечивает ее переход в более стабильный фенотип [25].

НАПРЯЖЕНИЕ СДВИГА СТЕНКИ СОСУДА И АТЕРОСКЛЕРОЗ

В нормальных условиях равномерный ламинарный ток крови, воздействуя на интиму артерий, индуцирует секрецию моноксида азота (NO). В свою очередь выделяющийся в физиологических условиях NO регулирует тонус сосудистой стенки и участвует в поддержании противовоспалительных и антитромботических свойств эндотелия. Как известно, образование и распространение атеромы происходит очагово, преимущественно в области бифуркации или отхождения боковых ветвей артерии, т.е. в зонах с неравномерным (турбулентным) током крови [26]. Такой характер тока крови создает низкое напряжение сдвига стенки (WSS), которое индуцирует воспаление сосудов и способствует развитию атеросклероза.

WSS – это тангенциальная сила механического трения текущей крови, действующая продольно на эндотелий стенки артерий [27]. Специфические эндотелиальные биомеханические рецепторы гликокаликса эндотелиоцитов воспринимают механические импульсы и различают ламинарный и турбулентный типы кровотока, переводя WSS в биохимические сигналы [28]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция, обусловленная WSS, тесно ассоциирована с воспалением и нарушением липидного обмена в сосудистой стенке, что способствует прогрессированию атеросклероза. Стоит отметить, что несмотря на исходную связь индукции атерогенеза с областями стенки артерий с низким WSS, формирующиеся

в области растущей атеросклеротической бляшки зоны высокого WSS связаны с формированием ее нестабильного фенотипа [29]. При увеличении WSS происходит уменьшение функционирования механорецептора KLK10, что опосредует преобразование нормальной транскриптомной сигнатуры артерий в аварийную [30]. Воспалительные изменения внутри бляшки приводят к ее гипоксии. Это дает начало неоваскуляризации, происходящей из адвентициальной *vasa vasorum*, что способствует росту уязвимости бляшек [31].

В контексте обсуждения *vasa vasorum* стоит отметить теорию запуска атеросклероза именно из данных микрососудов сосудистой стенки артерий [32]. Микросудистая сеть *vasa vasorum* (включая артериальные, венозные и лимфатические сосуды разного калибра) является важнейшей анатомической и функциональной структурой, обеспечивающей метаболические потребности адвентиции и периваскулярной жировой ткани, а также внешней части медиального слоя крупных артерий [33]. Нарушение регуляции кровообращения в *vasa vasorum* принимает участие в патогенезе атеросклероза, что подтверждается наличием во внешних слоях пораженных атеросклерозом артерий множества нейроиммунных сердечно-сосудистых интерфейсов (NICIs), представленных окончаниями аксонов вблизи ГМК меди и макрофагов периваскулярной жировой ткани [34].

Многочисленные новообразованные *vasa vasorum* обнаруживаются в изобилии в богатых липидами бляшках и экспрессируют повышенные уровни молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, что обеспечивает избыточный приток иммунных клеток и связано с нестабильностью бляшек [35]. Несмотря на то, что концепция инициальной патологии *vasa vasorum* в запуске атерогенных изменений в настоящее время имеет ряд пробелов, их роль в атерогенезе крайне важна, причем как в рамках концепции «снаружи внутрь», так и при классическом подходе к изучению.

При воспалении сосудистой стенки в межклеточных соединениях эндотелия происходит фосфорилирование сосудистого эндотелиального (VE) кадгерина Src-киназой 3. При этом дефосфорилирование VE-кадгерина VE-протеинкиназой (VE-PTP) предотвращает его интернализацию и стабилизирует адгезионные соединения эндотелиоцитов [36, 37]. Кроме того, диссоциация VE-PTP от VE-кадгерина обуславливает лейкоцитарный дипедез и рост проницаемости сосудов *in vivo* в модели, вызванной фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотоксином [38]. Известно, что связывание лимфоцитов с молекулой адгезии VCAM-1 и

стимуляция эндотелиоцитов VEGF запускают общий каскад сигналов, включающий связанный с Ras субстрат ботулинического токсина C3, NADPH-оксидазу, активные формы кислорода и богатую пролином тирозинкиназу 2 [39, 40]. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции кинетики взаимодействия VE-PTP и VE-кадгерина, остаются в значительной степени неописанными.

Сигнальный белок 2, содержащий домен SCUBE2, обеспечивает целостность сосудистой стенки, привлекая VE-PTP для дефосфорилирования VE-кадгерина. Данный процесс способствует стабилизации эндотелиальных адгезивных соединений и поддерживает барьерную функцию интимы [41]. Исследования генетической сверхэкспрессии и фармакологической индукции SCUBE2 дополнительно свидетельствуют в пользу концепции, что терапевтическая регуляция SCUBE2 может быть полезна для стабилизации сосудистого русла [42].

Воспаление также стимулирует развитие дистрофического обывествления в некротическом очаге атеросклеротической бляшки в качестве реакции заживления в ответ на воспалительную активацию макрофагов [43]. Гибель макрофагов и ГМК высвобождает везикулы, действующие как центры «зародышеобразования» для отложения кристаллов гидроксиапатита. Их агрегация формирует микрокальцинаты диаметром менее 50 мкм, внедряющиеся в фиброзную покрышку бляшки [44, 45]. Микрокальцинаты в значительной степени способствуют нестабильности атеросклеротических бляшек; кроме того, микрокальцинаты вызывают механическое напряжение внутри фиброзной капсулы, генерируя тем самым новые импульсы воспаления в бляшке [46].

Стонет также отметить, что эктопическое отложение солей гидроксиапатита кальция происходит задолго до стадии атерокальциноза. При атеросклеротическом воспалении различные типы клеток, такие как ГМК сосудов, резидентные перициты, циркулирующие стволовые клетки и клетки адвенции, дифференцируются в остеобластные клетки, что приводит к кальцификации сосудов [47]. Например, ГМК теряют часть своего сократительного фенотипа, что подтверждается подавлением экспрессии α -актина гладких мышц (α -SMA) и SM-22, с последующим аномальным повышением экспрессии генов, участвующих в остеогенезе, в частности связанного с Runt фактора транскрипции 2 (Runx2), остеопонтина, остеокальцина и др. [48, 49].

Кальциноз сосудов инициируется матриксными везикулами, которые продуцируются остеобластоподобными клетками и действуют как места осаждения кристаллов гидроксиапатита [50]. Между тем из-

за сверхэкспрессии матриксной металлопротеиназы ММП-9 происходит разрушение эластина, что способствует переключению ГМК с сократительного на продуцирующий фенотип [51].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ БЛЯШЕК

Атеросклеротические бляшки состоят в основном из внеклеточного матрикса (ВКМ), представленного коллагеном, эластином, а также протеогликанами и гликозаминогликанами, синтезируемыми ГМК стенки артерий [52]. В условиях атерогенного воспаления цитокины (IL-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF α)) индуцируют секрецию металлопротеиназ, особенно ММП-1, ММП-8, ММП-9, ММП-12 и ММП-13, макрофагами под контролем микроРНК [53–55].

ММП катализируют разрушение интерстициального коллагена, что приводит к истончению и ослаблению фиброзной капсулы. Это делает бляшку нестабильной [56]. Кроме того, стабильность фиброзной капсулы зависит от поперечного сшивания коллагеновых волокон, которое опосредовано ферментом лизилоксидазой (LOX), экспрессируемым эндотелиоцитами [57]. Эндотелиальная дисфункция и фенотипический переход ГМК сопровождаются снижением активности LOX и приводят к аномальному сшиванию коллагена, что ослабляет фиброзную капсулу и увеличивает количество растворимых форм коллагена, которые подвергаются ММП-опосредованной деградации [58].

В нестабильных атеросклеротических бляшках повышена активность ММП-7, ММП-9 и увеличивается тканевая экспрессия ММП-2 и ММП-9 наряду со снижением экспрессии коллагена 4-го типа [59]. Из трех типов нестабильных атером наибольшая тканевая экспрессия ММП-9 выявлена в бляшках липидного типа в сравнении с дистрофически-некротическим и воспалительно-эрозивным типами, в то время как экспрессия коллагена 4-го типа преобладала в дистрофически-некротических атеросклеротических бляшках. Помимо ММП, установлено 8-кратное значимое увеличение экспрессии гена *APOE* ($p < 0,001$) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического вида, в то время как в стабильных атеросклеротических бляшках отмечалось 8-кратное статистически значимое увеличение экспрессии генов *LDLR* и *APOB* ($p < 0,001$) [60].

Интересно отметить, что уровень адипонектина в атеросклеротической бляшке прямо, а секретина – обратно пропорционален сывороточному уровню ОХС ЛПВП. Более того, уровень глюкагона в условно интактной интиме в 2,1 раза ниже, чем во фрагментах со стабильной атеросклеротической

бляшкой; также установлено, что уровень секретина прямо ассоциирован со стабильностью бляшки [61].

В последние десятилетия все больше внимания исследователей уделяется такому явлению, как эрозия атеросклеротической бляшки. Бляшки, подвергшиеся поверхностной эрозии, демонстрируют меньшее накопление липидов, менее выраженное некротическое ядро, умеренную численность воспалительных клеток и целостную фиброзную капсулу [62]. Образующиеся в результате поверхностных эрозий тромбы имеют белый цвет и богаты тромбоцитами, в то время как связанные с разрывом бляшки тромбы красные (богаты фибрином и эритроцитами) [63].

ПАРАЛЛЕЛЬ МЕЖДУ СИГНАЛЬНЫМИ ПУТЯМИ NOTCH И WNT И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Notch – клеточный сигнальный путь, который опосредует межклеточную коммуникацию и участвует в регуляции гомеостаза [64]. Notch-каскад защищает от эндотелиальной дисфункции, вызванной воздействием провоспалительных цитокинов, и регулирует фенотипический переход клеток [65]. Все больше исследований демонстрирует, что Notch играет важную роль в передаче сигналов, вызванных изменением WSS [66]. Активация Notch обеспечивает противовоспалительную, антиатерогенную среду, поддерживающую целостность эндотелия, в том числе за счет обеспечения целостности адгезивных соединений эндотелиоцитов [67]. Notch также является ключевым сигнальным каскадом для регуляции структуры и функции ГМК. Экспрессия рецепторов Notch 2 и 3, а также основного лиганда Jagged1 обнаружена в ГМК [68]. Мутации Notch 2 и 3 могут приводить к дефектам в развитии ГМК, что является убедительным доказательством участия сигнализации Notch в регуляции сосудистой дифференцировки во время ангиогенеза [69]. Сигнализация Jagged1-Notch3, опосредованная черезnidogen-2, важна для поддержания сократительного фенотипа ГМК *in vitro* и *in vivo* [70].

Wnt является мультитаргетным сигнальным каскадом, представленным тремя основными внутриклеточными сигнальными путями – канонический путь (Wnt/β-катенина), неканонический путь Wnt/PCP (регулирует динамику цитоскелета посредством активации JNK (C-Jun N-терминалная киназа) малыми G-белками) и Wnt/Ca²⁺-зависимый путь [71]. Наряду с пролиферацией и дифференцировкой клеток, путь Wnt также принимает участие в регуляции липидного обмена [72]. Стабилизация β-катенина посредством передачи сигналов Wnt, активации синтеза жирных кислот через передачу сигналов

Akt/mTOR играет центральную роль в метаболизме липидов в стеатозной печени [73].

Показана обратная связь между активацией Wnt и тяжестью атеросклероза, так как активация пути Wnt после снижения уровня липидов усиливает реакцию IL-4 в макрофагах через ось PGE2/STAT3. Dickkopf-2 (DKK2) (отрицательный регулятор Wnt/β-катенина) участвует в активации макрофагов при атеросклерозе [74]. Нокдаун DKK2 значительно снижает уровень экспрессии генов, связанных с поляризацией дифференцировки макрофагов в провоспалительный тип M1, но повышает уровень маркеров поляризации макрофагов противовоспалительного типа M2 и значительно ослабляет образование пенистых клеток [75].

РОЛЬ микроРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Роль микроРНК при атеросклерозе многогранна. Так, например, miR-520c-3p предотвращает повреждение эндотелиоцитов и стабилизирует функционирование эндотелия путем регуляторного воздействия на такие звенья патогенеза, как пролиферация, апоптоз и реакция адгезии эндотелиоцитов [76]. Более того, miR-181a-5h, miR-181a-3p и miR-250b, подавляя экспрессию ядерного фактора NF-κB, модулируют выраженность хронического вялотекущего (low-grade) воспаления сосудистой стенки, замедляя прогрессию стромально-сосудистых дистрофических изменений [77]. В то же время miR-488 [78] и miR-183-5p [79] проявляют проатерогенное воздействие, стимулируя функциональную перестройку ГМК и усиливая выраженность воспалительной инфильтрации сосудистой стенки.

Аналогичное двоякое воздействие микроРНК оказывают и на макрофаги. Так, miR-10a, miR-210 и miR-383 стабилизируют метаболизм митохондрий и окислительно-восстановительный статус клеток, что приводит к уменьшению явлений апоптоза и некроптоза [80]. Стоит отметить роль miR-181a-3p/5p и miR-155-5p в выраженному атерома-стабилизирующем воздействии [81]. В противовес положительным эффектам, высокие титры miR-155 коррелируют с активацией NLRP3 через киназу ERK1/2 [82]. Кроме того, проатерогенным потенциалом обладает miR-216a, которая потенцирует воспаление посредством Smad3/NF-κB каскада [83].

ВЗГЛЯД НА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕОРИИ АТЕРОГЕНЕЗА

Параллельно активному изучению молекулярных механизмов атерогенеза идет расширение лекарственного арсенала гиполипидемической

терапии, что повышает возможности современной кардиологии.

Базовыми препаратами гиполипидемической терапии традиционно считаются ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы – статины (в частности, розувастатин, питавастатин и аторвастатин) как без, так и в комбинации с эзетимибом – селективным ингибитором всасывания холестерола, нацеленного на переносчика стеринов Neimann-Pick-like1 (NPC1L1) [84]. Такая комбинация считается общепринятой и соответствует рекомендациям как Российского, так и Европейского кардиологических обществ.

В контексте настоящей лекции стоит остановиться на противовоспалительном потенциале статинов. Анализируя механизм действия статинов, можно объяснить часть их плейотропных эффектов тем, что блокада мевалонатного пути синтеза холестерола снижает уровень таких изопренOIDНЫХ промежуточных продуктов, как фарнезилпирофосфат и геранил-геранилпирофосфат. Снижение их уровня меняет пренилирование ряда белков, что обуславливает влияние статинов на аутофагию и воспаление [85]. Более того, статины могут подавлять адгезию и миграцию клеток воспаления, уменьшая экспрессию интегринового димера CD11, белка суперсемейства иммуноглобулинов VCAM-1 и лейкоцитарно-функционального антигена-1 (LFA-1), а также снижать экспрессию моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и IL-8 [86].

Другим противовоспалительным механизмом статинов является их способность снижать уровни интерферона γ (INF γ), окисленных ЛПНП (oxLDL) и сывороточного ароА-І [87, 88]. Также открыты следующие потенциальные механизмы противовоспалительного эффекта статинов, опосредованные через сигнальные пути Toll-подобных рецепторов (TLR): ингибирование пренилирования регуляторных белков, прямое или косвенное ингибирование NF-kB и MyD88/NF-kB оси наряду с активацией элементов антиоксидантного ответа (ARE) [89]. Кроме того, статины способны снижать сигнал, опосредованный трансформирующим фактором роста TGF-1 β в Т-лимфоцитах, подавлять созревание человеческих дендритных клеток, вызванное oxLDL, нарушать активацию Т-лимфоцитов и стимулировать пул регуляторных Т-лимфоцитов [90]. Для раскрытия полных молекулярных механизмов и многогранного противовоспалительного потенциала статинов необходимы дальнейшие исследования.

В то же время существует ряд проблем, к примеру побочные эффекты статинов, в частности статин-индированные миопатия и гипергликемия, частичная и полная резистентность к статинам, наличие

остаточного (резидуального) сердечно-сосудистого риска, а также высокие уровни триглицерид-богатых липопротеинов, несмотря на достижение целевых показателей общего холестерола, а также холестерола ЛПНП и триацилглицеролов [91–97]. В связи с вышеотмеченными проблемами на сегодняшний день активно разрабатываются и внедряются в практику новые препараты, направленные на нормализацию обмена холестерола. Из большого перечня гиполипидемических молекул наиболее перспективными являются:

1. PCSK9-модифицирующие агенты. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), в частности эволокумаб и алирокумаб – активно применяемые в современной клинической практике инновационные препараты [98–100]. Якорными исследованиями гиполипидемического потенциала эволокумаба и алирокумаба являются FOURIER [101] и ODYSSEY-OUTCOMES [102]. Согласно данным метаанализа 41 рандомизированного клинического исследования (кумулятивная выборка 76 304 пациента, из которых 49 086 получали эволокумаб, а 27 218 – алирокумаб), PCSK9 ингибиторы достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда, рестеноза коронарных артерий и ишемического инсульта. При этом они являются хорошо переносимыми и безопасными препаратами, значительно снижающими уровни холестерола-ЛПНП [103].

Помимо весомого благоприятного эффекта на липидный обмен и на риск развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE) [104], PCSK9 ингибиторы также проявляет значительное противовоспалительное воздействие. Исследование Европейского совместного проекта по воспалению и ремоделированию сосудистой стенки при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании атеросклероза (ATHEROREMO-IVUS) показало, что уровни PCSK9 в сыворотке крови связаны с увеличенным абсолютным объемом воспалительной бляшки и размером некротического ядра бляшки [105]. Также отмечается четкая корреляционная связь между сывороточным уровнем PCSK9 с концентрацией провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , TNF α , макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и высокочувствительного С-реактивного белка hs-CRP [106]. Установлено, что PCSK9 усиливает инфильтрацию воспалительных моноцитов в стенку сосуда за счет взаимодействия PCSK9-LDLR (менее выражено с LRP5) с бляшками. Это непосредственно способствует дестабилизации бляшек [107].

PCSK9 сам по себе напрямую вызывает воспаление и усугубляет атеросклероз, в том числе неза-

висимо от рецептора ЛПНП. Показано, что PCSK9 усугубляет атеросклероз у мышей с нокаутом гена рецептора ЛПНП. Белок 1, ассоциированный с аденилатцилазой (CAP1), является основным трансдуктором для реализации воспалительного действия PCSK9, включая индукцию цитокинов, Toll-подобного рецептора 4, скавенджер рецепторов и рецепторного белка лектинового типа LOX-1 (окисленный рецептор липопротеинов низкой плотности 1) [108]. Ключевыми медиаторами воспалительного каскада являются тирозинкиназа селезенки (Syk) и протеинкиназа С дельта (PKC δ), активируемые после образования комплекса PCSK9-CAP1 [109]. Установлено, что в мононуклеарах периферической крови человека уровни PCSK9 положительно коррелируют с фосфорилированием Syk, PKC δ и p65 [110]. Таким образом, противовоспалительный эффект ингибирования PCSK9 очевиден и имеет весомую клиническую значимость.

В контексте обсуждения лекарственных подходов, базирующихся на PCSK9, стоит обсудить препарат на основе малой интерферирующей РНК (миРНК) – инклисиран [111, 112]. Инклисиран представляет собой двухцепочечную модифицированную миРНК, связанную с N-ацетилгалактозамином (GalNAc). GalNAc является лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессируемого гепатоцитами. Препарат специфически связывается с матричной РНК, транскрибирующей последовательность гена, кодирующего PCSK9 [113]. Таким образом, инклисиран, будучи миРНК, нарушает трансляцию PCSK9, расщепляя мРНК и тем самым снижая выработку PCSK9. Якорными, в отношении гиполипидемического потенциала, являются серии исследования ORION [114], которые наряду с метаанализами [115, 116] подтверждают клиническую эффективность данной стратегии как в отношении достижения целевых показателей липидограммы, так и снижения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Стоит отметить, что часть серий исследования ORION продолжаются по сегодняшний день.

2. Ингибиторы липопротеина (a). Липопротеин (а), или ЛП(а), – независимый фактор общего и резидуального риска ССЗ [117, 118]. У лиц с высоким уровнем ЛП(а) (>125 нмоль/л; >50 мг/дл) наблюдается повышение активности воспаления стенки артерий, характеризующееся активацией эндотелия окисленными фосфолипидами, переносимыми ЛП(а), и привлечением циркулирующих моноцитов, что приводит к повышенной секреции хемоатрактантов и провоспалительных цитокинов, росту экспрессии молекул адгезии и миграции лейкоцитов через сосудистую стенку [119]. К сожалению, здо-

ровый образ жизни слабо влияет на уровень ЛП(а), поэтому иногда единственным выходом из ситуации является экстракорпоральная терапия, а именно аферез липопротеидов, что также подтверждается в последнем консенсусе Американской ассоциации сердца от 2024 г. по проведению афереза ЛП [120].

Частицы ЛП(а) могут пересекать эндотелиальный барьер, задерживаться в артериальной стенке и способствовать росту атеросклеротических бляшек [121]. Окисленные фосфолипиды, переносимые ЛП(а), запускают апоптоз макрофагов и способствуют «неустойчивости» атером [122]. Липопротеин (а) содействует воспалению стенки артерий, повышая экстравазацию моноцитов и активацию эндотелия [123]. Установлено, что эти эффекты реализуются посредством молекул адгезии ICAM-1, а также за счет роста активности фермента 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бифосфатазы (PFKFB)-3, индуцированной ЛП(а) [124].

Данная группа препаратов является инновационным подходом в гиполипидемической терапии, так как высокий уровень ЛП(а) – сильный и независимый фактор риска ССЗ. С 2024 г. известны следующие препараты: пелакарсен [125], олпасиран [126], зерласиран [127], леподисиран [128] и муvalаплин [129]. Стоит отметить, клинические исследования препаратов данной группы вызвали большой интерес в научном мире, в частности OCEAN(a)-DOSE [130], KRAKEN [131], ALPACAR [132] и другие.

3. Антисмысловые олигонуклеотиды. Воланесорсен и олезарсен являются антисмысловыми олигонуклеотидами против мРНК аполипопротеина C3 (APOC3); данные препараты активно изучаются в качестве средства лечения синдрома семейной хиломикронемии [133]. Воланесорсен блокирует синтез аполипопротеина C3 в ядре гепатоцитов путем ингибирования мРНК APOC3; существует два основных клинических исследования с воланесорсеном: APPROACH [134] и его открытая расширенная часть (OLE) [135], а также COMPASS [136]. Олезарсен является усовершенствованной формой воланесорсена, поскольку конъюгирован с N-ацетилгалактозамином, аминосахаридом с сильным средством связывания с рецептором асиалогликопротеина типа 1, что улучшает его адресную доставку в гепатоциты [137]. Доказательная база эффективности данного препарата представлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [138], где установлено, что олезарсен понижает уровни аполипопротеина C3, триацилглицеролов и атерогенных липопротеинов у пациентов с умеренной гипертриацилглицеролемией и высоким риском или с установленным сердечно-сосудистым заболеванием.

4. Бемпедоевая кислота. Бемпедоевая кислота – длинноцепочечная тетраметилзамещенная кетоди-кислота, представленная линейной молекулой. Принадлежит к семейству «мошеннических» жирных кислот [139]. Бемпедоевая кислота – гиполипидемический препарат, представляющий собой ингибитор фермента АТФ-цитратлиазы, катализирующей одну из реакций синтеза холестерола [140]. Это первый в своем классе лекарственный препарат, который действует путем ингибирования аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы [141]. Выявлено, что главным отличием механизма действия bempedoевой кислоты является образование ее активного метаболита только в печени, поэтому она не вызывает мышечных нежелательных реакций [142].

Безопасность и эффективность длительного применения bempedoевой кислоты рассматривалась в программе CLEAR (Cholesterol Lowering via BEmpedoic Acid, an ACL-inhibiting Regimen), включающей следующие четыре исследования фазы 3: CLEAR Tranquility [143], CLEAR Harmony [144], CLEAR Wisdom [145] и CLEAR Serenity [146].

Бемпедоевая кислота приводит к активации экспрессии рецепторов ЛПНП, снижению уровня холестерола ЛПНП, ослаблению атерогенеза, снижению уровня липидов в гепатоцитах и массы тела, а также к улучшению гликемического контроля [147, 148]. В этом отношении как генетическое ингибирование ACLY (АТФ цитратлиазы) в гепатоцитах, так и фармакологическое ингибирование ACLY с помощью bempedoевой кислоты подавляет синтез жирных кислот и холестерола и увеличивает окисление жирных кислот без увеличения уровня циркулирующих триацилглицеролов. Более того, исследования на мышиных звездчатых клетках печени и человека показали, что bempedoевая кислота также тормозит развитие фиброза печени за счет подавления путей, участвующих в образовании коллагена [149].

5. Эвинакумаб. Эвинакумаб – моноклональное антитело против антиопоэтин-ассоциированного пептида 3 (ANGPTL3), циркулирующего белка, секретируемого печенью, который регулирует гидролиз триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); данный препарат применяется, как правило, при рефрактерной гомозиготной семейной гиперхолестерolemии [150].

6. Ломитапид. Ломитапид снижает уровень холестерола путем ингибирования микросомального белка-переносчика триацилглицеролов (MTP) [151]. MTP участвует в загрузке триацилглицеролов на апоплопротеин B100, который является частью сборки ЛПОНП. После секреции гепатоцитами ЛПОНП преобразуются в ЛПНП. Блокируя сборку ЛПОНП,

ломитапид снижает высвобождение ЛПОНП и опосредованную ЛПОНП секрецию триацилглицеролов, что приводит к снижению концентрации ЛПНП в плазме крови [152]. Ломитапид одобрен FDA и EMA для лечения взрослых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестерolemии в качестве дополнения к диете с низким содержанием жиров и другим липид-снижающим методам лечения с ЛПНП-аферезом и без него [151].

Несмотря на столь внушительный терапевтический потенциал новых лекарственных препаратов, в силу отсутствия крупномасштабных двойных слепых рандомизированных исследований, а также отсутствия большего клинического опыта применения и высокой стоимости, они являются терапией запаса (резерва) и назначаются в случаях, если при максимально допустимой (переносимой) дозе статина с эзетимибом не достигаются целевые показатели липидограммы и (или) отмечается полная непереносимость статинов [153, 154].

7. Колхицин. В контексте тенденций в современной кардиологии отдельно стоит остановиться на роли колхицина в терапии атеросклероза. Колхицин является важным лекарственным препаратом, механизм действия которого связан с влиянием на структуру и функцию клетки. Данный препарат оказывает двухфазное действие на микротрубочки, так как в низких концентрациях останавливает рост микротрубочек, а в высоких – способствует их деполяризации [155]. Колхицин ингибирует полимеризацию тубулина, разрушая клеточный цитоскелет, что приводит к нарушению ряда внутриклеточных процессов, включая митоз, внутриклеточный транспорт и фагоцитоз [156]. Кроме того, колхицин ингибирует хемотаксис и адгезию нейтрофилов к воспаленному эндотелию, в том числе опосредованно за счет изменения экспрессии VE-селектина на эндотелиоцитах [157]. Колхицин также тормозит экспрессию L-селектина, предотвращая рекрутование нейтрофилов, и влияет на функцию нейтрофилов, ограничивая их экстравазацию, а также нормализует макрофагальную активность и функционирование инфламмасомы [158].

Помимо влияния на нейтрофилы, колхицин демонстрирует антитромботическую активность, снижает лейкоцитарно-тромбоцитарную агрегацию (как моноцитарную, так и нейтрофильную), а также уровень поверхностных маркеров активности тромбоцитов, таких как Р-селектин и PAC-1 (активированный GP IIb/IIIa) [159].

Таким образом, разнообразные эффекты колхицина, включающие модуляцию цитоскелета клетки, противовоспалительную и антитромботическую ак-

тивность, обусловливают его высокую клиническую значимость в понижении общего и резидуального сердечно-сосудистого риска при атеросклерозе [160]. Имеется обширная доказательная база использования колхицина при атеросклерозе, в частности стоит упомянуть следующие исследования: COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcomes) [161], LoDoCo (Low Dose Colchicine) [162], COVERT-MI (Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction) [163], CONVINCE (Colchicine for prevention of Vascular Inflammation in Non-CardioEmolic Stroke) [164].

8. Биологически активные добавки в липидологии.

Параллельно конвенциональной медикаментозной терапии активно изучается роль различных биологически активных веществ с гиполипидемической активностью, в частности хитозана, урсоловой кислоты, наттокиназы, спермидина, таурина, экстрактов косточек винограда и граната, а также множества других соединений природного происхождения, позиционируемых в качестве атеропротективных и гиполипидемических веществ [165, 166]. Традиционно данная тема считается дискуссионной. К сожалению, имеющиеся данные касательно эффективности и безопасности указанных соединений ограничены, трудно сопоставимы, а иногда и вовсе противоречивы.

В то же время это не исключает их возможной пользы, что подтверждается в ходе крупных плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных исследований. Так, например, в ходе исследования COSMOS (COscoa Supplements and Multivitamin Outcomes Study) получена доказательная база по благоприятному воздействию флавоноидов какао на уровень сердечно-сосудистой смертности – снижение на 27% [167]. Также в рамках сетевого метаанализа (131 исследование, общая выборка 13 062 пациента) проведено сравнительное исследование эффективности различных диетических добавок, таких как артишок, берберин, бергамот, чеснок, экстракт зеленого чая, растительные стеролы/станолы, поликозанолы, красный дрожжевой рис, силимарин, спирулина. Установлено, что наибольшим атеропротективным эффектом обладают экстракты бергамота и красного дрожжевого риса [168].

Необходимо помнить, что в подавляющем большинстве случаев положительный эффект вышеотмеченных соединений, хотя и является статистически значимым по отношению к группе плацебо, но не сопоставим со статинами. Интерпретация данных имеющихся исследований сильно осложняется высокой вариабельностью биологических свойств сырья природного происхождения, зависящей как от условий жизненного цикла организмов продуцентов, так и

условий его получения, обработки и хранения. Таким образом, полученные данные стоит трактовать с осторожностью. Однако ценность полученных результатов нельзя недооценивать и их стоит учитывать в клинической практике, например, при составлении персонифицированного рациона питания, с учетом грамотно поставленной цели проводимого вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представление об атеросклерозе вышло далеко за пределы концепции «простого» нарушения липидного обмена. Современные данные подчеркивают центральную роль воспаления на всех стадиях атеросклеротического континуума. Стоит отметить, что при атеросклерозе активируется как врожденный, так и приобретенный иммунитет, запуская воспалительную реакцию как локально, так и системно в виде системного вялотекущего воспаления.

Таким образом, циркулирующие цитокины не только отражают повышенный сердечно-сосудистый риск, но и могут непосредственно способствовать развитию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Понимание роли воспаления в патогенезе атеросклероза открывает важные клинически значимые перспективы. Поиск молекулярной сигнатуры воспалительного каскада аССЗ в перспективе позволит разработать специфическую противовоспалительную стратегию, что в комплексе с подходами персонализированной медицины выведет возможности профилактической кардиологии на качественно новый уровень.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараши О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2739.
- Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология*. 2024;64(1):4–13. DOI: 10.18087/cardio.2024.1.n2636.
- Погосова Н.В. Значимость кардиореабилитации в эпоху современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2022;62(4):3–11. DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n2015.
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ

- распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15–23. DOI: 10.17116/profmed201619115-23.
6. Zheutlin A.R., Harris B.R.E., Stulberg E.L. Hyperlipidemia-Attributed Deaths in the U.S. in 2018–2021. *Am. J. Prev. Med.* 2024;66(6):1075–1077. DOI: 10.1016/j.amepre.2024.02.014.
 7. Halcox J.P., Banegas J.R., Roy C., Dallongeville J., De Backer G., Guallar E. et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17(1):160. DOI: 10.1186/s12872-017-0591-5.
 8. Khanali J., Ghasemi E., Rashidi M.M., Ahmadi N., Ghamari S.H., Azangou-Khyavy M. et al. Prevalence of plasma lipid abnormalities and associated risk factors among Iranian adults based on the findings from STEPs survey 2021. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15499. DOI: 10.1038/s41598-023-42341-5.
 9. Lu Y., Zhang H., Lu J., Ding Q., Li X., Wang X. et al. China patient-centered evaluative assessment of cardiac events million persons project collaborative group. Prevalence of dyslipidemia and availability of lipid-lowering medications among primary health care settings in China. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(9):e2127573. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27573.
 10. Majee S., Banerjee A. Suppression of inflammatory macrophages reduces atherosclerosis. *J. Physiol.* 2024;602(16):3867–3869. DOI: 10.1113/JP287013.
 11. Ali I., Zhang H., Zaidi S.A.A., Zhou G. Understanding the intricacies of cellular senescence in atherosclerosis: Mechanisms and therapeutic implications. *Ageing Res. Rev.* 2024;96:102273. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102273.
 12. Aldana-Bitar J., Golub I.S., Moore J., Krishnan S., Verghese D., Manubolu V.S. et al. Colchicine and plaque: A focus on atherosclerosis imaging. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2024;84:68–75. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.010.
 13. Avagimyan A., Fogacci F., Pogosova N., Kakturskiy L., Jndoyan Z., Faggiano A. et al. Methotrexate & rheumatoid arthritis associated atherosclerosis: A narrative review of multidisciplinary approach for risk modification by the international board of experts. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(2):102230. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102230.
 14. Abdelmaseih R., Alsamman M.M., Faluk M., Hasan S.M. Cardiovascular Outcomes With Anti-Inflammatory Therapies: Review of Literature. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(6):100840. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100840.
 15. Poznyak A.V., Bharadwaj D., Prasad G., Grechko A.V., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: focusing on cytokines. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):7061. DOI: 10.3390/ijms22137061.
 16. Ridker P.M. The time to initiate anti-inflammatory therapy for patients with chronic coronary atherosclerosis has arrived. *Circulation.* 2023;148(14):1071–1073. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066510.
 17. Theofilis P., Oikonomou E., Chasikidis C., Tsiofis K., Toussoulis D. Inflammasomes in atherosclerosis—from pathophysiology to treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(9):1211. DOI: 10.3390/ph16091211.
 18. Ionov A.Yu., Kuznetsova E.A., Kindalyova O.G., Kryuchkova I.V., Poplavskaya E.E., Avagimyan A.A. Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2024;31(1):74–87. DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87.
 19. L'homme L., Esser N., Riva L., Scheen A., Paquot N., Piette J. et al. Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J. Lipid. Res.* 2013;54(11):2998–3008. DOI: 10.1194/jlr.M037861.
 20. Bleda S., de Haro J., Varela C., Ferruelo A., Acin F. Elevated levels of triglycerides and vldl-cholesterol provoke activation of nlrp1 inflammasome in endothelial cells. *International Journal of Cardiology.* 2016;220:52–55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.193.
 21. Folco E.J., Sukhova G.K., Quillard T., Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 β production in activated human macrophages. *Circ. Res.* 2014;115(10):875–883. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304437.
 22. Xiao H., Lu M., Lin T.Y., Chen Z., Chen G., Wang W.C. et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation.* 2013;128(6):632–642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002714.
 23. Lin L., Zhang M.X., Zhang L., Zhang D., Li C., Li Y.L. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:809955. DOI: 10.3389/fcell.2021.809955.
 24. Silvis M.J.M., Demkes E.J., Fiolet A.T.L., Dekker M., Bosch L., van Hout G.P.J. et al. Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14(1):23–34. DOI: 10.1007/s12265-020-10049-w.
 25. Martínez G.J., Celermajer D.S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis.* 2018;269:262–271. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027.
 26. Wang X., Shen Y., Shang M., Liu X., Munn L.L. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2023;119(8):1656–1675. DOI: 10.1093/cvr/cvad076.
 27. Qaisar S., Brodsky L.D., Barth R.F., Leier C., Buja L.M., Yildiz V. et al. An unexpected paradox: wall shear stress in the aorta is less in patients with severe atherosclerosis regardless of obesity. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;51:107313. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107313.
 28. Roux E., Bougaran P., Dufourcq P., Couffinhal T. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer. *Front. Physiol.* 2020;11:861. DOI: 10.3389/fphys.2020.00861.
 29. Sergin I., Evans T.D., Bhattacharya S., Razani B. Hypoxia in plaque macrophages: a new danger signal for interleukin-1 β activation? *Circ. Res.* 2014;115(10):817–820. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.305197.
 30. Zhou Z., Korteland S., Tardajos-Ayllon B., Wu J., Chambers E., Wenink J. et al. Shear stress is uncoupled from atheroprotective KLK10 in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2024;398:118622. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118622.

31. Shirai K., Hitsumoto T., Sato S., Takahashi M., Saiki A., Nagayama D. et al. The Process of Plaque Rupture: The role of vasa vasorum and medial smooth muscle contraction monitored by the cardio-ankle vascular index. *J. Clin. Med.* 2023;12(23):7436. DOI: 10.3390/jcm12237436.
32. Tinajero M.G., Gotlieb A.I. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease. *Am. J. Pathol.* 2020;190(3):520–534. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021.
33. Elmarasri M., Elmakaty I., Elsayed B., Elsayed A., Zein J., Boudaka A., Eid A. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis, hypertension, and aortic dissection. *J. Cell Physiol.* 2024;239(4):e31200. DOI: 10.1002/jcp.31200.
34. Mohanta S.K., Peng L., Li Y., Lu S., Sun T., Carnevale L. et al. Neuroimmune cardiovascular interfaces control atherosclerosis. *Nature.* 2022;605(7908):152–159. DOI: 10.1038/s41586-022-04673-6.
35. Sluiter T.J., Buul J.D., Huvveneers S., Quax P.H., de Vries M.R. Endothelial barrier function and leukocyte transmigration in atherosclerosis. *Biomedicines.* 2021;9(4):328. DOI: 10.3390/biomedicines9040328.
36. Juettner V.V., Kruse K., Dan A., Vu V.H., Khan Y., Le J. et al. VE-PTP stabilizes VE-cadherin junctions and the endothelial barrier via a phosphatase-independent mechanism. *J. Cell Biol.* 2019;218(5):1725–1742. DOI: 10.1083/jcb.201807210.
37. Nawroth R., Poell G., Ranft A., Kloep S., Samulowitz U., Fachinger G. et al. VE-PTP and VE-cadherin ectodomains interact to facilitate regulation of phosphorylation and cell contacts. *EMBO J.* 2002;21(18):4885–4895. DOI: 10.1093/emboj/cdf497.
38. Broermann A., Winderlich M., Block H., Frye M., Rossaint J., Zarbock A. et al. Dissociation of VE-PTP from VE-cadherin is required for leukocyte extravasation and for VEGF-induced vascular permeability *in vivo*. *J. Exp. Med.* 2011;208(12):2393–2401. DOI: 10.1084/jem.20110525.
39. Zhang S., Zhang Q., Lu Y., Chen J., Liu J., Li Z. et al. Roles of Integrin in Cardiovascular Diseases: From Basic Research to Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(7):4096. DOI: 10.3390/ijms25074096.
40. Bonowicz K., Mikołajczyk K., Faisal I., Qamar M., Steinbrink K., Kleszczyński K. et al. Mechanism of extracellular vesicle secretion associated with TGF- β -dependent inflammatory response in the tumor microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):15335. DOI: 10.3390/ijms232315335.
41. Lin Y.C., Sahoo B.K., Gau S.S., Yang R.B. The biology of SCUBE. *J. Biomed Sci.* 2023;30(1):33. DOI: 10.1186/s12929-023-00925-3.
42. Lin Y.C., Chang Y.J., Gau S.S., Lo C.M., Yang R.B. et al. SCUBE2 regulates adherens junction dynamics and vascular barrier function during inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2024;120(13):1636–1649. DOI: 10.1093/cvr/cvae132.
43. Benz K., Varga I., Neureiter D., Campean V., Daniel C., Heim C. et al. Vascular inflammation and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2017;27:57–67. DOI: 10.1016/j.carpath.2017.01.004.
44. Jansen I., Cahalane R., Hengst R., Akyildiz A., Farrell E., Gijsen F. et al. The interplay of collagen, macrophages, and mirococalcification in atherosclerotic plaque cap rupture mechanics. *Basic Res. Cardiol.* 2024;119(2):193–213. DOI: 10.1007/s00395-024-01033-5.
45. Akers E.J., Nicholls S.J., Di Bartolo B.A. Plaque calcification: do lipoproteins have a role? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(10):1902–1910. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311574.
46. Shioi A., Ikari Y. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(4):294–303. DOI: 10.5551/jat.RV17020.
47. Woo S.H., Kim D.Y., Choi J.H. Roles of vascular smooth muscle cells in atherosclerotic calcification. *J. Lipid. Atheroscler.* 2023;12(2):106–118. DOI: 10.12997/jla.2023.12.2.106.
48. Zhang F., Guo X., Xia Y., Mao L. An update on the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell Mol. Life Sci.* 2021;79(1):6. DOI: 10.1007/s00018-021-04079-z.
49. Speer M.Y., Li X., Hiremath P.G., Giachelli C.M. Runx2/Cbfa1, but not loss of myocardium, is required for smooth muscle cell lineage reprogramming toward osteochondrogenesis. *J. Cell Biochem.* 2010;110(4):935–947. DOI: 10.1002/jcb.22607.
50. Segura A.M., Radovancevic R., Connelly J.H., Loyalka P., Gregoric I.D., Buja L.M. et al. Endomyocardial nodular calcification as a cause of heart failure. *Cardiovasc. Pathol.* 2011;20(5):e185–e188. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.08.003.
51. Zazzeroni L., Faggioli G., Pasquinelli G. Mechanisms of arterial calcification: the role of matrix vesicles. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55(3):425–432. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.12.009.
52. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стакнёва Е.М., Ледовских С.Р., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С. и др. Уровни металлопротеиназ и гормонов жировой ткани у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(4):73–78. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-73-78.
53. Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Металлопротеиназы и атеросклероз. *Атеросклероз.* 2017;13(3):50–55.
54. Волков А.М., Мурашов И.С., Полонская Я.В., Савченко С.В., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Чернявский А.М. Изменение содержания матриксных металлопротеиназ и их тканевая экспрессия в атеросклеротических бляшках разных типов. *Кардиология.* 2018;58(10):12–18. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10180.
55. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стакнёва Е.М., Садовский Е.В., Рагино Ю.И. Роль металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в развитии коронарного атеросклероза. *Атеросклероз.* 2021;17(3):76–78. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-3-76-78.
56. Olejarz W., Lacheta D., Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3946. DOI: 10.3390/ijms21113946.
57. Samah N., Ugusman A., Hamid A.A., Sulaiman N., Aminuddin A. Role of matrix metalloproteinase-2 in the development of atherosclerosis among patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:9715114. DOI: 10.1155/2023/9715114.

58. Yang C., Qiao S., Song Y., Liu Y., Tang Y., Deng L. et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Pathol.* 2019;43:107150. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.107150.
59. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L., Nyström A., Eyerich K., Westermann D. et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2023;118(1):18. DOI: 10.1007/s00395-023-00987-2.
60. Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V. et al. Analysis of differential expression of lipid metabolism genes in atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(4):156–163. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163.
61. Garbuzova E.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Murashov I.S. et al. Biomolecules of adipose tissue in atherosclerotic plaques of men with coronary atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2024;64(8):39–47. DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2634.
62. Luo X., Lv Y., Bai X., Qi J., Weng X., Liu S. et al. Plaque erosion: A distinctive pathological mechanism of acute coronary syndrome. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:711453. DOI: 10.3389/fcvm.2021.711453.
63. Fahed A.C., Jang I.K. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18:724–734. DOI: 10.1038/s41569-021-00542-3.
64. Lv Y., Pang X., Cao Z., Song C., Liu B., Wu W. et al. Evolution and function of the notch signaling pathway: an invertebrate perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(6):3322. DOI: 10.3390/ijms25063322.
65. Rizzo P., Ferrari R. The Notch pathway: a new therapeutic target in atherosclerosis? *Eur. Heart J. Suppl.* 2015;17 (Suppl. _A):A74–A76. DOI: 10.1093/eurheartj/suv011.
66. Suarez Rodriguez F., Sanlidag S., Sahlgren C. Mechanical regulation of the notch signaling pathway. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2023;85:102244. DOI: 10.1016/j.ceb.2023.102244.
67. Vieceli Dalla Sega F., Fortini F., Aquila G., Campo G., Vaccarezza M., Rizzo P. Notch signaling regulates immune responses in atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2019;10:1130. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01130.
68. Souilhol C., Tardajos Ayllon B., Li X. JAG1-NOTCH4 mechanosensing drives atherosclerosis. *Sci. Adv.* 2022;8(35):eab07958. DOI: 10.1126/sciadv.abo7958.
69. Harrison O.J., Visan A.C., Moorjani N. Defective NOTCH signaling drives increased vascular smooth muscle cell apoptosis and contractile differentiation in bicuspid aortic valve aortopathy: A review of the evidence and future directions. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019;29(2):61–68. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.06.008.
70. Mao C., Ma Z., Jia Y., Li W., Xie N., Zhao G. et al. Nidogen-2 maintains the contractile phenotype of vascular smooth muscle cells and prevents neointima formation via bridging jagged1-notch3 signaling. *Circulation.* 2021;144(15):1244–1261. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053361.
71. Kocełak P., Pużanowska-Kuźnicka M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Wnt signaling pathway and sclerostin in the development of atherosclerosis and vascular calcification. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2024;33(5):519–532. DOI: 10.17219/acem/169567.
72. Abou Azar F., Lim G.E. Metabolic contributions of wnt signaling: more than controlling flight. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:709823. DOI: 10.3389/fcell.2021.709823.
73. Wang K., Zhang R., Lehwald N., Tao G.Z., Liu B., Liu B. et al. Wnt/β-catenin signaling activation promotes lipogenesis in the steatotic liver via physical mTOR interaction. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1289004. DOI: 10.3389/fendo.2023.1289004.
74. Weinstock A., Rahman K., Yaacov O., Nishi H., Menon P., Nikain C.A. et al. Wnt signaling enhances macrophage responses to IL-4 and promotes resolution of atherosclerosis. *eLife.* 2021;10:e67932. DOI: 10.7554/eLife.67932.
75. Zhang Y., Wu H., He R., Ye C., Chen H., Wang J. et al. Dickkopf-2 knockdown protects against classic macrophage polarization and lipid loading by activation of Wnt/β-catenin signaling. *J. Cardiol.* 2021;78(4):328–333. DOI: 10.1016/j.jcc.2021.04.010.
76. Hassanabad A.F., Zarzycki A.N., Patel V.B., Fedak P.W.M. Current concepts in the epigenetic regulation of cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Pathol.* DOI: 10.1016/j.carpath.2024.107673.
77. Wang J., Hu X., Hu X., Gao F., Li M., Cui Y. et al. MicroRNA-520c-3p targeting of RelA/p65 suppresses atherosclerotic plaque formation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2021;131:105873. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105873.
78. Li Z., Xu C., Sun D. MicroRNA-488 serves as a diagnostic marker for atherosclerosis and regulates the biological behavior of vascular smooth muscle cells. *Bioengineered.* 2021;12(1):4092–4099. DOI: 10.1080/21655979.2021.1953212.
79. Lv D., Guo Y., Zhang L., Li X., Li G. Circulating miR-183-5p levels are positively associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1196348. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1196348.
80. Kim M., Zhang X. The profiling and role of miRNAs in diabetes mellitus. *J. Diabetes Clin. Res.* 2019;1(1):5–23. DOI: 10.33696/diabetes.1.003.
81. Jiang Q., Li Y., Wu Q., Huang L., Xu J., Zeng Q. Pathogenic role of microRNAs in atherosclerotic ischemic stroke: implications for diagnosis and therapy. *Genes Dis.* 2021;9(3):682–696. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.01.001.
82. Mahjoubin-Tehran M., Aghaee-Bakhtiari S.H., Sahebkar A., Butler A.E., Oskuee R.K. *In silico* and *in vitro* analysis of microRNAs with therapeutic potential in atherosclerosis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):20334. DOI: 10.1038/s41598-022-24260-z.
83. Peng Q., Yin R., Zhu X., Jin L., Wang J., Pan X. et al. miR-155 activates the NLRP3 inflammasome by regulating the MEK/ERK/NF-κB pathway in carotid atherosclerotic plaques in ApoE-/ mice. *J. Physiol. Biochem.* 2022;78(2):365–375. DOI: 10.1007/s13105-022-00871-y.
84. Vavlukis M., Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context.* 2018;7:212534. DOI: 10.7573/dic.212534.
85. Tricarico P.M., Crovella S., Celsi F. Mevalonate pathway blockade, mitochondrial dysfunction and autophagy: a pos-

- sible link. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(7):16067–16084. DOI: 10.3390/ijms160716067.
86. Kim S.W., Kang H.J., Jhon M., Kim J.W., Lee J.Y., Walker A.J. et al. Statins and inflammation: new therapeutic opportunities in psychiatry. *Front. Psychiatry*. 2019;10:103. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00103.
 87. Koushki K., Shahbaz S.K., Mashayekhi K., Sadeghi M., Zayeri Z.D., Taba M.Y. et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021;60(2):175–199. DOI: 10.1007/s12016-020-08791-9.
 88. Zivkovic S., Maric G., Cvetinovic N., Lepojevic-Stefanovic D., Bozic Cvijan B. Anti-Inflammatory Effects of Lipid-Lowering Drugs and Supplements-A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(6):1517. DOI: 10.3390/nu15061517.
 89. Frostegård J., Zhang Y., Sun J., Yan K., Liu A. Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL)-treated dendritic cells promote activation of t cells in human atherosclerotic plaque and blood, which is repressed by statins: microRNA let-7c is integral to the effect. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(9):e003976. DOI: 10.1161/JAHA.116.003976.
 90. Fogacci F., Giovannini M., Tocci G., Imbalzano E., Borghi C., Cicero A.F.G. Effect of Coenzyme Q10 on Physical Performance in Older Adults with Statin-Associated Asthenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J. Clin. Med.* 2024;13(13):3741. DOI: 10.3390/jcm13133741.
 91. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевальде С.В. Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018 год. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):89–99. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-89-99.
 92. Cicero A.F.G., Morbini M., Bove M., D'Addato S., Fogacci F., Rosticci M. et al. Additional therapy for cholesterol lowering in ezetimibe-treated, statin-intolerant patients in clinical practice: results from an internal audit of a university lipid clinic. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(10):1633–1638. DOI: 10.1080/03007995.2016.1190326.
 93. Strilchuk L., Tocci G., Fogacci F., Cicero A.F.G. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020;21(5):531–539. DOI: 10.1080/14656566.2020.1714028.
 94. Fogacci F., Borghi C., Cicero A.F.G. Misinterpreting data in lipidology in the era of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14(4):543–544. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.07.004.
 95. Mohseni M., Mohammadifard N., Hassannejad R., Aghabozorgi M., Shirani F., Sadeghi M. et al. Longitudinal association of dietary habits and the risk of cardiovascular disease among Iranian population between 2001 and 2013: the Isfahan Cohort Study. *Sci. Rep.* 2023;13(1):5364. DOI: 10.1038/s41598-023-32387-w.
 96. Pauley M.E., Vinovskis C., MacDonald A., Baca M., Pyle L., Wadwa R.P. et al. Triglyceride content of lipoprotein subclasses and kidney hemodynamic function and injury in adolescents with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2023;37(2):108384. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108384.
 97. Liu H.H., Li S., Cao Y.X., Guo Y.L., Zhu C.G., Wu N.Q. et al. Association of triglyceride-rich lipoprotein-cholesterol with recurrent cardiovascular events in statin-treated patients according to different inflammatory status. *Atherosclerosis*. 2021;330:29–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.907.
 98. Fogacci F., Yerlitaş S.İ., Giovannini M., Zararsiz G., Lido P., Borghi C. et al. Sex X time interactions in Lp(a) and LDL-C response to evolocumab. *Biomedicines*. 2023;11(12):3271. DOI: 10.3390/biomedicines11123271.
 99. Cicero A.F.G., Toth P.P., Fogacci F., Virdis A., Borghi C. Improvement in arterial stiffness after short-term treatment with PCSK9 inhibitors. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019;29(5):527–529. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.01.010.
 100. Cicero A.F.G., Fogacci F., Bragagni A., Borghi C. Short-term evolocumab-induced tendon xanthomas regression in an elderly patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Intern. Emerg. Med.* 2023;18(1):307–310. DOI: 10.1007/s11739-022-03106-6.
 101. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
 102. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bitner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
 103. Bodapati A.P., Hanif A., Okafor D.K., Katyal G., Kaur G., Ashraf H. et al. PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e46605. DOI: 10.7759/cureus.46605.
 104. Khan S.U., Talluri S., Riaz H., Rahman H., Nasir F., Bin Riaz I. et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;25(8):844–853. DOI: 10.1177/2047487318766612.
 105. Намитков А.М., Зафираки В.К., Карабахциева К.В. Перспективы применения PCSK-9-модифицирующих агентов при остром коронарном синдроме. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;(2):124–128. DOI: 10.35401/2541-9897-2024-9-2-124-128.
 106. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016;248:117–122. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010.
 107. Almontashiri N.A., Vilmundarson R.O., Ghasemzadeh N., Dandona S., Roberts R., Quyyumi A.A. et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e106294. DOI: 10.1371/journal.pone.0106294.
 108. Badimon L., Luquero A., Crespo J., Peña E., Borrell-Pages M. PCSK9 and LRP5 in macrophage lipid internalization and inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(9):2054–2068. DOI: 10.1093/cvr/cvaa254.
 109. Wu N.Q., Shi H.W., Li J.J. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Inflammation: An Updated Review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:763516. DOI: 10.3389/fcvm.2022.763516.
 110. Fruchart Gaillard C., Ouadda A.B.D., Ciccone L., Girard E., Mikaeeli S., Evangelidis A. et al. Molecular interactions of

- PCSK9 with an inhibitory nanobody, CAP1 and HLA-C: functional regulation of LDLR levels. *Mol. Metab.* 2023;67:101662. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101662.
111. Shin D., Kim S., Lee H., Lee J., Park H.W. PCSK9 stimulates Syk, PKC δ , and NF- κ B, leading to atherosclerosis progression independently of LDL receptor. *Nat. Commun.* 2024;15(1):2789. DOI: 10.1038/s41467-024-46336-2.
112. Banerjee Y., Pantea Stoian A., Cicero A.F.G., Fogacci F., Nikolic D., Sachinidis A. et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Expert Opin. Drug Saf.* 2022;21(1):9–20. DOI: 10.1080/14740338.2022.1988568.
113. Cicero A.F.G., Fogacci F., Zambon A., Toth P.P., Borghi C. Efficacy and safety of inclisiran a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies. *Am. Heart J. Plus.* 2022;13:100127. DOI: 10.1016/j.ahjo.2022.100127.
114. Strilchuk L., Fogacci F., Cicero A.F. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: an update of clinical data. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019;18(7):611–621. DOI: 10.1080/14740338.2019.1620730.
115. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклисиран – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология.* 2022;62(6):57–62. DOI: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.
116. Khan S.A., Naz A., Qamar Masood M., Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2020;134:69–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
117. Fogacci F., Di Micoli V., Sabouret P., Giovannini M., Cicero A.F.G. Lifestyle and lipoprotein(a) levels: does a specific counseling make sense? *J. Clin. Med.* 2024;13(3):751. DOI: 10.3390/jcm13030751.
118. Fogacci F., Di Micoli V., Avagimyan A., Giovannini M., Imbalzano E., Cicero A.F.G. Assessment of apolipoprotein(a) isoform size using phenotypic and genotypic methods. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(18):13886. DOI: 10.3390/ijms241813886.
119. Dzobo K.E., Kraaijenhof J.M., Stroes E.S.G., Nurmohamed N.S., Kroon J. Lipoprotein(a): an underestimated inflammatory mastermind. *Atherosclerosis.* 2022;349:101–109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.004.
120. Gians E., Duell P.B., Toth P.P., Moriarty P.M., Thompson G.R., Brinton E.A. et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2024. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000177.
121. Di Fusco S.A., Maggioni A.P., Scicchitano P., Zuin M., D’Elia E., Colivicchi F. Lipoprotein (a), inflammation, and atherosclerosis. *J. Clin. Med.* 2023;12(7):2529. DOI: 10.3390/jcm12072529.
122. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E., Pantelidis P., Lysandrou A., Sarantos S. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules.* 2023;28(3):969. DOI: 10.3390/molecules28030969.
123. Afzal Z., Cao H., Chaudhary M., Chigurupati H.D., Nepala S., Alruwaili W. et al. Elevated lipoprotein(a) levels: A crucial determinant of cardiovascular disease risk and target for emerging therapies. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(8):102586. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102586.
124. Schnitzler J.G., Hoogeveen R.M., Ali L., Prange K.H.M., Waissi F., van Weeghel M. et al. Atherogenic lipoprotein(a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation. *Circ. Res.* 2020;126(10):1346–1359. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316206.
125. Karwatowska-Prokopczuk E., Lesogor A., Yan J.H., Hurh E., Hoenlinger A., Margolskee A. et al. Efficacy and safety of pelacarsen in lowering Lp(a) in healthy Japanese subjects. *J. Clin. Lipidol.* 2023;17(1):181–188. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.12.001.
126. O’Donoghue M.L., Rosenson R.S., Gencer B., López J.A.G., Lepor N.E., Baum S.J. et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(20):1855–1864. DOI: 10.1056/NEJMoa2211023.
127. Nissen S.E., Wolski K., Watts G.F., Koren M.J., Fok H., Nicholls S.J., Rider D.A. et al. Single Ascending and Multiple-Dose Trial of Zerlasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;331(18):1534–1543. DOI: 10.1001/jama.2024.4504.
128. Nissen S.E., Linnebjerg H., Shen X., Wolski K., Ma X., Lim S. et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(21):2075–2083. DOI: 10.1001/jama.2023.21835.
129. Nicholls S.J., Nissen S.E., Fleming C., Urva S., Suico J., Berg P.H. et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(11):1042–1053. DOI: 10.1001/jama.2023.16503.
130. O’Donoghue M.L., Rosenson R.S., López J.A.G., Lepor N.E., Baum S.J., Stout E. et al. The off-treatment effects of olpasiran on lipoprotein(a) lowering: OCEAN(a)-dose extension period results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2024;84(9):790–797. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.05.058.
131. Nicholls S.J., Ni W., Rhodes G.M., Nissen S.E., Navar A.M., Michael L.F. et al. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024:e2424017. DOI: 10.1001/jama.2024.24017.
132. Nissen S.E., Wang Q., Nicholls S.J., Navar A.M., Ray K.K., Schwartz G.G. et al. Zerlasiran-A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024:e2421957. DOI: 10.1001/jama.2024.21957.
133. Kolovou G., Kolovou V., Katsiki N. Volanesorsen: A new era in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *J. Clin. Med.* 2022;11(4):982. DOI: 10.3390/jcm11040982.
134. Stroes E.S.G., Alexander V.J., Karwatowska-Prokopczuk E. Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2024;390(19):1781–1792. DOI: 10.1056/NEJMoa2400201.
135. Witztum J.L., Gaudet D., Freedman S.D., Alexander V.J., Digenio A., Williams K.R. et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N.*

- Engl. J. Med.* 2019;381(6):531–542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944.
136. Wittzum J.L., Gaudet D., Arca M., Jones A., Soran H., Gouni-Berthold I. et al. Corrigendum to Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: Long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. *J. Clin. Lipidol.* 2024;18(3):e482–e483. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.09.010.
137. Gouni-Berthold I., Alexander V.J., Yang Q., Hurh E., Steinhagen-Thiessen E., Moriarty P.M. et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):264–275. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00046-2.
138. Hegele R.A. Apolipoprotein C-III inhibition to lower triglycerides: one ring to rule them all? *Eur. Heart J.* 2022;43(14):1413–1415. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab890.
139. Tardif J.C., Karwatowska-Prokopcuk E., Amour E.S., Ballantyne C.M., Shapiro M.D., Moriarty P.M. et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2022;43(14):1401–1412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab820.
140. Петросян А.С., Рудь Р.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А. Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(6):734–741. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-12-11.
141. Ruscica M., Sirtori C.R., Carugo S., Banach M., Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022;24(10):791–801. DOI: 10.1007/s11883-022-01054-2.
142. Мазеркина И.А., Букатина Т.М., Александрова Т.В. Эффективность бемпедоевой кислоты как гиполипидемического средства. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2023;11(3):292–302. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302.
143. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini G.B.J., Lepor N.E., Hanselman J.C., Zhao X. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
144. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., Lalwani N.D., Bloedon L.T., Sterling L.R. et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(11):1022–1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917.
145. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E.S.G., Baum S.J., Hanselman J.C., Bloedon L.T. et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(18):1780–1788. DOI: 10.1001/jama.2019.16585.
146. Laufs U., Banach M., Mancini G.B.J., Gaudet D., Bloedon L.T., Sterling L.R. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(7):e011662. DOI: 10.1161/JAHA.118.011662.
147. Pinkosky S.L., Filippov S., Srivastava R.A., Hanselman J.C., Bradshaw C.D., Hurley T.R. et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54(1):134–151. DOI: 10.1194/jlr.M030528.
148. Pinkosky S.L., Newton R.S., Day E.A., Ford R.J., Lhotak S., Austin R.C., Birch C.M. et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat. Commun.* 2016;7:13457. DOI: 10.1038/ncomms13457.
149. Morrow M.R., Batchuluun B., Wu J., Ahmadi E., Leroux J.M., Mohammadi-Shemirani P. et al. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia. *Cell Metab.* 2022;34(6):919–936.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.05.004.
150. Raal F.J., Rosenson R.S., Reeskamp L.F., Hovingh G.K., Kastelein J.J.P., Rubba P. et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(8):711–720. DOI: 10.1056/NEJMoa2004215.
151. Gill P.K., Hegele R.A. New biological therapies for low-density lipoprotein cholesterol. *Can. J. Cardiol.* 2023;39(12):1913–1930. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.08.003.
152. Esba L.C.A., Alharbi H. Lomitapide: a medication use evaluation and a formulary perspective. *Glob. J. Qual. Saf. Healthc.* 2024;7(2):59–62. DOI: 10.36401/JQSH-23-32.
153. Dybiec J., Baran W., Dąbek B., Fularski P., Mlynarska E., Radzioch E. et al. Advances in treatment of dyslipidemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(17):13288. DOI: 10.3390/ijms241713288.
154. 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. DOI: 10.1016/j.addr.2020.07.019.
155. Bagheri Kholenjani F., Shahidi S., Vaseghi G., Ashoorion V., Sarrafzadegan N., Siavash M. et al. First Iranian guidelines for the diagnosis, management, and treatment of hyperlipidemia in adults. *J. Res. Med. Sci.* 2024;29:18. DOI: 10.4103/jrms.jrms_318_23.
156. Leung Y.Y., Yao Hui L.L., Kraus V.B. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
157. Zhou H., Khan D., Gerdes N., Hagenbeck C., Rana M., Cornelius J.F. et al. Colchicine protects against ethanol-induced senescence and senescence-associated secretory phenotype in endothelial cells. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):960. DOI: 10.3390/antiox12040960.
158. Aldana-Bitar J., Golub I.S., Moore J., Krishnan S., Verghese D., Manubolu V.S. et al. Colchicine and plaque: a focus on atherosclerosis imaging. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2024;84:68–75. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.010.
159. Tucker B., Goonetilleke N., Patel S., Keech A. Colchicine in atherosclerotic cardiovascular disease. *Heart.* 2024;110(9):618–625. DOI: 10.1136/heartjnl-2023-323177.
160. Zhang F.S., He Q.Z., Qin C.H., Little P.J., Weng J.P., Xu S.W. Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: a pharmacological review. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022;43(9):2173–2190. DOI: 10.1038/s41401-021-00835-w.

161. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(26):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388.
162. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372.
163. Bresson D., Rouille F., Prieur C., Biere L., Ivanès F., Bouleti C. et al. Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction: A Phase II, Multi-center, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Protocol – The COVERT-MI Study. *Cardiology.* 2021;146(2):151–160. DOI: 10.1159/000512772.
164. Kelly P., Lemmens R., Weimar C., Walsh C., Purroy F., Barber M. et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2024;404(10448):125–133. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00968-1.
165. Fogacci F., Al Ghasab N.S., Di Miceli V., Giovannini M., Cicero A.F.G. Cholesterol-lowering bioactive foods and nutraceuticals in pediatrics: clinical evidence of efficacy and safety. *Nutrients.* 2024;16(10):1526. DOI: 10.3390/nu16101526.
166. Cicero A.F.G., Fogacci F. The year in nutrition medicine 2023. *Arch. Med. Sci.* 2023;19(6):1599–1601. DOI: 10.5114/aoms/174787.
167. Sesso H.D., Manson J.E., Aragaki A.K., Rist P.M., Johnson L.G., Friedenberg G. et al. Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events: the Cocoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022;115(6):1490–1500. DOI: 10.1093/ajcn/nqac055.
168. Osadnik T., Goławski M., Lewandowski P., Morze J., Osadnik K., Pawlas N. et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol. Res.* 2022;183:106402. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106402.

Вклад авторов

Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. – сбор, обобщение и анализ данных литературы, написание текста и оформление рукописи. Погосова Н.В., Уразова О.И., Кактурский Л.В., Демура Т.А., Коган Е.А. – редактирование, критический анализ текста и утверждение окончательного варианта рукописи.

Информация об авторах

Авагимян Ашот Арманович – канд. мед. наук, преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, avagimyan.cardiology@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5383-835>

Кактурский Лев Владимирович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, науч. руководитель НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва, levkaktur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Трофименко Артем Иванович – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, КубГМУ, г. Краснодар, artemtrofimenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Сукиасян Лилит Магаковна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, Центральная научная исследовательская лаборатория, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, lilit.sukiasyan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

Коган Евгения Алтаровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова, зав. референс-центром патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, kogan_e_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Демура Татьяна Александровна – д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, проректор по научной деятельности, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, demura_t_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Погосова Нана Вачиковна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зам. генерального директора по науке и профилактической кардиологии, НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова; зав. кафедрой доказательной медицины, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, nanapogosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

(✉) Авагимян Ашот Арманович, avagimyan.cardiology@mail.ru

Поступила в редакцию 05.12.2024;
одобрена после рецензирования 19.12.2024;
принята к публикации 20.12.2024

УДК 577.29:616.13-004.6]-021.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-141-152>

Гиперлипидемия и атеросклероз: экспериментальные модели

Давлетова К.И., Черноловская Е.Л.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

РЕЗЮМЕ

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, а главным патологическим процессом, определяющим их развитие, считается атеросклероз. Многочисленные исследования показали, что высокие уровни липопротеинов низкой плотности в крови представляют собой один из наиболее значимых факторов риска развития атеросклеротического поражения артерий. Для изучения атерогенного процесса применяются различные модели как мелких, так и крупных животных, в том числе генетически модифицированных – трансгенных и нокаутированных.

Как правило, в исследованиях гиперлипидемии и атеросклероза часто используют сочетанное применение атерогенной диеты и генетических манипуляций. Ни одна из предложенных к настоящему времени моделей не является идеальной, поскольку каждая имеет свои преимущества и ограничения в воспроизведении профиля липопротеинов и степени атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В связи с этим выбор адекватной модели важен для каждого конкретного исследования.

В настоящем обзоре приведены литературные данные о современных моделях гиперлипидемии на наиболее часто используемых лабораторных животных – мышах, крысах и кроликах.

Ключевые слова: гиперлипидемия, атеросклероз, экспериментальные модели

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках проекта базового бюджетного финансирования ИХБФМ СО РАН № 125012300659-6.

Для цитирования: Давлетова К.И., Черноловская Е.Л. Гиперлипидемия и атеросклероз: экспериментальные модели. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):141–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-141-152>.

Hyperlipidemia and atherosclerosis: experimental models

Davletova K.I., Chernolovskaya E.L.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS)
8, Akademika Lavrentieva Av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and atherosclerosis is considered as the primary pathological process responsible for their development. Numerous studies have shown that high levels of low-

✉ Даuletова Кристина Игоревна, christina.davletova@gmail.com

density lipoproteins in the blood are one of the most significant risk factors for the development of atherosclerosis. Various models using both small and large animals, including genetically modified models – transgenic and knockout animals – are used to study the atherogenic process. Studies on hyperlipidemia and atherosclerosis commonly combine an atherogenic diet with genetic manipulations. However, none of the available models is ideal, as each has its own advantages and limitations in reproducing the lipoprotein profile and the extent of atherosclerosis compared to human cases.

This review presents literature data on modern models of hyperlipidemia in the most frequently studied laboratory animals: mice, rats, and rabbits.

Keywords: hyperlipidemia, atherosclerosis, experimental models

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was funded by the Russian state funded project of ICBFM SB RAS (grant number 125012300659-6).

For citation: Davletova K.I., Chernolovskaya E.L. Hyperlipidemia and atherosclerosis: experimental models. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):141–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-141-152>

ВВЕДЕНИЕ

Гиперлипидемия представляет собой патологическое состояние, при котором значительно повышается уровень холестерола и триглицеридов в крови [1]. Хроническое повышение уровня холестерола в крови является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к развитию атеросклероза и оказывая негативное влияние на миокард, прежде всего за счет усиления окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, а также индукции воспаления и апоптоза [2, 3]. Гиперлипидемия классифицируется как первичная (семейная), основанная на генетических дефектах и имеющая характерный аномальный липидный профиль, и вторичная, приобретаемая в результате сопутствующих заболеваний (диабет, нефротический синдром, гипотиреоз, поражения печени и т.д.) или же являющаяся следствием повышенного потребления насыщенных жиров [1]. Клинически гиперлипидемия характеризуется увеличением в крови атерогенных липопротеинов: холестерола липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), отражающееся в нарастании общего холестерола в крови и холестерола липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), увеличении триглицеридов в крови. Также важной причиной, способствующей атерогенезу, является снижение в крови антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1, 4].

На коррекцию подобных нарушений направлено действие гиполипидемических лекарственных средств. Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) являются препаратами первой линии для снижения уровня холестерола ЛПНП [5]. Однако, несмотря на адекватную терапию статинами, у пациентов

сохраняется значительный риск прогрессирования атеросклеротического поражения и, как следствие, вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Поэтому существует потребность в новых терапевтических агентах для эффективного снижения уровня атерогенного холестерола.

Важную роль в изучении эффективности новых гиполипидемических лекарственных средств играет экспериментальное моделирование гиперлипидемии и атеросклероза на лабораторных животных. Для этой цели используются следующие виды: мыши, крысы, хомяки, морские свинки, кролики, обезьяны, данио-перио, мини-свиньи и свиньи сельскохозяйственных пород [1, 8, 9]. Мелкие животные, такие как мыши, крысы и кролики, часто используются из-за простоты разведения, низкой стоимости содержания и относительно короткого периода развития гиперхолестерolemии и атеросклероза [10]. Однако ни одна из современных моделей не моделирует точно липидный профиль человека или прогрессирование атеросклероза, поскольку каждая имеет свои преимущества и недостатки [4, 10, 11].

В этом обзоре суммируются современные знания о моделях гиперлипидемии и атеросклероза на мышах, крысах и кроликах. Обзор разработан на основе анализа экспериментальных и обзорных статей, представленных в базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.ru. Ключевые термины для поиска: гиперлипидемия (hyperlipidemia), гиперхолестерolemия (hypercholesterolemia), холестерол (cholesterol), атеросклероз (atherosclerosis), экспериментальные модели (experimental models), атерогенная диета (atherogenic diet), мыши (mice), крысы (rats), кролики (rabbits), ApoE, Ldlr, APOE*3-Leiden, APOE*3-Leiden.CETP, PCSK9, Fbn1, SR-B1,

АроВ100, СЕТР, WHHL-кролики (WHHL rabbits), SMHL-кролики (SMHL rabbits), присутствующие в названии или аннотации. В результате поиска обнаружено 9 767 публикаций: 7 915 англоязычных и 1 852 русскоязычные. При изучении абстрактов выбраны 65 англоязычных и три русскоязычные публикации, содержащие данные экспериментальных и обзорных статей, доступных в полнотекстовой версии, которые были включены в обзор.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Мышь, крысы и кролики устойчивы к спонтанному развитию гиперлипидемии, но атерогенная диета и генетические манипуляции делают этих животных более восприимчивыми к развитию гиперхолестерolemии [1]. Липидный спектр сыворотки крови экспериментальных животных разных видов различается – у мышей и крыс значительная часть общего холестерола содержится в антиатерогенных ЛПВП, а у кроликов общий холестерол более равномерно распределен между фракциями ЛП [4]. Также кролики отличаются высокой активностью белка-переносчика эфиров холестерола в плазме – СЕТР (Cholesteryl Ester Transfer Protein), тогда как мыши и крысы не имеют его [12]. Однако появление технологий по созданию трансгенных и нокаутированных животных частично решает задачу воспроизведения основных особенностей заболевания человека на животных моделях [10, 11]. В целом модели гиперлипидемии и атеросклероза на животных основаны на сочетании атерогенной диеты и генетических манипуляций [13].

МЫШИНЫЕ МОДЕЛИ БЕЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ

Одним из широко применяемых способов индуцирования гиперлипидемии у мышей является длительное (3 нед для развития гиперхолестерolemии и 12 нед для формирования атеросклеротической бляшки) применение диеты, содержащей холестерол (0,5–1,25%), вместе с дополнительными веществами, например холевой кислотой (0,1–0,5%), растительным или кокосовым маслом, а также кукурузным крахмалом и сахарозой [1, 4, 14, 15]. Данная модель гиперлипидемии варьирует по соотношению ингредиентов в диете [16]. Перекармливание мышей исключительно сахарозой или фруктозой вызывает у них гипертриглицеридемию [1]. Среди инбредных линий мышей более восприимчивыми к гиперлипидемии и атеросклерозу оказались мыши линии C57BL/6 [10, 17]. Что касается пола мышей, то в исследования гиперлипидемии и атеросклероза рекомендуется включать и самцов и самок, что связано с

влиянием половых гормонов на уровень холестерола [18]. Однако на практике большинство исследований атеросклероза проводятся только на самцах мышей в возрасте 6–8 нед [18].

ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МЫШИНЫЕ МОДЕЛИ

Скорость атерогенеза может быть значительно ускорена у генетически модифицированных мышей при кормлении высокохолестероловой диетой, варианты которой представлены в табл. 1 [10, 16–18]. Большинство атерогенных диет содержат различные проценты насыщенных жиров и холестерола, с холевой кислотой или без нее. Наиболее часто применяемыми в исследованиях диетами являются диета западного типа и ее модифицированные аналоги с высоким содержанием холестерола [16–18]. Согласно литературным данным, эти диеты повышают уровень общего холестерола уже в течение 2–3 нед и приводят к образованию атеросклеротической бляшки у некоторых видов в течение 8 нед [18]. Что касается диеты Пэйгена и близкой к ней модифицированной диеты западного типа с холевой кислотой, то помимо индукции атеросклероза часто возникают тяжелая легочная гипертензия и воспалительные реакции [16–18].

Таблица 1

Наиболее широко используемые атерогенные диеты в исследованиях гиперлипидемии на мышах	
Название диеты	Состав диеты
Диета западного типа	21% жира, 0,2% холестерола, 34% сахарозы [16]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола	4,4% жира, 1,0% холестерола [16]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола [16]	15,75% жира, 1,25% холестерола [16]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола [18]	21% жира, 1,25% холестерола, 34% сахарозы [18]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола [18]	21% жира, 1,25% холестерола [18]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола [10]	40% жира, 1,25% холестерола [10]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола [18]	21% жира, 1,25% холестерола, 0,5% холевой кислоты [18]
Диета с высоким содержанием сахарозы [18]	20% жира, 65% сахарозы [18]
Диета на пальмовом масле	10% пальмового масла, 0,1% холестерола [16]
Полусинтетические диеты (с низким и высоким содержанием жиров)	2–18 % жира, 0–1,25 % холестерола [16]
Диета Пэйгена	15% жира, 1,25% холестерола, 0,5% холевой кислоты [17]

Наиболее широко используемыми мышевыми моделями для изучения гиперлипидемии и атеросклероза являются мыши, нокаутные по генам аполипопротеина E (*ApoE*^{-/-}) и рецепторам ЛПНП (*Ldlr*^{-/-}) [19]. Эти две модели имеют как преимущества, так и недостатки в зависимости от целей исследования и различаются по метаболизму липидов и глюкозы, а также по другим механизмам, участвующим в атерогенезе [20]. *ApoE* синтезируется гепатоцитами и макрофагами и имеет ряд важных антиатерогенных функций: он является лигандом рецепторов ЛПНП и белков, связанных с ЛПНП, вследствие этого способствует захвату атерогенных частиц из кровотока [21]. Следовательно, гомозиготная делеция гена *ApoE* у мышей приводит к выраженному повышению уровня холестерола ЛПНП и ЛПОНП в крови [20, 21].

Основным недостатком полного отсутствия белка *ApoE* является то, что в модели доминируют высокие уровни холестерола в крови по сравнению с *Ldlr*^{-/-} мышами и, как следствие, у них развиваются тяжелые атеросклеротические поражения аорты уже через несколько недель [19]. Значительно сниженный уровень холестерола ЛПВП и изменение состава ЛПВП наблюдаются у *ApoE*^{-/-} мышей по сравнению с *Ldlr*^{-/-} мышами [10]. Другим недостатком *ApoE*^{-/-} мышей является то, что большая часть холестерола в плазме находится в составе ЛПОНП, а не ЛПНП, как у людей [21].

Таким образом, ограничением применения *ApoE*^{-/-} мышей является то, что у них липидный профиль не похож на человеческий, в отличие от *Ldlr*^{-/-} мышей [13]. Что касается *Ldlr*^{-/-} мышей, то они являются моделью, воспроизводящей семейную гиперхолестерolemию (при которой наблюдается генетическая мутация в рецепторах ЛПНП), однако ее главный недостаток – более легкая степень гиперлипидемии [1, 21]. Терапия статинами первого и второго поколения не оказывала гипохолестеролемического действия на *ApoE*^{-/-} и *Ldlr*^{-/-} мышей, в отличие от статинов третьего поколения, которые, в свою очередь, были эффективны только на фоне диеты, содержащей относительно малое количество холестерола (0,15%) [21].

Показано, что статины третьего поколения подавляли развитие атеросклеротической бляшки у мышей *ApoE*^{-/-} [18]. Применение эзетимиба (селективно ингибитирует абсорбцию холестерола в кишечнике) эффективно снижало уровень холестерола во фракциях ЛПОНП и ЛПНП и повышало уровень холестерола ЛПВП, что приводило к уменьшению атеросклеротического поражения аорты у *ApoE*^{-/-} мышей, которых кормили рационом, содержащим 0,15% холестерола [20, 21]. Эти результаты соответствовали

клиническим наблюдениям у людей. Ингибитор ацил-КоА-холестерол-о-ацилтрансферазы (авасимиб) снижал уровень холестерола в крови и предотвращал развитие атеросклероза у *ApoE*^{-/-} мышей [20].

Считается, что модели *ApoE*^{-/-} и *Ldlr*^{-/-} не подходят для оценки некоторых препаратов (например, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 – PCSK9). Это можно объяснить тем, что человеческий PCSK9 стимулирует липогенез печени и усиливает прогрессирование атеросклероза через механизмы, зависящие от рецепторов *ApoE* и ЛПНП [10, 18]. Также известно, что моноклональные антитела к PCSK9 не влияли на уровень общего холестерола и степень атеросклеротического поражения у мышей *ApoE*^{-/-}, однако такое лечение снижало уровень общего холестерола и триглицеридов и ослабляло выраженность атеросклеротических поражений на другой мышиной модели – *APOE*^{*3-Leiden.CETP [10].}

Следующей моделью оказались мыши с двойным нокаутом генов *ApoE*^{-/-}/*Ldlr*^{-/-}, которые представляют собой модель с более тяжелой гиперлипидемией и атеросклерозом [13]. Эта мышиная модель считается подходящей для изучения гиполипидемических лекарственных средств без необходимости атерогенной диеты [13, 21]. Что касается терапевтического воздействия, то известно, что у этих мышей ингибитор ацил-КоА-холестерол-о-ацилтрансферазы не снижал уровень холестерола в крови, однако, уменьшал степень атеросклеротического поражения аорты [21].

Трансгенные *APOE*^{*3-Leiden мыши (*E3L*) были получены путем введения конструкции, содержащей последовательность гена человека *APOE*^{*3-Leiden мышам линии C57Bl/6 [21]. Этот аполипопротеин связан с наследственной формой гиперлипидемии [13]. По сравнению с мышами *ApoE*^{-/-} и *Ldlr*^{-/-}, мыши *APOE*^{*3-Leiden} развивают умеренную степень гиперлипидемии (у мышей *ApoE*^{-/-} гиперлипидемия выраженная, а у мышей *Ldlr*^{-/-} – слабая) [21]. Преимуществом этой модели перед *ApoE*^{-/-} мышами является отсутствие развития воспалительной реакции [13]. Было установлено, что терапия статинами оказывает гиполипидемическое и антиатеросклеротическое действие на мышей *APOE*^{*3-Leiden [10, 21]. Ингибитор ацил-КоА-холестерол-о-ацилтрансферазы (авасимиб) также снижал уровень холестерола и степень атеросклеротического поражения [22].}}}

Трансгенные *APOE*^{*3-Leiden.CETP мыши были получены путем скрещивания *APOE*^{*3-Leiden мышами с мышами, экспрессирующими человеческий белок-переносчик эфиров холестерола (CETP) [21, 22]. Эта модель демонстрирует повышенный базаль-}}

ный уровень холестерола и похожий на человеческий профиль липопротеинов, характеризующийся сдвигом от ЛПВП к повышению содержания фракции ЛПОНП/ЛПНП [23]. Таким образом, *APOE*-3Leiden.CETP* мыши являются предпочтительной моделью для изучения липидного обмена по сравнению с мышами *ApoE^{-/-}*, *Ldlr^{-/-}*, *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}* и *APOE*3-Leiden* [22]. Кроме того, эта модель хорошо себя зарекомендовала для оценки гиполипидемического и антиатеросклеротического действия лекарственных средств. Помимо статинов, фибраторов – агонистов PPAR- α (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа), эффект был показан и для ингибиторов PCSK9 [10, 24–29]. Мыши *APOE*-3Leiden.CETP* стали предпочтительным выбором для оценки эффективности моноклональных антител к PCSK9 (алирокумаб и эвинакумаб) в доклинических исследованиях [26–29].

Разработаны различные мышиные модели для изучения влияния PCSK9 на липидный обмен и атеросклеротический процесс. PCSK9 играет важную регуляторную роль в обмене холестерола за счет деградации рецептора ЛПНП [30]. Снижение уровня рецептора ЛПНП снижает метаболизм ЛПНП, что может привести к гиперхолестерolemии [30, 31]. Тканью с самым высоким уровнем экспрессии PCSK9 у мышей является печень, он также высоко экспрессируется в кишечнике, а более низкие уровни экспрессии наблюдаются в почках, селезенке и аорте [31]. По сути, весь PCSK9 плазмы крови секретируется печенью [31]. Известно, что PCSK9 участвует в развитии атеросклероза, и его ингибиторы в настоящее время используются в качестве новых препаратов для снижения уровня холестерола [26–29, 31].

Так, одними из самых популярных являются модели без редактирования зародышевой линии, сверхэкспрессирующие человеческий белок PCSK9 [10]. Сверхэкспрессия PCSK9 была опосредована аденоассоциированным вирусом (*PCSK9-AAV*) и вызывала гиперлипидемию (в течение 3 нед) и атеросклероз (в течение 12 нед) у мышей в сочетании с атерогенной диетой (21% жира и 1,25% холестерола) [30, 32, 33]. Фенотипически эта мышиная модель имитирует *Ldlr^{-/-}* мышей [34]. Также была разработана трансгенная модель мыши (*hPCSK9tg*), экспрессирующая человеческий ген PCSK9 [35]. В исследовании, сравнивающем степень поражения аорты атеросклерозом у мышей *hPCSK9tg/Ldlr^{-/-}* и *hPCSK9tg/ApoE^{-/-}*, было установлено, что у последних наблюдается большая площадь поражения и выше уровень общего холестерола и триглицеридов в крови [36]. Исследования показывают, что мыши *hPCSK9tg* хорошо подходят для скрининга различ-

ных ингибиторов PCSK9 (PKF8-mFc и эволокумаб) [37]. Что касается мышей с нокаутом гена *PCSK9* (*Pcsk9^{-/-}*), то у них наблюдается 2–3-кратное увеличение количества рецепторов ЛПНП в печени и очень низкие уровни холестерола ЛПНП в крови [38, 39]. У этих мышей уровни PCSK9 в плазме не определяются, однако уровни холестерола ЛПНП снижены только на 60%, что предполагает роль внепеченочного PCSK9 в их регуляции [31, 37].

Также были созданы мыши с мутантным геном гликопротеина фибриллина-1 и нокаутом гена апопротеина Е (*ApoE^{-/-}/Fbn1^{C1039G+/-}*) [13]. Мутации в гене *Fbn1* приводят к синдрому Марфана, генетическому заболеванию, характеризующемуся фрагментацией эластических волокон [40]. Данная модель была разработана, прежде всего, для изучения нестабильной атеросклеротической бляшки, с ее дальнейшим разрывом и сопутствующими осложнениями [13, 40]. Оказалось, что площадь атеросклеротического поражения аорты у мышей *ApoE^{-/-}/Fbn1^{C1039G+/-}* была в 3 раза больше, чем у *ApoE^{-/-}* мышей [40]. Ограничением этой модели является преждевременная смертность мышей из-за разрыва аневризмы аорты [13].

Еще одной моделью для изучения разрыва атеросклеротической бляшки являются мыши с нокаутом скавенджер-рецептора класса В типа 1 (SR-B1) и апопротеина Е (*SR-B1^{-/-}/ApoE^{-/-}*) [10]. У *SR-B1^{-/-}/ApoE^{-/-}* мышей наблюдалась тяжелая степень ишемической болезни сердца и облитерирующий коронарный атеросклероз даже при стандартном рационе питания [41]. Основным ограничением этой модели является ранняя смертность в возрасте 5–8 нед [10, 41].

Трансгенные мыши, экспрессирующие АпоB100, но нокаутированные по рецептору ЛПНП (*APOB100/Ldlr^{-/-}*), были разработаны для изучения гиперлипидемии и атеросклероза. АпоB-100 является компонентом ЛПОНП и ЛПНП и влияет на захват и последующую деградацию ЛПНП печенью [42]. Эти мыши без применения атерогенной диеты показали липидный профиль, очень похожий на человеческий, однако ограничением их применения являются сопутствующие локомоторные нарушения, благодаря чему эти мыши могут использоваться в качестве модели болезни Альцгеймера [42].

Таким образом, на данный момент оптимальными моделями для изучения гиполипидемического и антиатеросклеротического действия лекарственных средств являются трансгенные *APOE*3-Leiden.CETP* мыши. В случае изучения различных ингибиторов PCSK9 также применимы модели *PCSK9-AAV*, *hPCSK9tg*, *hPCSK9tg/Ldlr^{-/-}* и *hPCSK9tg/ApoE^{-/-}*.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЫШЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Несмотря на различные генетические модификации и атерогенные диеты, мышиные модели все же имеют ряд недостатков, касающихся, прежде всего, распределения атеросклеротических бляшек и строения сосудистой стенки [10]. Так, основным местом атеросклеротического поражения у мышей является аортальный синус и безымянная артерия, в то время как у людей – коронарные и сонные артерии, а также периферические сосуды [10, 43]. У мышей, в отличие от людей, артериальная стенка состоит только из эндотелия, без соединительнотканной эластичной прослойки (субэндотелия), к тому же средняя оболочка (*tunica media*) менее толстая, а *vasa vasorum* отсутствует [44, 45]. Кроме того, тромботическое поражение в просвете сосуда может не сохраняться у мышей, поскольку фибринолитический баланс смещен в сторону лизиса [43].

МОДЕЛИ КРЫС БЕЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ

В настоящее время предложен целый ряд рационов для развития гиперлипидемии у крыс линий Wistar и Sprague Dawley, представленных в табл. 2 [4, 10, 46–49]. Примечательно, что наиболее часто

используемым протоколом для индукции гиперхолестерolemии, как и у мышей, было добавление 1,25% холестерола, 21% жира и 34% сахарозы в рацион животных в течение 2–3 нед для развития гиперлипидемии и 8–12 нед – для развития слабо выраженного атеросклеротического поражения аорты [46–49]. Также для индукции гиперлипидемии возможно внутрибрюшинное введение Твина-80 или полоксамера 407, что приводит к быстрому увеличению уровня липидов в крови, особенно триглицеридов, однако, этот уровень после однократного введения снижается уже на 5-е сут [4, 50]. Относительно развития атеросклеротической бляшки долгое время считалось, что крысы невосприимчивы к развитию атеросклероза, если их кормят исключительно атерогенной диетой [10]. С этой целью в диету стали иногда добавлять витамин D2, способствующий липидозу аорты [4].

Недостатком этой модели для исследования терапевтического действия является аномальный ответ на некоторые лекарственные препараты, например статины, при применении которых вместо уменьшения активности печеночной ГМГ-КоА-редуктазы наблюдалось ее значительное увеличение, что стало основной причиной отсутствия гиполипидемических эффектов [51]. В целом на данный момент нет убедительных доказательств, что крысы могут иметь преимущества по сравнению с мышными моделями [10].

Таблица 2

Наиболее широко используемые атерогенные диеты в исследованиях гиперлипидемии на крысях	
Название диеты	Состав диеты
Диета западного типа	21% жира, 0,2% холестерола, 34% сахарозы [47]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола	2% холестерола, 0,2% холевой кислоты [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола	21% жира, 1,25% холестерола, 34% сахарозы [47]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола	21% жира, 1,25% холестерола [48]
Модифицированная диета западного типа с содержанием сахарозы, холевой кислоты и пропилтиоурацила	0,5% холестерола, 0,2% холевой кислоты, 5% сахарозы, 0,05% пропилтиоурацила [46]
Диета с высоким содержанием холестерола	1% холестерола [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола	3% холестерола, 0,5% холевой кислоты, 1,5% растительного масла [49]
Диета с высоким содержанием холестерола и желчной кислотой	2,43% холестерола, 0,49% желчной кислоты [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола, желчной кислотой и пропилтиоурацилом	3% холестерола, 0,2% желчной кислоты, 0,5% пропилтиоурацила, 10% сала [46]
Диета с высоким содержанием жира	33,5% сала, 1,5% соевого масла [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола	1% холестерола, 2% кокосового масла [46]
Диета с высоким содержанием холестерола и желчной кислотой	2% холестерола, 0,25% желчной кислоты [46]
Диета с высоким содержанием холестерола, холевой кислотой и пропилтиоурацилом	4% холестерола, 1% холевой кислоты, 0,5% пропилтиоурацила [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерола	12,5% пальмового масла, 12,5% сала, 5% холестерола, 2% желчной кислоты [46]
Диета с высоким содержанием холестерола	2% холестерола [49]

Окончание табл. 2

Название диеты	Состав диеты
Диета с высоким содержанием жира	60% сала [46]
Диета с высоким содержанием жира	42% жира [46]
Диета с высоким содержанием жира	33,5% сала, 1,5% соевого масла [46]
Модифицированная диета западного типа с содержанием жира и сахарозы	10% сала, 20% сахарозы, 2% холестерола, 1% желчной соли [46]
Диета с высоким содержанием холестерола	6% холестерола [46]
Диета с высоким содержанием холестерола и желчной кислотой	2% холестерола, 0,5% желчной кислоты [46]
Диета Томаса – Хартрофта	40% масла, 5% холестерола и 5% холата [10]
Диета Пэйгена	15% жира, 1,25% холестерола, 0,5% холевой кислоты [46]
Диета с высоким содержанием жиров, витамином D и никотином	20% жира, витамин D3 300 000 МЕ/кг/день, никотин 25 мг/кг/день [4]
Диета с высоким содержанием сахарозы	20% жира, 65% сахарозы [47]

Пражская наследственная гиперхолестеролемическая крыса (РННС) представляет собой линию крыс, полученной путем скрещивания с крысами линии Wistar, и моделирует гиперхолестеролемию на атерогенной диете [1]. У этой линии большая часть холестерола находится в ЛПОНП [1, 52]. Однако, несмотря на наличие гиперхолестеролемии, у крыс РННС не развивается атеросклероз даже после 6 мес на 2%-й холестероловой диете [51].

ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ КРЫС

В целях изучения гиперлипидемии и атеросклероза на крысах были созданы модели, аналогичные мышьям, т.е. нокаутные по гену аполипопротеина Е (*ApoE*^{-/-}) и рецепторам ЛПНП (*Ldlr*^{-/-}), а также модели с двойным нокаутом генов *ApoE*^{-/-} и *Ldlr*^{-/-} [10]. Так, согласно исследованиям, для образования атеросклеротической бляшки *ApoE*^{-/-} и *Ldlr*^{-/-} крысам понадобилась диета с высоким содержанием жиров (42%), однако даже при этих условиях поражения аорты были незначительными [10, 53, 54]. У *ApoE*^{-/-}/*Ldlr*^{-/-} крыс наблюдались значительные атеросклеротические поражения аорты только после длительного периода (48 нед) [10, 54]. Также логично, что более выраженная степень гиперхолестеролемии наблюдалась у моделей с двойным нокаутом генов [55].

Таким образом, оказалось, что для формирования атеросклеротических поражений крысам *ApoE*^{-/-}, *Ldlr*^{-/-} и *ApoE*^{-/-}/*Ldlr*^{-/-} требуется гораздо более продолжительный период времени и диета с большим содержанием жиров по сравнению с мышами [10]. Менее распространенной моделью гиперхолестеролемии является крыса, сверхэкспрессирующая белок СЕТР (*hCETPtg*), у которой развивались выраженные атеросклеротические поражения аорты, но была высокая смертность [1].

ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРЫС В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Крысы, даже генетически модифицированные, оказались более устойчивы к развитию атеросклеротической бляшки из-за своей малой восприимчивости к эндотелиальному воспалению, вызванному гиперлипидемией [56].

МОДЕЛИ КРОЛИКОВ БЕЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ

Кролики часто используются в качестве экспериментальной животной модели для изучения атеросклеротического процесса, поскольку их метаболизм липидов больше похож на человеческий, по сравнению с мышами и крысами [4, 12, 57]. Также кролики являются высокочувствительными животными к холестероловой диете, за счет чего у них быстро развивается тяжелая гиперхолестеролемия, приводящая к выраженному атероскллерозу аорты [12]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к сокращению использования этой модели животных, вероятно, из-за доступности генетически модифицированных мышей [13, 58].

В настоящее время используются следующие типы моделей кроликов: кролики на атерогенной диете; кролики с наследственной гиперлипидемией Watanabe и со смешанной гиперлипидемией St. Thomas и генетически модифицированные кролики [59]. Так, у кроликов, находящихся на атерогенной диете, более 90% холестерола содержится в составе ЛПОНП и ЛПНП [12]. Поскольку в крови самок кроликов концентрация холестерола выше, чем у самцов кроликов, из-за этих особенностей самцы намного чаще используются для исследований гиперлипидемии и атероскллероза [12, 51].

Новозеландские белые кролики часто используются для изучения гиперлипидемии и атероскллероза

[13, 58]. Для этой цели были разработаны различные варианты атерогенной диеты, представленные в табл. 3 [4, 13, 58]. Однако при диете, содержащей более 1% холестерола в течение длительного периода (более 4 нед), у кроликов развиваются высокие уровни гиперхолестерolemии и выраженные атеросклеротические поражения, превышающие таковые у людей, поэтому рекомендуется диета с содержанием холестерола в диапазоне 0,3–0,5% [58]. Также рекомендуется применение растительных масел (3–8% соевого, кокосового или кукурузного) в течение 8 нед для формирования гиперлипидемии и 16 нед для образования атеросклеротической бляшки [58, 59]. Диета без холестерола, обогащенная казеином, также может вызывать гиперхолестерolemию и атеросклероз у кроликов [60]. Считается, что возможный механизм гиперхолестерolemии в данном случае связан со снижением синтеза желчных кислот и экскрецией фекальных стеролов, что приводит к повышению уровня общего холестерола и ЛПНП [60]. Стоит отметить, что у кроликов, которых кормили казеином, развивался менее выраженный атеросклероз аорты, чем у кроликов, которых кормили холестеролом [58, 60].

Таблица 3

Наиболее широко используемые атерогенные диеты в исследованиях гиперлипидемии на кроликах	
Название диеты	Состав диеты
Атерогенная диета для кроликов	3–8% соевого или кукурузного масла, 0,3–0,5% холестерола [13]
Атерогенная диета для кроликов	3–8% соевого или кукурузного масла, 1,0–1,5% холестерола [58]
Диета без холестерола, обогащенная казеином	27% казеина [60]

По сравнению с гиперхолестерolemией и атеросклерозом у людей, кролики, питающиеся атерогенной диетой, демонстрируют ряд отличий. Так, основными липопротеинами являются не ЛПНП, а ЛПОНП, к тому же существуют большие различия в уровнях липидов в крови и степени атеросклеротического поражения из-за индивидуальных различий в реакции на кормление холестеролом [61–63].

Кролики с наследственной гиперлипидемией Watanabe (WHHL-кролики) имеют генетическую мутацию в гене, кодирующем рецепторы ЛПНП, в результате чего они имеют высокий уровень холестерола в крови при обычном рационе питания, что напоминает семейную гиперхолестерolemию человека [63]. В экспериментальных работах по изучению гиперлипидемии и атеросклероза преимущества использования WHHL-кроликов по сравнению с использованием кроликов, получавших атерогенную диету, заключаются в следующем:

1) липидный профиль WHHL-кроликов характеризуется высоким уровнем ЛПНП и низким уровнем ЛПВП, тогда как основными липопротеинами у кроликов, состоящих на атерогенной диете, являются ЛПОНП и ЛПНП, а уровни ЛПВП обычно не изменяются;

2) гиперхолестерolemия постоянно присутствует у всех гомозиготных WHHL-кроликов на обычном рационе и вариации плазменных уровней общего холестерола и соотношения липопротеинов небольшие, по сравнению с кроликами, находящимися на специальной атерогенной диете;

3) у WHHL-кроликов атеросклеротическое поражение имеет картину, сходную с аналогичной стадией атеросклероза у человека;

4) у WHHL-кроликов нередко наблюдается коронарный атеросклероз и инфаркт миокарда, что соответствует клиническим проявлениям у людей [61, 62].

Таким образом, WHHL-кролики особенно удобны для исследований с целью разработки гиполипидемических лекарственных средств.

У кроликов со смешанной гиперлипидемией St. Thomas (SMHL-кролики) наблюдаются повышенные уровни общего холестерола, нормальные уровни ЛПНП и нормальные или повышенные уровни триглицеридов в крови на обычной диете [59, 60]. При кормлении рационом с низким содержанием холестерола у SMHL-кроликов развивается гиперлипидемия, связанная с избыточной продукцией апоВ печенью и характеризующаяся высокими уровнями ЛПНП и ЛПОНП [60]. Данная модель кроликов в исследованиях используется довольно редко [59].

При оценке влияния гиполипидемических лекарственных средств у новозеландских кроликов на атерогенной диете и WHHL-кроликов оказались эффективны такие лекарственные препараты как, статины, эзетимиб и эволокумаб [50, 59, 64–66]. Что касается фибраторов (агонистов PPAR- α), то как у людей, так и у грызунов фибраторы значительно снижали уровень триглицеридов в плазме, но этот эффект отсутствовал либо был слабо выражен у кроликов [60]. Ингибиторы CETP (торцетрапиб, далсертрапиб, анацетрапиб и эвацетрапиб) у кроликов на атерогенной диете показали сильный атеропротективный эффект и значительно повысили уровень ЛПВП [60].

Таким образом, несмотря на то, что WHHL-кролики обладают преимуществом в оценке липидного профиля и степени атеросклеротического поражения, кроликов на атерогенной диете также можно использовать для оценки гиполипидемической и антиатеросклеротической активности лекарственных средств.

ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ КРОЛИКОВ

Достижения в области генной инженерии позволили создать генетически модифицированных кроликов для изучения патофизиологических особенностей атеросклеротического процесса, что может быть полезно в изучении эффективности новых гиполипидемических лекарственных средств [41]. Так, трансгенные кролики использовались для изучения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболизма липопротеинов в течение последних двух десятилетий [67, 68]. Однако после создания кроликов с нонаутированными генами именно они стали использоваться в качестве моделей гиперлипидемии и атеросклероза [68].

Трансгены, экспрессируемые у кроликов, в целом можно разделить на три категории: белки, которые напрямую связаны с липопротеинами, такими как apo: apoAI, apoAII, apoB-100, apoCIII, apoE; ферменты, которые участвуют в метаболизме липидов: печеночная липаза, липопротеинлипаза, белок-переносчик фосфолипидов (PLTP), каталитический полипептидный, лецитинхолестеролацилтрансфераза (LCAT); белки, которые могут участвовать в патогенезе атеросклероза: матриксная металлопротеиназа-12 (MMP-12), 15-липоксигеназа (ALOX15), С-реактивный белок и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [58, 67].

В настоящее время наиболее широко используемыми моделями для изучения гиперлипидемии и атеросклероза являются кролики, нокаутные по гену аполипопротеина E (*ApoE*^{-/-}) и рецепторам ЛПНП (*Ldlr*^{-/-}), а также модели с двойным нокаутом генов *ApoE*^{-/-}/*Ldlr*^{-/-} [40, 68]. Так, *ApoE*^{-/-} кролики демонстрировали легкую степень гиперлипидемии на стандартном рационе питания, а при кормлении атерогенной диетой (0,3% холестерола и 3% соевого масла) развивали выраженную гиперлипидемию (в течение 2 нед) и атеросклеротическое поражение аорты (в течение 10 нед) [13, 68]. По сравнению с WHHL-кроликами, у *ApoE*^{-/-} кроликов не изменялся уровень холестерола ЛПВП, что является недостатком этой модели [69]. *Ldlr*^{-/-} кролики в возрасте 3 мес демонстрируют 20-кратное увеличение общего холестерола в крови и 35-кратное увеличение холестерола ЛПНП по сравнению с кроликами на атерогенной диете [68]. У них также были повышены уровни триглицеридов и снижены уровни холестерола ЛПВП [68]. Кролики с двойным нокаутом генов *ApoE*^{-/-}/*Ldlr*^{-/-} не нуждались в атерогенной диете для развития выраженной гиперлипидемии [68, 69].

ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРОЛИКОВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ограничения использования кроликов связаны с анатомо-физиологическими особенностями формирования атероскллеротической бляшки. Так, у них атероскллероз развивается преимущественно в дуге и грудной части аорты, с минимальными поражениями в брюшной части, а коронарный атероскллероз обычно ограничивается левыми коронарными артериями [13]. Кроме того, кролики, особенно беспородные, могут по-разному реагировать на атерогенную диету и не развивать выраженной гиперлипидемии даже на диете с высоким содержанием холестерола [58]. Чтобы свести к минимуму различия, кроликов можно предварительно обследовать, кормя их холестероловой диетой в течение короткого периода времени, а затем отобрать только тех, кто показал высокие уровни липопротеинов в крови [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание постоянное увеличение продолжительности жизни и распространение диеты западного типа в популяции, лечение гиперлипидемии и профилактика атероскллеротического поражения являются актуальной задачей. В настоящее время предложено множество моделей экспериментальных животных и вариантов атерогенных диет для индукции гиперхолестерolemии.

Наиболее распространенными животными для создания гиперлипидемии и атероскллероза являются мыши, крысы и кролики. Так, модели грызунов характеризуются коротким жизненным циклом, высокой скоростью размножения и простотой исследовательских манипуляций, что делает их удобной моделью для изучения гиперхолестерolemии. Стоит отметить, что различные генетические манипуляции с грызунами позволили преодолеть существенное различие в липидных профилях человека и грызунов. С точки зрения метаболизма липопротеинов кролики превосходят мышей и крыс по своему сходству с развитием патологии у человека, однако модели гиперлипидемии и атероскллероза на них тоже имеют свои ограничения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Andreadou I., Schulz R., Badimon L., Adameová A., Kleinbongard P., Lecour S. et al. Hyperlipidaemia and cardioprotection: animal models for translational studies. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(23):5287–5311. DOI: 10.1111/bph.14931.
- Andreadou I., Iliodromitis E.K., Lazou A., Görbe A., Giricz Z., Ferdinandny P. Effect of hypercholesterolaemia on myocardial function, ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection

- by preconditioning, postconditioning and remote conditioning. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(12):1555–1569. DOI: 10.1111/bph.13704.
3. Qu K., Ya F., Qin X., Zhang K., He W., Dong M. et al. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2022;13:1084604. DOI: 10.3389/fphys.2022.1084604.
 4. Миронов А.Н., Бутяян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепахин В.К. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств Часть первая. М.: Гриф и К, 2012:445–452.
 5. Kim K., Ginsberg H.N., Choi S.H. New, novel lipid-lowering agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(4):517–532. DOI: 10.4093/dmj.2022.0198.
 6. Wong N.D., Zhao Y., Quek R.G.W., Blumenthal R.S., Budoff M.J., Cushman M. et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Clin. Lipidol.* 2017;11(5):1223–1233. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.06.015.
 7. Саитина Е.В., Шамуилова М.М., Буторова Л.И., Туаева Е.М., Верткин А.Л. Статинотерапия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: оптимальный подход. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2696. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2696.
 8. Sato A., Tsukiyama T., Komeno M., Iwatani C., Tsuchiya H., Kawamoto I. et al. Generation of a familial hypercholesterolemia model in non-human primate. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15649. DOI: 10.1038/s41598-023-42763-1.
 9. Basu D., Bornfeldt K.E. Hypertriglyceridemia and Atherosclerosis: Using Human Research to Guide Mechanistic Studies in Animal Models. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:504. DOI: 10.3389/fendo.2020.00504.
 10. Zhao Y., Qu H., Wang Y., Xiao W., Zhang Y., Shi D. Small rodent models of atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2020;129:110426. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110426.
 11. Xu S., Weng J. Familial hypercholesterolemia and atherosclerosis: animal models and therapeutic advances. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2020;31(5):331–333. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.007.
 12. Чайлин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у крыс. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(5):141. DOI: 10.17513/spno.30101.
 13. Emimi Veseli B., Perrotta P., De Meyer G.R.A., Roth L., Van der Donckt C., Martinet W. et al. Animal models of atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;5(816):3–13. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010.
 14. Gericz Z., Koncsos G., Rajtik T., Varga Z.V., Baranyai T., Csonka C. et al. Hypercholesterolemia downregulates autophagy in the rat heart. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):60. DOI: 10.1186/s12944-017-0455-0.
 15. Romain C., Piemontese A., Battista S., Bernini F., Ossoli A., Strazzella A. et al. Anti-Atherosclerotic effect of a polyphenol-rich ingredient, Oleactiv®, in a hypercholesterolemia-induced golden syrian hamster model. *Nutrients.* 2018;10(10):1511. DOI: 10.3390/nu10101511.
 16. Getz G.S., Reardon C.A. Animal models of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(5):1104–1115. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.237693.
 17. Simo O.K., Berrougi H., Fulop T., Khalil A. The susceptibility to diet-induced atherosclerosis is exacerbated with aging in C57B1/6 mice. *Biomedicines.* 2021;9(5):487. DOI: 10.3390/biomedicines9050487.
 18. Ilyas I., Little P. J., Liu Z., Xu Y., Kamato D., Berk B.C. et al. Mouse models of atherosclerosis in translational research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022;43(11):920–939. DOI: 10.1016/j.tips.2022.06.009.
 19. Lo Sasso G., Schlage W.K., Boué S., Veljkovic E., Peitsch M.C., Hoeng J. The Apoe(-/-) mouse model: a suitable model to study cardiovascular and respiratory diseases in the context of cigarette smoke exposure and harm reduction. *J. Transl. Med.* 2016;14(1):146. DOI: 10.1186/s12967-016-0901-1.
 20. Torikai H., Chen M.H., Jin L., He J., Angle J.F., Shi W. Atherosogenesis in Apoe-/- and Ldlr-/- mice with a genetically resistant background. *Cells.* 2023;12(9):1255. DOI: 10.3390/cells12091255.
 21. Zadelaar S., Kleemann R., Verschuren L., de Vries-Van der Weij J., van der Hoorn J., Princen H.M. et al. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27(8):1706–1721. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.142570.
 22. Oppi S., Lüscher T.F., Stein S. Mouse models for atherosclerosis research—which is my line? *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:46. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00046.
 23. Kong N., Xu Q., Cui W., Feng X., Gao H. PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis via regulation of endothelial cell pyroptosis. *Ann. Transl. Med.* 2022;10(22):1205. DOI: 10.21037/atm-22-4652.
 24. Hoeke G., Wang Y., van Dam A.D., Mol I.M., Gart E., Klop H.G. et al. Atorvastatin accelerates clearance of lipoprotein remnants generated by activated brown fat to further reduce hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;267:116–126. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.030.
 25. Bijland S., Pieterman E. J., Maas A.C., van der Hoorn J.W., van Erk M.J., van Klinken J. B. et al. Fenofibrate increases very low density lipoprotein triglyceride production despite reducing plasma triglyceride levels in APOE*3-Leiden. CETP mice. *J. Biol. Chem.* 2010;285(33):25168–25175. DOI: 10.1074/jbc.M110.123992.
 26. Kühnast S., van der Hoorn J.W., Pieterman E.J., van den Hoek A.M., Sasiela W.J., Gusalova V. et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. *J. Lipid. Res.* 2014;55(10):2103–2112. DOI: 10.1194/jlr.M051326.
 27. Landlinger C., Pouwer M.G., Juno C., van der Hoorn J.W.A., Pieterman E.J., Jukema J.W. et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur. Heart. J.* 2017;38(32):2499–2507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx260.
 28. Pouwer M.G., Pieterman E.J., Worms N., Keijzer N., Jukema J.W., Gromada J. et al. Alirocumab, evinacumab, and atorvastatin triple therapy regresses plaque lesions and improves

- lesion composition in mice. *J. Lipid. Res.* 2020;61(3):365–375. DOI: 10.1194/jlr.RA119000419.
29. Schuster S., Rubil S., Endres M., Princen H.M.G., Boeckel J.N., Winter K. et al. Anti-PCSK9 antibodies inhibit pro-atherogenic mechanisms in APOE*3Leiden.CETP mice. *Sci. Rep.* 2019;9(1):11079. DOI: 10.1038/s41598-019-47242-0.
 30. Louloudis G., Ambrosini S., Paneni F., Camici G.G., Benke D., Klohs J. Adeno-Associated virus-mediated gain-of-function mpcsk9 expression in the mouse induces hypercholesterolemia, monocytosis, neutrophilia, and a hypercoagulative state. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:718741. DOI: 10.3389/fcvm.2021.718741.
 31. Kumar S., Kang D.W., Rezvan A., Jo H. Accelerated atherosclerosis development in C57Bl6 mice by overexpressing AAV-mediated PCSK9 and partial carotid ligation. *Lab. Invest.* 2017;97(8):935–945. DOI: 10.1038/labinvest.2017.47.
 32. Keeter W.C., Carter N.M., Nadler J.L., Galkina E.V. The AAV-PCSK9 murine model of atherosclerosis and metabolic dysfunction. *Eur. Heart. J. Open.* 2022;2(3):oeac028. DOI: 10.1093/ehjopen/oeac028.
 33. Goetsch C., Hutcheson J.D., Hagita S., Rogers M.A., Creager M.D., Pham T. et al. A single injection of gain-of-function mutant PCSK9 adeno-associated virus vector induces cardiovascular calcification in mice with no genetic modification. *Atherosclerosis.* 2016;251:109–118. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.011.
 34. Maxwell K.N., Breslow J.L. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(18):7100–7105. DOI: 10.1073/pnas.0402133101.
 35. Giunzioni I., Tavori H., Covarrubias R., Major A.S., Ding L., Zhang Y. et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. *J. Pathol.* 2016;238(1):52–62. DOI: 10.1002/path.4630.
 36. Tavori H., Giunzioni I., Predazzi I. M., Plubell D., Shivinsky A., Miles J. et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms. *Cardiovasc. Res.* 2016;110(2):268–278. DOI: 10.1093/cvr/cvw053.
 37. Essalmani R., Weider E., Marcinkiewicz J., Chamberland A., Susan-Resiga D., Roubtsova A. et al. A single domain antibody against the Cys- and His-rich domain of PCSK9 and evolocumab exhibit different inhibition mechanisms in humanized PCSK9 mice. *Biol. Chem.* 2018;399(12):1363–1374. DOI: 10.1515/hsz-2018-0194.
 38. Getz G.S., Reardon C.A. PCSK9 and lipid metabolism and atherosclerosis: animal models. *Vessel Plus.* 2021;5:17. DOI: 10.20517/2574-1209.2020.70.
 39. Zaid A., Roubtsova A., Davignon J., Seidah N., Prat A. Liver-specific PCSK9 knockout and transgenic mice. *80th Annual Scientific Session of the American-Heart-Association.* 2007;116:32–32. DOI: 10.1002/hep.22354.
 40. Van der Donckt C., Van Herck J.L., Schrijvers D.M., Vanhoufte G., Verhoye M., Blockx I. et al. Elastin fragmentation in atherosclerotic mice leads to intraplaque neovascularization, plaque rupture, myocardial infarction, stroke, and sudden death. *Eur. Heart J.* 2015;36(17):1049–1058. DOI: 10.1093/euroheartj/ehu041.
 41. Staršíčová A. SR-B1-/ApoE-R61h/h mice mimic human coronary heart disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2023;1:1–15. DOI: 10.1007/s10557-023-07475-8.
 42. Mushenkova N.V., Summerhill V.I., Silaeva Y.Y., Deykin A.V., Orekhov A.N. Modelling of atherosclerosis in genetically modified animals. *Am. J. Transl. Res.* 2019;11(8):4614–4633.
 43. Hu W., Polinsky P., Sadoun E., Rosenfeld M.E., Schwartz S.M. Atherosclerotic lesions in the common coronary arteries of ApoE knockout mice. *Cardiovasc. Pathol.* 2005;14(3):120–125. DOI: 10.1016/j.carpath.2005.02.004.
 44. Bentzon J.F., Falk E. Atherosclerotic lesions in mouse and man: is it the same disease? *Curr. Opin. Lipidol.* 2010;21(5):434–440. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32833ded6a.
 45. Lee Y.T., Lin H.Y., Chan Y.W., Li K.H., To O.T., Yan B.P. et al. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):12. DOI: 10.1186/s12944-016-0402-5.
 46. Cunha L.F., Ongarotto M.A., Endres M., Barschak A.G. Modeling hypercholesterolemia in rats using high cholesterol diet. *Int. J. Exp. Pathol.* 2021;102(2):74–79. DOI: 10.1111/iep.12387.
 47. Zhao H., Li Y. Upregulated MicroRNA-185-3p inhibits the development of hyperlipidemia in rats. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):35–44. DOI: 10.1159/000526643.
 48. Madariaga Y.G., Cárdenas M.B., Irsula M.T., Alfonso O.C., Cáceres B.A., Morgado E.B. Assessment of four experimental models of hyperlipidemia. *Lab. Anim. (N.Y.).* 2015;44(4):135–140. DOI: 10.1038/laban.710.
 49. Nguyen J.C., Ali S.F., Kosari S., Woodman O.L., Spencer S.J., Killcross A.S. et al. Western diet chow consumption in rats induces striatal neuronal activation while reducing dopamine levels without affecting spatial memory in the radial arm maze. *Front. Behav. Neurosci.* 2017;11:22. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00022.
 50. Lee U., Kwon M.H., Kang H.E. Pharmacokinetic alterations in poloxamer 407-induced hyperlipidemic rats. *Xenobiotica.* 2019;49(5):611–625. DOI: 10.1080/00498254.2018.1466212.
 51. Shiomi M., Koike T., Ito T. Contribution of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia, to elucidation of the anti-atherosclerotic effects of statins. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):39–47. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.030.
 52. Kovář J., Tonar Z., Hezková M., Poledne R. Prague hereditary hypercholesterolemic (PHHC) rat – a model of polygenic hypercholesterolemia. *Physiol. Res.* 2009;58(2):95–100. DOI: 10.33549/physiolres.931916.
 53. Gao M., Xin G., Qiu X., Wang Y., Liu G. Establishment of a rat model with diet-induced coronary atherosclerosis. *J. Biomed. Res.* 2016;31(1):47–55. DOI: 10.7555/JBR.31.20160020.
 54. Rune I., Rolin B., Lykkesfeldt J., Nielsen D.S., Krych Ł., Kanter J.E. et al. Long-term Western diet fed apolipoprotein E-deficient rats exhibit only modest early atherosclerotic characteristics. *Sci. Rep.* 2018;8(1):5416. DOI: 10.1038/s41598-018-23835-z.
 55. Zhao Y., Yang Y., Xing R., Cui X., Xiao Y., Xie L. et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in Ldlr and Apoe deficient rats. *Atherosclerosis.* 2018;271:26–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.015.

56. Wei S., Zhang Y., Su L., He K., Wang Q., Zhang Y. et al. Apolipoprotein E-deficient rats develop atherosclerotic plaques in partially ligated carotid arteries. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):589–592. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.093.
57. Fan J., Niimi M., Chen Y., Suzuki R., Liu E. Use of Rabbit Models to Study Atherosclerosis. *Methods Mol. Biol.* 2022;2419:413–431. DOI: 10.1007/978-1-0716-1924-7_25.
58. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., Xu J., Zhang J., Liu E. et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacol. Ther.* 2015;146:104–119. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.
59. Baumgartner C., Brandl J., Münch G., Ungerer M. Rabbit models to study atherosclerosis and its complications – Transgenic vascular protein expression *in vivo*. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016;121(2):131–141. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.001.
60. Niimi M., Chen Y., Yan H., Wang Y., Koike T., Fan J. hyperlipidemic rabbit models for anti-atherosclerotic drug development. *Applied Sciences*. 2020;10(23):8681. DOI: 10.3390/app10238681.
61. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Экспериментальные модели атеросклероза на кроликах. *Морфологические ведомости*. 2020;28(4):78–87. DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(4):461.
62. Fan J., Chen Y., Yan H., Liu B., Wang Y., Zhang J. et al. Genomic and transcriptomic analysis of hypercholesterolemic rabbits: progress and perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3512. DOI: 10.3390/ijms19113512.
63. Shiomi M. The History of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia (i) – contribution to the elucidation of the pathophysiology of human hypercholesterolemia and coronary heart disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2020;27(2):105–118. DOI: 10.5551/jat.RV17038-1.
64. Elseweidy M.M., Elswefy S.E., Younis N.N., Tarek S. Contribution of aorta glycosaminoglycans and PCSK9 to hyperlipidemia in experimental rabbits: the role of 10-dehdrogingerdione as effective modulator. *Mol. Biol. Rep.* 2019;46(4):3921–3928. DOI: 10.1007/s11033-019-04836-1.
65. Saud A.H., Ali N.A.J., Gali F.Y., Hadi N.R. The effect of evolocumab alone and in combination with atorvastatin on lipid profile. *Wiad Lek.* 2021;74(12):3184–3187. DOI: 10.36740/WLek202112111.
66. Saud A., Ali N., Gali F., Qassam H., Hadi N.R. The effect of evolocumab alone and in combination with atorvastatin on atherosclerosis progression and TLRs expression. *J. Med. Life.* 2023;16(5):759–765. DOI: 10.25122/jml-2021-0210.
67. Fan J., Watanabe T. Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2000;7(1):26–32. DOI: 10.5551/jat1994.7.26.
68. Fan J., Chen Y., Yan H., Niimi M., Wang Y., Liang J. Principles and Applications of rabbit models for atherosclerosis research. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(3):213–220. DOI: 10.5551/jat.RV17018.
69. Niimi M., Yang D., Kitajima S., Ning B., Wang C., Li S. et al. ApoE knockout rabbits: a novel model for the study of human hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2016;245:187–193. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.002.

Информация об авторах

Давлетова Кристина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория биохимии нуклеиновых кислот, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, christina.davletova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7143-6173>

Черноловская Елена Леонидовна – д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория биохимии нуклеиновых кислот, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, elena_ch@niboch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9689-005X>

(✉) **Давлетова Кристина Игоревна**, christina.davletova@gmail.com

Поступила в редакцию 28.11.2024;
одобрена после рецензирования 24.12.2024;
принята к публикации 26.12.2024

УДК 616.39-02:616.5-002]-056.43
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-153-161>

Пищевая сенсибилизация в аспекте атопической коморбидности

**Исаев П.Ю.¹, Уразова О.И.², Климов В.В.², Мусина М.И.³, Загрещенко Д.С.⁴,
Денисов А.А.², Кухарев Я.В.², Шкатова А.Н.³, Климов А.В.²**

¹ Каневская центральная районная больница (ЦРБ)
Россия, 353780, Краснодарский край, станица Каневская, ул. Больничная, 108

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Межвузовская поликлиника
Россия, 634041, г. Томск, ул. Киевская, 74

⁴ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (НГИУВ) –
филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО)
Россия, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5

РЕЗЮМЕ

В лекции рассматриваются вопросы места пищевой аллергии в структуре аллергических и, в частности, атопических болезней, ее особенностей, отличающих данную форму патологии от всех других аллергий. Даётся характеристика пищевых аллергенов трех классов и детальное описание процесса сенсибилизации к ним с участием клеток и регуляторных молекул: нейротрансмиттеров, нейропептидов, цитокинов и др.

На современном уровне рассмотрены механизмы оральной толерантности и причины ее срыва, что приводит к клинической манифестации пищевой аллергии, характеризующейся высокой полиморфностью и сложностью диагностики. Подчеркивается не только высокая коморбидность пищевой аллергии, но и ее исключительные риски в аспекте развития анафилактического шока, что является трудно объяснимым вопросом в феноменологии питания и пищеварения. В заключительной части лекции рассматриваются перспективы терапевтической интервенции при данной патологии.

Ключевые слова: пищевые аллергены, сенсибилизация, коморбидность, анафилаксия, оральная толерантность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Исаев П.Ю., Уразова О.И., Климов В.В., Мусина М.И., Загрещенко Д.С., Денисов А.А., Кухарев Я.В., Шкатова А.Н., Климов А.В. Пищевая сенсибилизация в аспекте атопической коморбидности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):153–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-153-161>.

Sensitization to food allergies in the context of atopic comorbidity

Isaev P.Yu.¹, Urazova O.I.², Klimov V.V.², Musina M.I.³, Zagreschenko D.S.⁴, Denisov A.A.², Kukharev Ya.V.², Shkatova A.N.³, Klimov A.V.²

¹ Kanevskaya Central Hospital

108 Bolnichnaya St., Kanevskaya Village, 353780 Krasnodar Region, Russian Federation

² Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

³ Student Polyclinic

74 Kievskaya St., 634041 Tomsk, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy for Continuing Postgraduate Education, Novokuznetsk branch

5 Stroiteley Ave., 654005 Novokuznetsk, Russian Federation

ABSTRACT

The lecture considers a place of food allergy in the profile of allergic and, in particular, atopic diseases and its features, distinguishing this pathology from all other allergies. Three classes of food allergens are characterized, and sensitization to them involving cells and regulatory molecules, such as neurotransmitters, neuropeptides, cytokines, and others mediators, is described in detail.

At the current level of science, the mechanisms of oral tolerance and the causes of its breakdown are considered, resulting in clinical manifestations of food allergies, characterized by high polymorphism and complexity of diagnosis. Not only is a high rate of comorbidity of food allergies emphasized, but also its exceptional risks are pinpointed in terms of the development of anaphylactic shock, which is a difficult issue to explain in nutrition and digestion. The final part of the lecture is devoted to current and future therapeutic interventions in this pathology.

Keywords: food allergens, sensitization, comorbidity, anaphylaxis, oral tolerance

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Isaev P.Yu., Urazova O.I., Klimov V.V., Musina M.I., Zagreschenko D.S., Denisov A.A., Kukharev Ya.V., Shkatova A.N., Klimov A.V. Sensitization to food allergies in the context of atopic comorbidity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):153–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-153-161>.

ВВЕДЕНИЕ

Прием пищи – это естественный ежедневный физиологический процесс, без которого человеческий организм не может существовать, поэтому любые проблемы, связанные с питанием, являются со всех точек зрения неприемлемыми для жизнеобеспечения, работы всех органов и систем, создающими угрозу смерти, а также препятствием на путях эволюции вида. К сожалению, современный человек нередко сталкивается с аллергией к пищевым продуктам [1], а практически половина человечества – с другой формой патологии, тоже относящейся к пищевым проблемам, но не связанной с иммунной системой – пищевой интолерантностью [2].

В последние годы показано, что степень участия иммунной системы в патогенезе пищевой аллергии у

разных пациентов разная. В связи с этим было описано несколько эндотипов [3]: доминирующий иммуноглобулин (Ig) Е-зависимый (с высоким уровнем участия хелперных Т-лимфоцитов типа 2 (Th2) в патогенезе), IgE-зависимый (с низким уровнем участия Th2), IgE-независимый – независимый от иммунной системы. Также выделены особые редкие фенотипы, например, синдром α -Gal (пищевая аллергия к мясу млекопитающих).

По разным оценкам, отмечается неуклонный рост пищевой аллергии и других атопий [4, 5]. Вместе с тем эволюция сформировала механизмы оральной толерантности, противостоящие проявлениям пищевой аллергии [6]. В частности, к перечню обязательных питательных ингредиентов в настящее время следует прибавить пищевые волокна, которые, наряду со многими положительными каче-

ствами, являются важнейшими факторами развития протолерогенных клеток, без которых невозможно поддержание оральной толерантности. Источниками этого компонента являются как само правильное питание, так и функционирование полезной группы микробиоты желудочно-кишечного тракта [7, 8]. Хотя пищевая аллергия и относится к группе атопических болезней и синдромов, развитие механизмов оральной толерантности привнесло в эту патологию ряд особенностей, которых нет у других атопий: отсутствие явно очерченных нозологических форм пищевой аллергии, эпизодический тип течения, угроза тяжелой анафилаксии [6]. Однако пище-

вой аллергии характерна выраженная атопическая коморбидность [9].

Целью лекции явился анализ современного состояния взглядов на проблему пищевой сенсибилизации, механизмы ее развития и подходы к лечению.

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ И СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К НИМ

Не все пищевые белки являются аллергенами; поэтому для различения пищевых продуктов, содержащих аллергены и не содержащих их, существует критерий аллергенностии (табл. 1) [1, 10, 11].

Таблица 1

Аллергенностие пищевых аллергенов [1]		
Факторы самих аллергенов	Биогенные кофакторы	Факторы влияния иммунной системы
Первичная аминокислотная последовательность в эпитопах аллергена	Присутствие молекулярных паттернов и адьювантов в пище	Наследственная предрасположенность к атопии
Молекулярная масса менее 70 kDa	—	Повреждение орогастроинтестинального барьера
Низкий изоэлектрический заряд, низкая гидрофобность и растворимость в воде	—	Путь проникновения в организм
Особенности укладки молекулы аллергена, близость эпитопов друг к другу	—	Дефицит толерогенной микробиоты
Избыток аллергенов в пище	—	Дефицит sIgA
Резистентность при кулинарной обработке пищи и воздействии пищеварительных ферментов	—	—

Как видно из табл. 1, аллергенностие зависит от очень многих факторов, включая структуру и физико-химические свойства самого аллергена, а также влияния кофакторов и иммунной системы человека. Критическими факторами считаются атопическая конституция [6], нарушение целостности барьера желудочно-кишечного тракта [12, 13], дефицит толерогенной микробиоты [14–16].

Среди большого числа пищевых аллергенов выделяются восемь, которые называют «большой восьмеркой». «Большая восьмерка» показывает сильнейшую аллергенностие и вызывает до 90% всех пищевых аллергических реакций. Аллергию к коровьему молоку, куриному яйцу и пшенице ребенок с возрастом преодолевает, приобретая оральную толерантность [17, 18]. Однако клетки памяти о сенсибилизации к арахису, рыбе и креветкам, а также сое, как правило, остаются на всю жизнь с высокой степенью вероятности развития анафилактического шока. При этом нет однозначного ответа на вопрос, почему у одних людей шок при приеме причинного пищевого аллергена развивается, а у других нет [19–21]. Проведены многочисленные исследования, включая генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные и другие, по результатам которых до настоящего

времени пока не удалось идентифицировать точные биомаркеры, соответствующие высокому риску развития анафилаксии в целевых группах пациентов.

Существует еще одна классификация пищевых аллергенов, которая выделяет три класса [17, 22, 23]. Аллергены 1-го класса отличаются высокой аллергенностю, и некоторые из них (коровье молоко, куриное яйцо и арахис) входят в состав «большой восьмерки». Они проникают в организм через желудочно-кишечный тракт и могут вызывать тяжелые клинические проявления. Аллергены 2-го класса (например, яблоко, морковь, дыня и другие овощи и фрукты) попадают в организм через дыхательную систему. Они известны как «перекрестные аллергены», которые вызывают «оральный аллергический синдром», имитирующий сезонную пыльцевую аллергию. Аллергены 3-го класса включают небольшие белки массой до 10 кДа, пищевые добавки, колоранты (например, тартразин), проникающие через респираторный тракт и кожу и вызывающие проявления профессиональной пищевой аллергии. Таким образом, аллергены 2-го и 3-го классов являются факторами коморбидности, а 1-го класса у некоторых пациентов могут представлять собой угрозой для жизни.

Пищевая сенсибилизация начинается при попадании пищевого аллергена в организм по одному или нескольким путям: 1) оральному, 2) респираторному и 3) кожному [17]. Описан еще один более редкий путь – урогенитальный [6]. Вследствие проникновения пищевого аллергена любым из этих путей развивается классический Th2-зависимый IgE-ответ,

в котором ведущими «кироками» являются антигенпредставляющие дендритные клетки (DC), хелперные Т-лимфоциты 2-го типа (Th2) и врожденные лимфоидные клетки 2-й и 3-й групп (ILC2 и ILC3). В последующем начинается аллергическое воспаление, в котором главными воспалительными клетками выступают тучные клетки и эозинофилы (рис.).

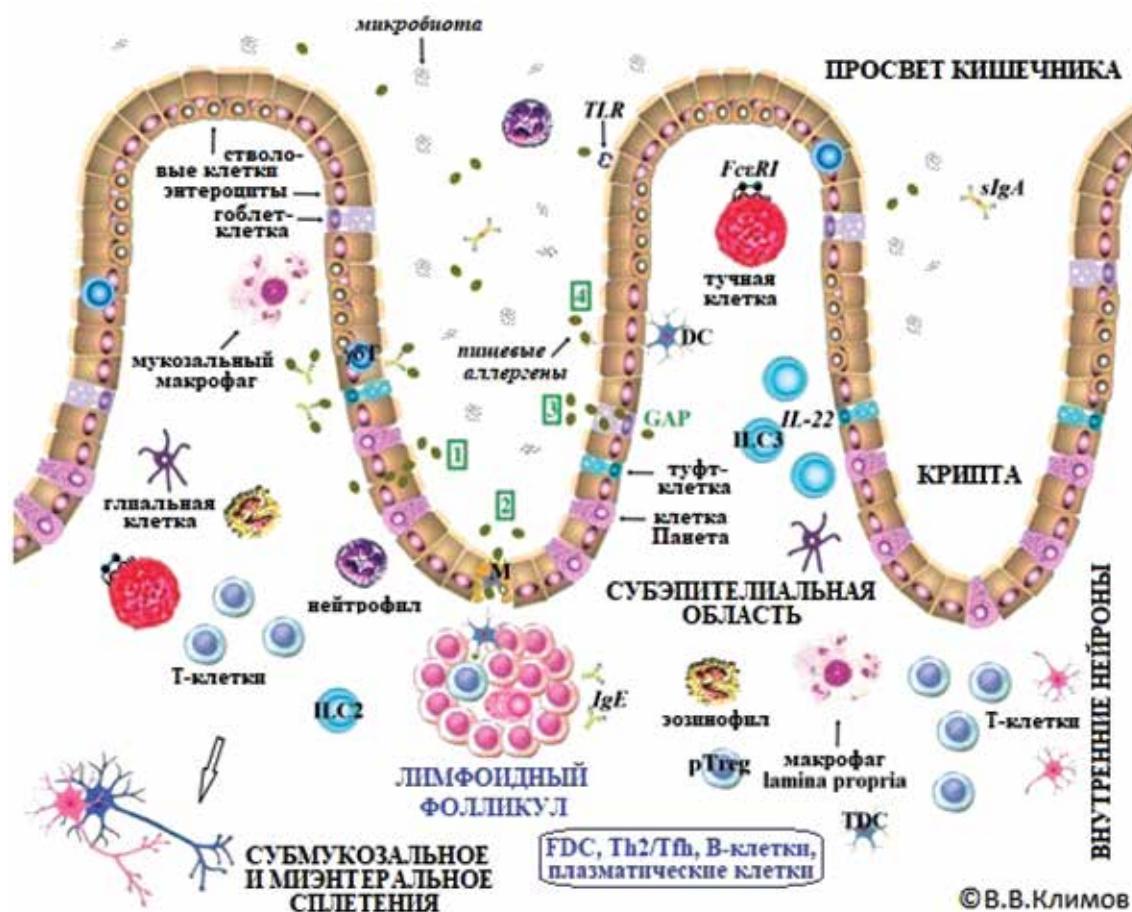


Рисунок. Процесс сенсибилизации пищевого аллергена

Ландшафт эпителия кишечника в настоящее время пересмотрен из-за новой транскриптомной технологии, РНК-секвенирования отдельной клетки. Абсорбирующие энteroциты в тонкой кишке и колоноциты в толстой кишке являются преобладающими клеточными линиями. В целом эпителий кишечника состоит из эпителиоцитов, стволовых клеток и многих других межэпителиальных клеток, выполняющих функцию по защите субэпителиальной области и внутренней среды от патогенов и аллергенов. Однако при определенных условиях пищевые аллергены могут проникать в эпителиальный барьер, используя один или некоторые из четырех путей: 1) нарушения целостности эпителия; 2) через специализированные M-клетки («микроскладчатые»); 3) по GAP; и 4) с помощью длинных отростков DC. GAP –

проход для аллергенов через бокаловидные клетки (гоблет-клетки), DC – дендритная клетка, Th2 – хелперный Т-лимфоцит типа 2, Tfh – фолликулярная хелперная клетка, FDC – фолликулярная дендритная клетка, ILC2 и ILC3 – группа 2 и группа 3 врожденных лимфоидных клеток, TDC – толерогенная дендритная клетка, pTreg – периферические регуляторные Т-клетки, Tr1 – тип 1 регуляторных клеток, Th3 – тип 3 хелперных клеток, TLR – Toll-подобные рецепторы

Как показано на рис. 1, имеется четыре возможности для проникновения аллергенов через кишечный эпителий [12]. В результате пищевые аллергены оказываются в подслизистом слое, наполненном различными клетками иммунной системы. Активированный эпителий вырабатывает особые цито-

кины-алармины [24]: интерлейкин (IL) 25, IL-33, тимический стромальный лимфопоэтин – алармин (TSLP), которые стимулируют клетки, участвующие в сенсибилизации: ILC2, DC и Th2-клетки. Активированные ILC2 секретируют IL-5, IL-9 и IL-13, воздействующие на тучные клетки и эозинофилы. Пищевые аллергены фагоцитируются DC, процессыируются и представляются Th2, которые включают В-клеточный Th2-контролируемый ответ с наработкой IgE и образованием В- и Т-клеток памяти. Этот процесс протекает в лимфоидных фолликулах – пейеровых бляшках [25]. Th2 продуцируют цитокины: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-33 (ключевые проиммуногенные и провоспалительные цитокины атопии) и стимулируют аллергическое воспаление. IL-33 рассматривается как главный фактор созревания тучных клеток [19]. Фолликулярные Т-хелперы (Tfh) секретируют IL-21, IL-4 и IL-13, важные для созревания плазматических клеток, их переключения на синтез IgE и роста аффинности [6]. Протолерогенные нейромедиаторы энтеральной нервной системы, толерогенные дендритные клетки (TDC) и периферические регуляторные Т-клетки (pTreg) не позволяют пищевым аллергенам легко срывать толерантность, однако, если это происходит, особенно при повторных поступлениях пищевых аллергенов, пищевая аллергия проявляется клинически. Её симптоматика, как правило, очень полиморфная, что затрудняет точную диагностику.

ОРАЛЬНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Оральная толерантность является частным случаем иммунологической толерантности и важным результатом эволюционного развития, противостоящим угрозам современной цивилизации со стороны меняющегося характера питания [1]. В табл. 2 отражены основные механизмы поддержания аллергенной (оральной) толерантности.

Таблица 2

Клеточные и молекулярные механизмы оральной толерантности	
Механизм	Источник
Толерогенные дендритные клетки, включая CD103 ⁺	[26, 27]
Периферические аллерген-специфические FoxP3 ⁺ pTreg клетки	[28, 29]
Генерирующие из pTreg субпопуляции Tr1, Th3 и Tr1-подобные клетки	[6, 30–32]
Регуляторные Вreg клетки и блокирующие антитела	[33]
Макрофаги M2a, локализующиеся вблизи кишечного эпителия, в пейкеровых бляшках и собственных пластинках	[6, 26, 34]

Окончание табл. 2	
Механизм	Источник
Протолерогенные цитокины: IL-10, трансформирующий фактор роста (TGF) β , IL-35, IL-27	[6, 35, 36]
Коингибиторные молекулы	[37]
Протолерогенные нейротрансмиттеры и нейропептиды	[6, 38, 39]
Толерогенная микробиота	[14–16, 40, 41]

Примечание. FoxP3 – ключевой транскрипционный фактор pTreg.

Оральная толерантность зависит от повседневного поступления пищевых белков, динамической кишечной микробиоты, изменяющегося влияния нейротрансмиттеров и нейропептидов, непрерывного трафика провоспалительных клеток и молекул. Важную позитивную роль играет специализированная субпопуляция CD103⁺ TDC, действующая в кишечнике и брызговых лимфатических узлах с вовлечением гетеродимерного интегрина α E β 7 [27, 42].

В целом факторами риска, особенно для детей, могут быть генетическая предрасположенность, эпигенетические модификации и воздействие неблагоприятных факторов на окружающую среду [4, 43]. Среди них имеют значение кесарево сечение при рождении младенца, воздействие домашних и сельскохозяйственных животных, курение родителей, загрязнение воздуха, недостатки ухода [43]. Поврежденная целостность эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта может предрасполагать к пищевой аллергии, по крайней мере, в профилин-опосредованных случаях с сенсибилизацией к арахису, киви, сельдерею, дыне и т.д. У пациентов в слизистой оболочке полости рта обнаружены гистологические признаки прогрессирующего ремоделирования (повышенный акантоз, ангиогенез и коллагеновые волокна большой плотности). Эти гистологические признаки сопоставимы с таковыми, описанными при гингивите и пародонтозе [44]. В целом оральная толерантность и ее потеря являются результатом сложного взаимодействия между аллергенами в пище, микробиотой, населяющей кишечник, составом иммунных и неиммунных клеток в кишечной лимфоидной ткани (GALT) и специализированных нейромолекул, обнаруженных в автономной кишечной нервной системе.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И АТОПИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНОСТЬ

Доказано, что при всех атопических аллергических болезнях и синдромах существует патогенетическая основа – атопическая конституция [6],

которую можно охарактеризовать как полигенно наследуемое состояние, обусловленное эволюционнымrudиментом – гиперпродукцией IgE на белки, родственные древним клещам – эктопаразитам на коже человека, которые жили около 1 млн лет назад. К такому пониманию привели генетические исследования клещей рода *Dermatophagoides* – главных источников современных аллергенов и их ближайших родственников, сохранивших паразитический образ жизни на млекопитающих и птицах – клещей *Psoroptidia* [45, 46].

Пищевая аллергия часто сосуществует с другими атопическими заболеваниями: аллергическим ринитом, аллергической астмой и атопическим дерматитом. Дети, сенсибилизованные к пищевым аллергенам, в 2–4 раза чаще страдают астмой, особенно плохо контролируемой астмой [47, 48]. Потребление улиток у пациентов с аллергией на клещей рода *Dermatophagoides* может усугубить течение тяжелой астмы, а воздушно-капельные аллергены, такие как пшеница, рыба и морепродукты, могут привести к так называемой астме, вызванной пищей [49, 50]. Дети, косенсибилизованные к пищевым и аэроаллергенам, страдают более тяжелыми клиническими признаками аллергического ринита [51]. Кроме того, воздействие частиц пищи в воздухе при авиаперелетах может вызвать астматические приступы у предрасположенных пациентов [52].

По результатам исследований, у детей с атопическим дерматитом вероятность развития пищевой аллергии в 6 раз выше, чем у их здоровых сверстников. Кроме того, риск развития пищевой аллергии, опосредуемый IgE, составляет почти 40% у детей с атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Известно, что безаллергенные диеты не излечивают атопический дерматит, а могут иметь неблагоприятные последствия, такие как дефицит питательных веществ, замедление роста тела в детстве и снижение качества жизни пациента [53]. В большинстве случаев иммунологическая толерантность к причинным аллергенам восстанавливается вследствие аллерген-специфической иммунотерапии, что приводит к длительной ремиссии заболевания. Тем не менее у некоторых пациентов толерантность не формируется, что проявляется как отсутствие эффекта лечения и возможное прогрессирование болезни в виде экземы, лихенификации, реактивации вторичной бактериальной, грибковой и вирусной инфекций.

С учетом высокой коморбидности и угрозы фатального анафилактического шока при пищевой аллергии вопрос о создании препаратов для аллерген-специфической иммунотерапии стоял на повест-

ке дня много лет. Первый такой препарат для лечения аллергии к арахису был создан, прошёл клинические испытания и утвержден [54]. Это Palforzia®. Альтернативно разрабатываются технологии формирования толерантности с раннего возраста у детей исключительно на грудном вскармливании по принципу раннего введения потенциально опасного продукта [12, 55], что основывается на фундаментальной теории иммунологической толерантности [56]. Например, к 24 мес оральной иммунотерапии куриным яйцом 75% детей приобретали толерантность на полученные 5 г яйца [5]. Однако пока не удавалось получить полностью эффективного результата [57, 58].

Проводятся исследования биолоджиков при пищевой аллергии и других атопиях. В частности, вторая фаза клинических испытаний показала эффективность лебрикизумаба, высокоаффинного ингибитора IL-13 на основе моноклональных антител, при среднетяжелом – к тяжелому атопическому дерматите у взрослых [59]. Однако приходится признать, что новых подходов в интервенции при пищевой аллергии в последние 57 лет не появилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонный рост аллергических атопических болезней и синдромов в настоящее время становится в один ряд с проблемами потепления климата, угрозы голода, войн и новых пандемий, потому что такие формы аллергии как пищевая, парадоксальная по самому своему существованию, является вызовом человеческой цивилизации и нашему виду [6].

С одной стороны, желудочно-кишечный тракт создан эволюцией как зона толерантности, но с другой – именно отсюда могут исходить самые тяжелые фатальные формы аллергии – пищевой анафилактический шок [60]. Следует назвать и другие проблемы пищевой аллергии [6]: значительные затруднения при точной диагностике, высокая степень опасности при проведении диагностических процедур, широкий спектр дифференциальной диагностики из-за полиморфизма симптоматики, а также более трудно достижимый, чем при других атопиях, эффект лечения.

Тот факт, что желудочно-кишечный тракт обладает собственной автономной нервной системой, продуцирует много нейротрансмиттеров и нейропептидов [61, 62] и содержит самый больший в организме объем микробиоты [7], делает его одним из органов управления телом человека, который взаимодействует с мозгом по соответствующей оси [63]. Следует признать, что этот орган функционально и феноменологически пока изучен недостаточно и не вполне понятны все аспекты его предназначения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Klimov V., Cherevko N., Koshekarova N., Klimov A. Chapter 4. Food allergies: New challenges of our civilization. In: Ozdemir O. (ed.). *New developments in diagnosis and therapy*. London: IntechOpen, 2023:41–73. DOI: 10.5772/intechopen.102204.
2. Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients*. 2019;22;11(7):1684. DOI: 10.3390/nu11071684.
3. Baker M.G., Sampson H.A. Phenotypes and endotypes of food allergy: a path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:245–253. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.027.
4. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(1):41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
5. Hwang D.W., Nagler C.R., Ciaccio C.E. New and emerging concepts and therapies for the treatment of food allergy. *Immunother. Adv.* 2022;2:1–7. DOI: 10.1093/immadv/ltac006.
6. Klimov V.V. Textbook of allergen tolerance. 1st ed. Cham: Springer, 2022:325. DOI: 10.1007/978-3-031-04309-3.
7. Mangalam A.K., Ochoa-Reparaz J.O. Editorial: The role of the gut microbiota in health and inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:565305. DOI: 10.3389/fimmu.2020.565305.
8. Choden T., Cohen N.A. The gut microbiome and the immune system. *Explor. Med.* 2022;3:219–233. DOI: 10.37349/emed.2022.00087.
9. Кухарев Я.В., Климов А.В., Климов В.В., Щербик Н.В., Шкотова А.Н., Слэзкин М.И. и др. Корреляция частоты атопической коморбидности с лабораторными показателями при аллергическом рините. *Российский иммунологический журнал*. 2024;27(4):913–918. DOI: 10.46235/1028-7221-16911-RCB.
10. Fu L., Cherayil B.J., Shi H., Wang Y., Zhu Y. Allergenicity evaluation of food proteins. In: *Food allergy*. Singapore: Springer, 2019:93–122. DOI: 10.1007/978-981-13-6928-5_5.
11. Hayes M. Chapter 14. Allergenicity of food proteins. In: Hayes M. (ed.). *Novel proteins for food, pharmaceuticals and agriculture. Sources, applications and advances*. Chichester: Wiley, 2018:269–280. DOI: 10.1002/9781119385332.ch14.
12. Ali A., Tan H.Y., Kaiko G.E. Role of the intestinal epithelium and its interaction with the microbiota in food allergy. *Front. Immunol.* 2020;11:604054. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604054.
13. Newberry R.D., Hogan S.P. Intestinal epithelial cells in tolerance and allergy to dietary antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;147(1):45–48. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.030.
14. Palm N.W., de Zoete M.R., Flavell R.A. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin. Immunol.* 2015;159(2):122–127. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.014.
15. Lee K.H., Song Y., Wu W., Yu K., Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin. Mol. Allergy*. 2020;18:5. DOI: 10.1186/s12948-020-00120-x.
16. De Oliveira G.L.V., Cardoso C.R.B., Taneja V., Fasano A. Editorial: Intestinal dysbiosis in inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2021;12:727485. DOI: 10.3389/fimmu.2021.727485.
17. Valenta R., Hochwallner H., Linhart B., Pahr S. Food allergies: The basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120–1131. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.006.
18. Koenig J.F.E., Bruton K., Phelps A., Grydziszko E., Jimenez-Saiz R., Jordana M. Memory generation and re-activation in food allergy. *ImmunoTargets Ther.* 2021;10:171–184. DOI: 10.2147/IT.T284823.
19. Wang Y.-H. Developing food allergy: a potential immunological pathway linking skin barrier to gut. *F1000Res.* 2016;5:2660. DOI: 10.12688/f1000research.9497.1.
20. Alcocer M.J.C., Ares S.C., Lopez-Calleja I. Recent advances in food allergy. *Braz. J. Food Technol.* 2016;19. DOI: 10.1590/1981-6723.4716.
21. Beck S.C., Wilding T., Buka R.J., Baretto R.L., Huissoon A.P., Krishna M.T. Biomarkers in human anaphylaxis: a critical appraisal of current evidence and perspectives. *Front. Immunol.* 2019;10:494. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00494.
22. Jeon Y.H. Pollen-food allergy syndrome in children. *Clin. Exp. Pediatr.* 2020;63(12):463–468. DOI: 10.3345/cep.2019.00780.
23. Jeebhay M.F., Moscato G., Bang B.E., Folletti I., Lipinska-Ojrzanska L.A.L., Lopata A.I. et al. Food processing and occupational respiratory allergy – an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74:1852–1871. DOI: 10.1111/all.13807.
24. Rizzi A., Lo Presti E., Chini R., Gammeri L., Inchegolo R., Lohmeyer F.M. et al. Emerging role of alarmins in food allergy: an update on pathophysiological insights, potential use as disease biomarkers, and therapeutic implications. *J. Clin. Med.* 2023;12(7):2699. DOI: 10.3390/jcm12072699.
25. Schoos A.-M.M., Bullens D., Chawes B.L., De Vlieger L., DunnGalvin A., Epstein M.M. et al. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy. *Front. Immunol.* 2020;11:568598. DOI: 10.3389/fimmu.2020.568598.
26. Liu E.G., Yin X., Swaminathan A., Eisenbarth S.C. Antigen-presenting cells in food tolerance and allergy. *Front. Immunol.* 2021;11:616020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.616020.
27. Raker V.K., Domogalla M.P., Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Front. Immunol.* 2015;6:569. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00569.
28. Shevyrev D., Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front. Immunol.* 2020;10:3100. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03100.
29. Motos T.R., Hirakawa M., Alho A.C., Neleman L., Graca L., Ritz J. Maturation and phenotypic heterogeneity of human CD4+ regulatory T cells from birth to adulthood and after allogeneic stem cell transplantation. *Front. Immunol.* 2021;11:570550. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570550.
30. Abdel-Gadir A., Massoud A.H., Chatila T.A. Antigen-specific Treg cells in immunological tolerance: implications for allergic diseases. *F1000Research*. 2018;7:1–13. DOI: 10.12688/f1000research.12650.
31. Calzada D., Baos S., Cremades-Jimeno L., Cardaba B. Immunological mechanisms in allergic diseases and allergen tolerance: The role of Treg cells. *Hindawi. J. Immunol Res.* 2018;6012053:1–10. DOI: 10.1155/2018/6012053.
32. Roncarolo M.G., Gregori S., Bacchetta R., Battaglia M., Gagliani N. The biology of T regulatory type 1 cells and their therapeutic application in immune-mediated diseases.

- Immunity.* 2018;49(6):1004–1019. DOI: 10.1016/j.immu.2018.12.001.
33. Abebe E.C., Dejenie T.A., Ayele T.M., Baye N.D., Teshome A.A., Muche Z.T. The role of regulatory B cells in health and diseases: a systemic review. *J. Inflamm. Res.* 2021;14:75–84. DOI: 10.2147/JIR.S286426.
34. Chiaranunt P., Tai S.L., Ngai L., Mortha A. Beyond immunity: Underappreciated functions of intestinal macrophages. *Front. Immunol.* 2021;12:749708. DOI: 10.3389/fimmu.2021.749708.
35. Tordesillas L., Berin M.C., Sampson H.A. Immunology of food allergy. *Immunity.* 2017;47:32–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
36. Yoshida H., Hunter C.A. The immunobiology of interleukin-27. *Annu. Rev. Immunol.* 2015;33:417–443. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112134.
37. Rosskopf S., Jahn-Schmid B., Schmetterer K.G., Ziabinger G.J., Steinberger P. PD-1 has a unique capacity to inhibit allergen-specific human CD4+ T cell responses. *Sci. Rep.* 2018;8:13543. DOI: 10.1038/s41598-018-31757-z.
38. Chesné J., Cardoso V., Veiga-Fernandes H. Neuro-immune regulation of mucosal physiology. *Mucosal. Immunol.* 2019;12:10–20. DOI: 10.1038/s41385-018-0063-y.
39. Chen C.-S., Barnoud C., Scheiermann C. Peripheral neurotransmitters in the immune system. *Curr. Opin. Physiol.* 2021;19:73–79. DOI: 10.1016/j.cophys.2020.09.009.
40. Ortiz G.G., Loera-Rodriguez L.H., Cruz-Serrano J.A., Torres Sanchez E.D., Mora-Navarro M.A., Delgado-Lara D.L.C. et al. Gut-brain axis: Role of microbiota in Parkinson's disease and multiple sclerosis. In: AS Artis (ed.) eat, learn, remember. London: IntechOpen, 2018:11–30. DOI: 10.5772/intechopen.79493.
41. Savidge T.C. Epigenetic regulation of enteric neurotransmission by gut bacteria. *Front. Cell Neurosci.* 2016;9:503. DOI: 10.3389/fncel.2015.00503.
42. Jenkinson S.E., Whawell S.A., Swales B.M., Corps E.M., Kilshaw P.J., Farthing P.M. The aE(CD103) b7 integrin interacts with oral and skin keratinocytes in an E-cadherin-independent manner. *Immunology.* 2010;132:188–196. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03352.x.
43. Sikorska-Szafik H., Sozanska B. Primary prevention of food allergy – environmental protection beyond diet. *Nutrients.* 2021;13(6):2025. DOI: 10.3390/nu13062025.
44. Rosace D., Gomez-Casado C., Fernandez P., Perez-Gordo M., Dominguez M.D., Vega A. et al. Proflin-mediated food-induced allergic reactions are associated with oral epithelial remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(2):P681–690.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.03.013.
45. Klimov P.B., O'Connor B. Is permanent parasitism reversible? – critical evidence from early evolution of house dust mites. *Syst. Biol.* 2013;62(3):411–423. DOI: 10.1093/sysbio/syt008.
46. Mondal M., Klimov P., Flynt A.S. Rewired RNAi-mediated genome surveillance in house dust mites. *PLoS Genet.* 2018;14(1):e1007183. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007183.
47. Valenta R., Campana R., Focke-Tejkl M., Niederberger V. Vaccine development for allergenspecific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen pep-
- tides: lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(2):351–357. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1299.
48. Chan A., Yu J.E. Food allergy and asthma. *J. Food Allergy.* 2020;2(1):44–47. DOI: 10.2500/jfa.2020.2.200003.
49. Emons J.A.M., van Wijk G.R. Food allergy and asthma: Is there a link? *Curr. Treat Options Allergy.* 2018;5:436–444. DOI: 10.1007/s40521-018-0185-1.
50. Tsheppe A., Palmberger D., van Rijt L., Kalic T., Mayr V., Palladino C. et al. Development of a novel Ara h 2 hypoallergen with no IgE binding or anaphylactogenic activity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;145(1):229–238. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.08.036.
51. Wang Y.-H., Lue K.-H. Association between sensitized to food allergens and childhood allergic respiratory diseases in Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Inf.* 2020;53(5):812–820. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.01.005.
52. Orengo J.M., Radin A.R., Kamat V., Badithe A., Ben L.H., Bennett B.L. et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat. Commun.* 2018;9:1421. DOI: 10.1038/s41467-018-03636-8.
53. Gotoh M., Kaminuma O. Sublingual immunotherapy: how sublingual allergen administration heals allergic diseases; current perspective about the mode of action. *Pathogens.* 2021;10:147. DOI: 10.3390/pathogens10020147.
54. Sood A.K., Scurllock A.M. Food allergy oral immunotherapy. *J. Food Allergy.* 2020;2(1):75–80. DOI: 10.2500/jfa.2020.2.200005.
55. Du Toit G., Sampson H.A., Plaut M., Burks A.W., Akdis C.A., Lack G. Food allergy: update on prevention and tolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(1):30–40. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.010.
56. Tauber A.I., Podolsky S.H. Frank Macfarlane burnet and the immune self (Nobel lecture, 1969). *J. Hist. Biol.* 1994;27(3):531–573. DOI: 10.1007/BF01058996.
57. Calvani M., Anania C., Caffarelli C., Martelli A., Miraglia Del Giudice M., Cravidi C. et al. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomed.* 2020;15:91. DOI: 10.23750/abm.v91i11-S.10316.
58. Leonard S.A. Food allergy prevention, including early food introduction. *J. Food Allergy.* 2020;2(1):69–74. DOI: 10.2500/jfa.2020.2.200007.
59. Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F., Paller A.S., Armstrong A.W., Drew J. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin-13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(4):411–420. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0079.
60. Chong K.W., Ruiz-Garcia M., Patel N., Boyle R.J., Turner P.J. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:473–478. DOI: 10.1016/j.anai.2019.12.023.
61. Assas B.M., Pennock J.I., Miyan J.A. Calcitonin gene-related peptide is a key neurotransmitter in the neuro-immune axis. *Front. Neurosci.* 2014;8:23. DOI: 10.3389/fnins.2014.00023.
62. Auteri M., Zizzo M.G., Serio R. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: from motility to inflam-

- mation. *Pharmacol. Res.* 2015;93:11–21. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.12.001.
63. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Con-
- nor G. et al. Neurotransmitters: the critical modulators regulating gut-brain axis. *J. Cell Physiol.* 2017;232(9):2359–2372. DOI: 10.1002/jcp.25518.

Вклад авторов

Исаев П.Ю. – менеджмент. Уразова О.И. – концептуализация, научное руководство, методология. Климов В.В. – концептуализация, написание текста, визуализация. Мусина М.И. – формальный анализ, окончательная проверка для публикации рукописи. Загрешенко Д.С., Денисов А.А., Кухарев Я.В., Шкатова А.Н. – формальный анализ. Климов А.В. – программное обеспечение, формальный анализ.

Информация об авторах

Исаев Павел Юрьевич – гл. врач, Каневская ЦРБ, станица Каневская, Краснодарский край, pavel_isaev80@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Климов Владимир Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, klimov@mail.tomsknet.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6673-7556>

Мусина Марина Ивановна – гл. врач, Межвузовская поликлиника, г. Томск, mvpol@tomsk.gov70.ru

Загрешенко Денис Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал РМАНПО, г. Новокузнецк, zagreshenko@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4309-664X>

Денисов Андрей Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, denanalex@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7592-5284>

Кухарев Ярослав Викторович – канд. мед. наук, ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, kukharev78@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0007-0409-9334>

Шкатова Алина Николаевна – канд. мед. наук, зав. отделением, Межвузовская поликлиника, г. Томск, alinashkatik@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0008-7915-290X>

Климов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, ассистент, кафедра оториноларингологии; доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, klimov.lor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2776-5834>

(✉) **Климов Владимир Васильевич**, vlklimov54@gmail.com

Поступила в редакцию 14.01.2025;
одобрена после рецензирования 03.02.2025;
принята к публикации 12.02.2025

УДК 616.1-085.835

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-162-168>

Современные представления о механизмах гипоксически-гипероксических тренировок и возможности их применения при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы)

Лебедева Н.Б.¹, Егле А.П.², Сахарчук А.Ю.¹, Аргунова Ю.А.¹, Барбараши О.Л.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)
Россия, 650002, г. Кемерово, бульвар им. академика Л.С. Барбараши, 6

² Кузбасский клинический кардиологический диспансер(ККД) им. академика Л.С. Барбараши
Россия, 650002, г. Кемерово, бульвар им. академика Л.С. Барбараши, 6

РЕЗЮМЕ

Интервальная гипокси-гиперокситерапия с персонализированным дозированием нагрузки (ре-окси терапия) является результатом совершенствования давно известного метода интервальных нормобарических гипоксических тренировок. В настоящее время ре-окси терапия может рассматриваться как дополнение к физическим тренировкам в программах кардиологической реабилитации, первичной и вторичной профилактики многочисленного спектра сердечно-сосудистых заболеваний, а также в качестве альтернативы физическим тренировкам при невозможности их выполнения.

В обзоре рассматриваются патогенетическое обоснование, отличия от традиционного метода гипоксически-нормокислического воздействия и клинические перспективы применения метода интервальной гипокси-гиперокситерапии при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: гипоксически-гипероксические тренировки, сердечно-сосудистые заболевания, ре-окси терапия, реабилитация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002.

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Егле А.П., Сахарчук А.Ю., Аргунова Ю.А., Барбараши О.Л. Современные представления о механизмах гипоксически-гипероксических тренировок и возможности их применения при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):162–168. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-162-168>.

Modern Ideas about the Mechanisms of Intermittent hypoxia – hyperoxia training and the possibility of its use in cardiovascular diseases (literature review)

Lebedeva N.B.¹, Egle A.P.², Sacharchuk A.Yu.¹, Argunova Yu.A.¹, Barbarash O.L.¹

*Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases
6 Akademika L.S. Barbarasha Blvd., 650002 Kemerovo, Russian Federation*

✉ Лебедева Наталья Борисовна, lebenb@mail.ru

² Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash
6 Akademika L.S. Barbarasha Blvd., 650002 Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Intermittent hypoxia – hyperoxia therapy with individually dosed gas levels (ReOxy therapy) is a modification of the long-known method of intermittent normobaric hypoxia training. Currently, ReOxy therapy can be considered as an addition to physical training in programs of cardiological rehabilitation, primary and secondary prevention of a wide range of cardiovascular diseases, as well as an alternative to physical exercises if it is impossible to perform them.

This review examines the pathogenetic rationale, differences from traditional intermittent hypoxia training, and clinical prospects for the use of intermittent hypoxia – hyperoxia therapy in cardiovascular diseases.

Keywords: hypoxia – hyperoxia therapy, cardiovascular diseases, ReOxy therapy, rehabilitation

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was performed within the basic research topic of Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002.

For citation: Lebedeva N.B., Egle A.P., Sacharchuk A.Yu., Argunova Yu.A., Barbarash O.L. Modern ideas about the mechanisms of intermittent hypoxia – hyperoxia training and the possibility of its use in cardiovascular diseases (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):162–168. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-162-168>.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы лечения, профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний – острая проблема современной медицины. Различные методы немедикаментозного воздействия являются важным компонентом программ вторичной профилактики и кардиореабилитации, направленной в краткосрочном аспекте на восстановление физической, социальной работоспособности и улучшение качества жизни, а в долгосрочном – на снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий и увеличение продолжительности жизни [1].

Наиболее доказанным и проверенным методом кардиореабилитации являются физические тренировки (ФТ), показания для которых с течением времени эволюционировали от повышения толерантности к физическим нагрузкам до основного метода вторичной профилактики с классом доказательности IA [2, 3]. Доказательная база ФТ при кардиореабилитации основывается не только на изучении механизмов их действия, направленных на повышении физической толерантности и адаптацию к ишемии, но и на убедительно доказанном долгосрочном эффекте снижения риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем практическая реализация реабилитационных программ, основанных на ФТ, сталкивается с рядом препятствий.

Основная проблема связана с низкой приверженностью пациентов к ФТ. Так, последние исследования показывают, что только 18% пациентов комплаентны к физической реабилитации в рамках используемых реабилитационных программ [4]. Кроме того, в настоящее время успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний привели к изменению «портрета пациента». Увеличилось число пациентов с сердечной недостаточностью, мультифокальным атеросклерозом, перенесших операции на сердце, пациентов пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе поражением опорно-двигательного аппарата, что существенно затрудняет возможность их активного участия в программах физической реабилитации [5]. Приведенные факты актуализируют проблему поиска новых эффективных и безопасных методов кардиореабилитации в качестве дополнения или альтернативы ФТ с похожим механизмом действия и сопоставимой клинико-прогностической эффективностью.

В качестве такого метода внимание исследователей направлено на изучение гипоксических тренировок, которые первоначально применялись для повышения выносливости здоровых лиц, а в последующем получили свое развитие в качестве метода профилактики и реабилитации различных заболеваний, при которых гипоксия играет ключевую роль [6–12]. При проведении экспериментальных и клинических

исследований было установлено, что наилучшие результаты по повышению общей резистентности организма наблюдаются при воздействии коротких гипоксических эпизодов, не превышающих физиологический порог, что привело к становлению и развитию метода интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) [9, 10]. На практике ИГТ представляет собой чередование вдохания гипоксической газовой смеси с нормальным воздухом в среднем по 5 мин в течение 20–40 мин [6]. Интервальная гипокси-гиперокситерапия с персонализированным дозированием нагрузки (ИГГТ, ре-окси терапия) является результатом совершенствования давно известного метода интервальных нормобарических гипоксических тренировок.

Цель настоящего обзора: на основе анализа накопленного опыта применения ИГТ в кардиологии и механизмов их лечебного воздействия обосновать перспективы применения ИГГТ в реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методология поиска: проведен анализ научных публикаций, представленных в базах данных eLIBRARY.ru, PubMed за период с 2014 по 2024 г. по таким ключевым словам, как гипоксическое воздействие, интервальные гипоксические тренировки, гипокси-гиперокситерапия, ре-окси терапия, патофизиологические механизмы гипоксии, гипоксическое прекондиционирование, кардиореабилитация. Критериями включения являлись результаты рандомизированных исследований, системные обзоры, а также оригинальные работы с наличием контрольной группы.

МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

В ряде исследований было доказано, что условия гипоксии повышают адаптационные возможности организма к гипоксическим состояниям путем активации многочисленных патофизиологических механизмов, включая модуляцию симпатoadреналовой реактивности, чувствительности хеморецепторов, анаэробных и аэробных путей получения энергии, повышения устойчивости тканей к гипоксии, активацию систем антиоксидантной защиты и многих других [7, 13–17].

По своей сути метод ИГТ является одним из способов гипоксического прекондиционирования, при котором периодическое воздействие дозированной гипоксии увеличивает активность антиоксидантной системы, «тренирует» метаболические митохондриальные системы клеток, что в последующем предотвращает структурно-функциональные повреждения тканей, в том числе сердца и мозга,

при тяжелой или острой гипоксии [9, 18]. По своему действию и конечному результату ИГТ весьма сходны с действием ФТ, запуская многочисленные гематологические и не-гематологические механизмы адаптации [13–17, 19].

В качестве основного механизма, через который реализуется как лечебно-модифицирующее, так и патологическое действие гипоксии, в настоящее время рассматривают изменение скорости образования активных форм кислорода (АФК) и редокс-сигнализацию в виде внутриклеточных и межклеточных электронных транспортных цепей передачи информации, обеспечивающих баланс между окислительным стрессом и антиоксидантной защитой в аэробном организме [20, 21]. Активные формы кислорода, к которым относятся его свободные радикалы и перекись водорода, образуются во всех основных биологических аэробных системах и играют важную роль в регуляции процессов жизнедеятельности и формировании клеточного ответа на внешнее воздействие. Под действием гипоксии через АФК активируется специфический регуляторный белок – фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией -HIF, который играет ключевую роль в адаптации организма к гипоксии.

В настоящее время открыто три вида HIF: HIF-1 (несколько подтипов), HIF-2 и HIF-3, при этом HIF-1 и HIF-2 регулируют разнонаправленные процессы, а с HIF-3, возможно, связаны негативные эффекты гипоксии. Показано, что под действием HIF-1 α повышается экспрессия более 100 генов, необходимых для выживания в условиях недостатка кислорода, в том числе активизирующих эндотелий-зависимую вазодилатацию, ангиогенез и ангионеогенез, энергетический обмен, митохондриальный метаболизм, процессы клеточного деления, эритропоэз, обмен железа и многие другие [22, 23]. Именно повышенная экспрессия HIF-1 α в результате ИГТ инициирует метаболические процессы, необходимые для регенерации поврежденного миокарда и улучшения сердечных функций после эпизодов ишемии [23].

В 2017 г. понимание патофизиологии гипоксии было дополнено открытием C.W. Pugh и P.J. Ratcliffe уникального механизма прямого восприятия клетками колебаний кислорода в крови, при котором сигнал, чувствительный к кислороду, путем катализитического действия ряда 2-оксоглутарат-зависимых оксигеназ также в конечном итоге повышает уровень HIF-1 α [24]. Дальнейшее глубокое изучение патофизиологических механизмов и грани между адаптивными и патологическими эффектами гипоксии активно продолжается и поможет понять эффекты разных режимов ИГТ и ИГГТ в зависимости от

тяжести, продолжительности и прерывистости гипоксии [25].

ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРОКСИЧЕСКИ-ГИПОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Интервальная гипокси-гипероксическая терапия (ИГГТ) на основе биологической обратной связи (ре-окси терапия) представляет собой дальнейшее развитие метода ИГТ. Ре-окси терапия – это уникальная медицинская технология, в основе которой лежат два принципиальных отличия от ранее применявшихся методик ИГТ: 1) принцип «гипоксия-гипероксия» вместо ранее использовавшейся «гипоксии-нормооксии»; 2) индивидуальный подбор степени гипоксии на основе гипоксического теста и контроль на основе биологической обратной связи [26].

Проведение ре-окси терапии обеспечивается изменением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси в диапазоне от 10 до 40% О₂ max под контролем насыщения крови кислородом с помощью пульсоксиметрии. Добавление гипероксических интервалов (до 40% кислорода во вдыхаемой газовой смеси) в период реоксигенации позволяет увеличить «дозу» свободных радикалов кислорода без углубления гипоксической компоненты и является основным отличием от ранее применяемых режимов «гипоксия-нормооксия». Сочетание гипоксических и гипероксических интервалов за одну процедуру имеет физиологическое обоснование в рамках гипотезы гипоксически-гипероксического парадокса. Известно, что именно колебания в концентрации свободного кислорода, а не его абсолютный уровень клетки воспринимают как гипоксию.

Таким образом, повторяющаяся прерывистая гипероксия может индуцировать многие молекулярные каскады и клеточные механизмы, которые обычно индуцируются при гипоксии. Гипероксические раздражители точно так же активируютangiогенез, митогенез, эффективность потребления кислорода и метаболическую активность в разных тканях, как и гипоксия, однако без ее опасных последствий, что и называют гипероксически-гипоксическим парадоксом [11].

Рядом исследований было показано, что при ре-окси терапии происходит более значительная активация антиоксидантной ферментной системы в ответ на умеренное повышение концентрации свободных радикалов, чем во время обычных ИГТ, и в результате устойчивость тканей организма к гипоксии достигается быстрее и является более выраженной [11, 27].

Индивидуальный подбор гипоксической нагрузки на основе гипоксического теста, а также прове-

дение ИГГТ под контролем биологической обратной связи является вторым, не менее важным, отличием ре-окси терапии от предыдущих методик ИГТ. Подбор адекватной «дозы» создаваемой гипоксии и гипоксемии в течение одной процедуры ИГГТ основан на индивидуальной физиологической ответной реакции (уровень SpO₂ и частота сердечных сокращений) на гипоксический стимул и является ведущим фактором эффективности и безопасности процедуры. Обратная биологическая связь обеспечивается постоянным мониторированием степени насыщения крови кислородом, что позволяет поддерживать индивидуально подобранный уровень гипоксемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕ-ОКСИ ТЕРАПИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Безопасность и эффективность метода ИГГТ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях в настоящее время активно изучаются. Опубликованы исследования по применению ре-окси терапии при артериальной гипертонии (АГ) [26], метаболическом синдроме [12, 28], острых и хронических формах ИБС, в том числе после коронарного шунтирования [2, 29, 30], у пожилых и коморбидных пациентов [31–33], при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [34]. Во всех этих работах показана безопасность метода и продемонстрировано положительное влияние ИГГТ на толерантность к физической нагрузке [29, 30], состояние липидного и углеводного обмена [12, 28], когнитивные функции [34], уровень артериального давления и нормализацию его суточного профиля [26], уменьшение депрессии [26, 31].

Так, у пациентов с АГ в результате ИГГТ стабилизируются цифры артериального давления и происходит значимое снижение систолического артериального давления на 15–17% по сравнению с исходными показателями [12, 26, 29]. Проведение ре-окси терапии у пациентов с ИБС приводит к повышению физической толерантности и улучшению показателей липидного профиля [7, 17, 29]. Также были получены данные о том, что ИГГТ действует на все патологические компоненты метаболического синдрома: опосредует потерю веса из-за уменьшения жировой массы, увеличивает физическую выносливость у пациентов с ожирением, снижает артериальное давление, уровни глюкозы холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [12, 28]. В результате проведенных исследований ре-окси терапия зарекомендовала себя как эффективная программа снижения сердечно-сосудистых факторов

риска у больных с метаболическим синдромом даже при отсутствии физических тренировок [28].

Помимо клинических и метаболических эффектов ИГГТ, были получены данные об их влиянии на показатели ремоделирования миокарда и уровни биохимических маркеров в плазме крови, частично объясняющие механизмы позитивного кардиологического воздействия ре-окси терапии [29, 30]. Так, проведение курса ИГГТ на стационарном этапе реабилитации пациентов с ИМ не только повышало переносимость физических нагрузок, но и способствовало значимому уменьшению объемов левого желудочка и повышению его фракции выброса по сравнению с контрольной группой на 12% ($p < 0,05$) [30]. В другом исследовании у пациентов со стабильной ИБС улучшение физической толерантности сопровождалось повышением уровня гемоглобина, снижением сердечно-сосудистых реакций и повышением сатурации кислорода при нагрузках [29]. У пациентов с АГ нормализация АД на фоне ре-окси терапии была обусловлена повышением уровней оксида азота и HIF-1 в плазме [26]. При ХСН проведенные исследования свидетельствуют о повышении кардиореспираторного резерва на фоне ИГГТ, что было подтверждено данными кардиопульмонального нагрузочного теста, а также о снижении таких биохимических прогностических маркеров, как натрийуретический пептид, фактор некроза опухоли α , гомоцистеин. Это делает указанный метод перспективным для применения на различных этапах ведения пациентов с ХСН [34].

При наличии метаболического синдрома ИГГТ способствовала улучшению провоспалительного статуса, что выражалось в снижении уровня С-реактивного белка и белка теплового шока (Hsp70) [28]. Некоторые исследования показывают, что умеренные протоколы ИГГТ усиливают врожденную иммунную систему, одновременно оказывая общее противовоспалительное действие, подавляя провоспалительные медиаторы TNF α и IL-4 более чем на 90% [30].

Во всех приведенных работах подчеркивается хорошая переносимость и безопасность метода, что обеспечивается проведением индивидуального гипоксического теста и наличием биологической обратной связи и делает перспективным его изучение у более тяжелых категорий пациентов – с тяжелым поражением коронарного русла, после оперативных вмешательств на сердце и сосудах, а также в послеоперационном периоде, у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка и при острой декомпенсации сердечной недостаточности после стабилизации состояния.

Кроме того, ре-окси терапия имеет очень большой потенциал в неврологии в качестве метода реабилитации при ишемическом инсульте, преходящих нарушениях мозгового кровообращения, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, хронических прогрессирующих формах недостаточности мозгового кровообращения, реабилитации после травм спинного мозга. Предполагается, что не только в результате тех же механизмов, что задействованы при патологии миокарда, но и, по-видимому, путем влияния на нейрофизиологические биомаркеры и электрофизиологические свойства нейронной сети [35–38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований метод ИГГТ показал себя весьма перспективным для применения в кардиореабилитации как в качестве альтернативы ФТ, так и в дополнение к ним в целях повышения толерантности к физической нагрузке, уменьшения симптоматики и улучшения функционального статуса стенокардии и ХСН, улучшения перфузии миокарда, улучшения показателей метаболического статуса. Ре-окси терапия обладает клиническим и патофизиологическим потенциалом в качестве воздействия, оптимизирующего долгосрочный прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях, что требует подтверждения в дополнительных исследованиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кардиореабилитация и вторичная профилактика; под ред. Аронова Д.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021:337. DOI: 110.33029/9704-6218-8-CAR-2021-1-464.
2. Аронов Д.М., Иоселиани Д.Г., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б., Новикова Н.К. Клиническая эффективность комплексной программы реабилитации после коронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения – III этапа реабилитации. *Кардиосоматика*. 2015;6(3):6–14.
3. Dibben G., Faulkner J., Oldridge N., Rees K., Thompson D.R., Zwisler A.D. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;6:11(CD001800). DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub4.
4. Patnode C.D., Redmond N., Iacocca M.O., Henninger M. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328(4):375–388. DOI: 10.1001/jama.2022.7408
5. Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A., Normand S.L., Shepard D.S. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(1):25–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.078

6. Meerzon F.Z. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохия Medical, 1993:331.
7. Глазачев О.С., Лямина Н.П., Спирин Г.К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4426. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4426.
8. West J.B. High-altitude medicine. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(1):12–13. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70238-3.
9. Fach D., Gutzwiller F., Bopp M. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009;120(6):495–501. DOI: 10.1161/circulationaha.108.819250.
10. Richalet J.P., Hermand E., Lhuissier F.J. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024;21(2):75–88. DOI: 10.1038/s41569-023-00924-9.
11. Глазачев О.С., Поздняков Ю.М., Уринский А.М., Забашта С.П. Повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ишемической болезнью сердца путем адаптации к гипоксии-гипероксии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(1):16–21. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-1-16-21.
12. Zhang Q., Zhao W., Li S., Ding Y., Wang Y., Ji X. Intermittent hypoxia conditioning: a potential multi-organ protective therapeutic strategy. *Int. J. Med. Sci.* 2023;20(12):1551–1561. DOI: 10.7150/ijms.86622.
13. Wedley A.J., Veldhuijzen van Zanten J.J., Aldred S. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. *Age (Dordr.)*. 2013;35(3):705–718. DOI: 10.1007/s11357-012-9402-1.
14. Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020;21(7):363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.
15. Richalet J.P., Hermand E., Lhuissier F.J. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024;21(2):75–88. DOI: 10.1038/s41569-023-00924-9.
16. Тутер Д.С., Комаров Р.Н., Глазачев О.С., Сыркин А.Л., Северова Л.П., Иванова Е.В. и др. Применение интервальных гипоксически-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):166–172. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-166–172.
17. Haji Mohd Yasin N.A., Herbison P., Saxena P., Praporski S., Konstantinov I.E. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Surg. Res.* 2014;186(1):207–216. DOI: 10.1016/j.jss.2013.09.006.
18. Ara J., Fekete S., Frank M., Golden J.A., Pleasure D., Valencia I. Hypoxic-preconditioning induces neuroprotection against hypoxia-ischemia in newborn piglet brain. *Neurobiol. Dis.* 2011;43(2):473–485. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.04.021.
19. Семенцов А.С., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Бушов Ю.В., Лишманов Ю.Б. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте раннего гипоксического прекондиционирования. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(5):650–656. DOI: 10.1134/S0869813919050091.
20. Sasidharan R., Schippers J.H.M., Schmidt R.R. Redox and low-oxygen stress: signal integration and interplay. *Plant. Physiol.* 2021;186(1):66–78. DOI: 10.1093/plphys/kiaa081.
21. Liu W., Fan X., Jian B., Wen D., Wang H., Liu Z. et al. The signaling pathway of hypoxia inducible factor in regulating gut homeostasis. *Front. Microbiol.* 2023; 14:1289102. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1289102.
22. Yang C., Zhong Z., Wang S., Vong C., Yu B., Wang Y.T. HIF-1: structure, biology and natural modulators. *Chin. J. Nat. Med.* 2021;19(7):521–527. DOI: 10.1016/S1875-5364(21)60051-1.
23. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Exp. Cell. Res.* 2017;356(2):116–121. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008 .
24. D’Aiuto N., Hochmann J., Millán M., Di Paolo A., Bologna-Molina R., Sotelo Silveira J. et al. Hypoxia, acidification and oxidative stress in cells cultured at large distances from an oxygen source. *Sci. Rep.* 2022;12(1):21699. DOI: 10.1038/s41598-022-26205-y.
25. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K., Prajumwongs P., Saengjan W., Wonnabussapawich P. et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible 7 factor-1 alpha in hypertensive patients. *European Journal of Applied Physiology*. 2020;120:1815–1826. DOI: 10.1007/s00421-020-04410-9 .
26. Hadanny A., Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Bioolecules*. 2020;10(6):958. DOI: 10.3390/biom10060958.
27. Burtscher M., Gatterer H., Szubski C., Pierantozzi E., Faulhaber M. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. *Sleep Breath*. 2010;14(3):209–220. DOI: 10.1007/s11325-009-0289-8.
28. Afina A.B., Oleg S.G., Alexander A.B., Ines D., Alexander Yu.S., Nikita V.V. et al. The effects of intermittent hypoxic-hyperoxic exposures on lipid profile and inflammation in patients with metabolic syndrome. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:700826. DOI: 10.3389/fcvm.2021.700826.
29. Bestavashvili A., Glazachev O., Bestavashvili A., Suvorov A., Zhang Y., Zhang X. et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic exposures effects in patients with metabolic syndrome: correction of cardiovascular and metabolic profile. *Biomedicines*. 2022;10(3):566. DOI: 10.3390/biomedicines10030566.
30. Valle M., García-Godos F., Woolcott O.O., Marticorena J.M., Rodríguez V., Gutiérrez I. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *J. Nucl. Cardiol.* 2006;13:6974. DOI: 10.1016/j.jnuclearcard.2005.11.008.
31. Карамова И.М., Кузьмина З.С., Газизова Н.Р., Абдукова Э.Р., Столярова Т.В. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца с применением управляемой нормобарической гипокситерапии. *Кардиосоматика*. 2017;1:40–41.
32. Ключникова Е.А., Аббазова Л.В., Лоханникова М.А., Ананьев С.С., Павлов Д.А., Балыкин М.В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;4:155–160. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8755.

33. Behrendt T., Altorjay A.C., Bielitzki R., Behrens M., Glazachev O.S., Schega L. Influence of acute and chronic intermittent hypoxic-hyperoxic exposure prior to aerobic exercise on cardiovascular risk factors in geriatric patients-a randomized controlled trial. *Front. Physiol.* 2022;13:1043536. DOI: 10.3389/fphys.2022.1043536.
34. Bayer U., Likar R., Pinter G., Stettner H., Demschar S., Trummer B. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on mobility and perceived health in geriatric patients performing a multimodal training intervention: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2019;14:19(1):167. DOI: 10.1186/s12877-019-1184-1.
35. Душина А.Г., Либис Р.А. Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(4):52–58. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-52-58.
36. Yi L., Wu J., Yan B., Wang Y., Zou M., Zhang Y., et al. Effects of three weeks base training at moderate simulated altitude with or without hypoxic residence on exercise capacity and physiological adaptations in well-trained male runners. *Peer J.* 2024;12:e17166. DOI: 10.7717/peerj.17166.
37. Serebrovska Z.O., Serebrovska T.V., Kholin V.A., Tumanovska L.V., Shysh A.M., Pasheviv D.A. et al. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5405. DOI: 10.3390/ijms20215405.
38. Yuan H., Liu J., Gu Y., Ji X., Nan G. Intermittent hypoxia conditioning as a potential prevention and treatment strategy for ischemic stroke: Current evidence and future directions. *Front. Neurosci.* 2022;16:1067411. DOI: 10.3389/fnins.2022.1067411.

Информация об авторах

Лебедева Наталия Борисовна – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, lebenb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2769-3807>

Егле Альберт Павлович – врач-кардиолог, ККД, г. Кемерово, albert_egle@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2547-0782>

Сахарчук Алексей Юрьевич – ординатор по кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, alex90s03kemerovo@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-2788-0748>

Аргунова Юлия Александровна – д-р мед. наук, зав. лабораторией реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, argunova-u@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8079-5397>

Барбараши Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ КПССЗ, г. Кемерово, olb61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

(✉) **Лебедева Наталия Борисовна**, lebenb@mail.ru

Поступила в редакцию 24.12.2024;
одобрена после рецензирования 14.01.2025;
принята к публикации 21.01.2025

УДК 616.34-002-071
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-169-178>

Тренды прецизионной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника: потенциал протеомных и метаболомных биомаркеров

Лямина С.В., Маев И.В., Иванова Т.И., Кожевникова Е.О., Калиш С.В.

Российский университет медицины (РосУниМед)
Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

РЕЗЮМЕ

Омиксные технологии, в том числе протеомные и метаболомные подходы, предоставляют многообещающие возможности для повышения точности диагностики и мониторинга течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Интеграция этих передовых направлений исследований в клиническую медицину не только позволяет более углубленно оценить патогенез ВЗК, но и открывает путь к инновационным терапевтическим стратегиям, адаптированным к индивидуальным профилям пациентов и когорт пациентов.

Лекция посвящена анализу трендов выявления биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью, которые могут быть использованы как для диагностики и предикции течения подтипов ВЗК, так и прогнозировать ответную реакцию на терапию, что в конечном итоге будет способствовать не только улучшению результатов лечения, но и повышению качества жизни пациентов.

Авторами проведен несистематический, описательный поиск литературы с глубиной 10 лет, направленный на систематизацию данных о достижениях подходов протеомики и метаболомики для целей диагностики, мониторинга течения ВЗК и персонализации терапевтических стратегий. Поиск литературных источников проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований позволил выделить ряд биомаркеров – кандидатов для тестирования и потенциального внедрения в рутинную клиническую практику. Получены убедительные данные о потенциальных преимуществах интеграции протеомных и метаболомных исследований с другими омиксными подходами. Очевидна значимость междисциплинарного подхода, объединяющего результаты клинических исследований, современные подходы биоинформатики и молекулярной биологии для разработки более эффективных диагностических инструментов и стратегий.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, омиксные технологии, метаболом, протеом

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России в рамках реализации научной тематики кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научно-исследовательского центра биомедицинских исследований.

Для цитирования: Лямина С.В., Маев И.В., Иванова Т.И., Кожевникова Е.О., Калиш С.В. Тренды прецизионной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника: потенциал протеомных и метаболомных биомаркеров. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):169–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-169-178>.

Trends in precision diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases: the potential of proteomic and metabolomic biomarkers

Lyamina S.V., Maev I.V., Ivanova T.I., Kozhevnikova E.O., Kalish S.V.

Russian University of Medicine
4 Dolgorukovskaya St., 127006 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Oomics technologies, including proteomics and metabolomics approaches, provide promising opportunities to improve the accuracy of diagnosis and monitoring of the course of inflammatory bowel disease (IBD). Integration of these advanced research areas into clinical medicine not only allows for a more in-depth assessment of the pathogenesis of IBD, but also opens avenues for innovative therapeutic strategies adapted to individual patient profiles and patient cohorts.

The lecture analyzes trends in the identification of biomarkers with high sensitivity and specificity that can be used both for diagnosis and prognosis of the course of IBD subtypes, and for predicting the response to therapy, which, ultimately, will contribute not only to improved treatment outcomes, but also to an increase in the quality of life of patients.

The authors conducted a non-systematic, descriptive review of the literature with a search depth of 10 years, aimed at systematizing data on the achievements of proteomics and metabolomics approaches for the diagnosis, monitoring of the IBD course, and personalization of therapeutic strategies. The search for literary references was carried out using Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and RSCI databases.

The analysis of the results of experimental and clinical studies allowed to identify a number of biomarkers – candidates for testing and potential implementation in routine clinical practice. Convincing data were obtained on the potential benefits of integrating proteomics and metabolomics studies with other omics approaches. The importance of an interdisciplinary approach combining the results of clinical studies with modern approaches in bioinformatics and molecular biology for the development of more effective diagnostic tools and strategies is obvious.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, omics technologies, metabolome, proteome

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by Russian University of Medicine as part of the research topic of the Division of Introduction into Internal Diseases and Gastroenterology, Research Center for Biomedical Studies.

For citation: Lyamina S.V., Maev I.V., Ivanova T.I., Kozhevnikova E.O., Kalish S.V. Trends in precision diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases: the potential of proteomic and metabolomic biomarkers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):169–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-169-178>.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс поиска биомаркеров заболеваний ведет свое начало от момента формирования медицины как науки. Поиск биомаркеров при патологии, привлекающей пристальное внимание как клиницистов, так и ученых, – воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), не является исключением (рис. 1). Подходы прецизионной медицины и диагностики, ассоциированные с определением таргетности воздействий, неуклонно становятся новыми «горячими точками» и трендами современной медицины (см. рис. 1). На ранней стадии диагностических исследований ВЗК

основное внимание уделялось общим характеристикам и классическим диагностическим подходам. Сегодня тренд исследований все больше смещается в сторону таргетности терапии ВЗК и повышения качества жизни пациентов [1].

Одними из наиболее часто встречаемых по поиску ключевых слов маркеров для целей диагностики и мониторинга течения ВЗК являются С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин. Однако, очевидно, они не являются истинными, специфическими биомаркерами ВЗК, поскольку просто лишь отражают наличие воспаления и его выраженность, и изменение значений этих показателей свойствен-

но многим другим состояниям. Они обладают относительно низкой чувствительностью и специфичностью у пациентов с ВЗК [2]. Аналогично оценка

серологических биомаркеров имеет неопределенную ценность для прогнозирования прогрессирования заболевания или ответа на лечение.

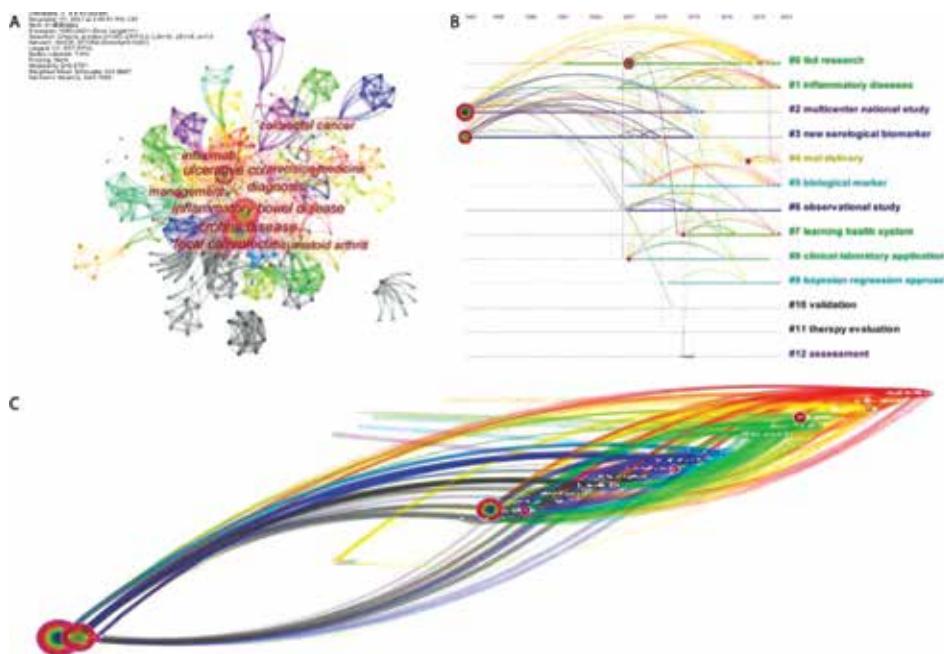
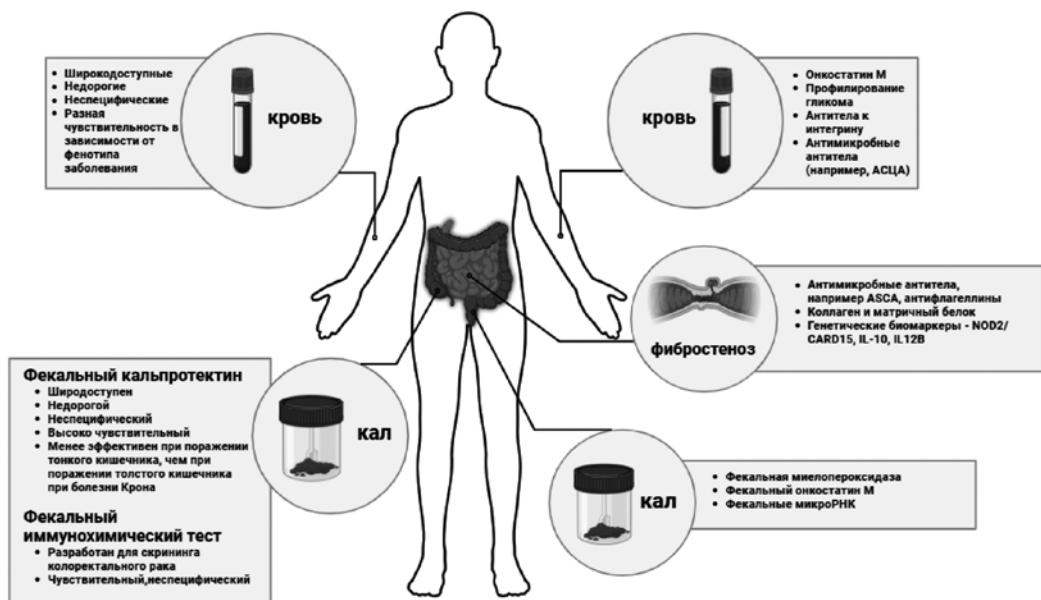


Рис. 1. Результаты библиометрического исследования мировых источников данных по выявлению «горячих точек» и тенденций в диагностике воспалительных заболеваний кишечника:
а – совместная встречаемость ключевых слов; б – временная шкала кластеризации ключевых слов; в – карта «часовых поясов» ключевых слов в литературе по точной диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника [1]

Текущие биомаркеры



Потенциальные биомаркеры

Рис. 2. Текущие и потенциальные биомаркеры при ВЗК. Адаптировано из [3]

Значительные дополнительные преимущества для диагностики и мониторинга ВЗК, включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), сегодня представляют омиксные биомаркеры (см. рис. 2). Внедрение омиксных технологий и выявление геномных,

протеомных, метаболомных маркеров, углубленная оценка кишечного микробиома позволяют не только оценивать вероятность развития заболевания, но и более углубленно и всесторонне оценивать молекулярные основы патогенеза ВЗК. Значимость ранней

диагностики и понимание патогенеза БК и ЯК чрезвычайно ценные для выбора обоснованной персонализированной тактики патогенетической терапии при многообразии клинических проявлений.

Повышенное внимание исследователей и клиницистов среди омиксных биомаркеров сегодня оправданно привлекают результаты протеомных и метаболомных исследований. Их значимость как перспективных инструментов диагностики, мониторинга и контроля терапии ВЗК в современных реалиях персонализированной и прецизионной медицины несомненна.

Протеомика и метаболомика – одни из наиболее динамично развивающихся областей молекулярной диагностики. Неоспоримым преимуществом данных подходов является возможность неинвазивной оценки значительного числа показателей.

Протеомный анализ уже выявил ряд наиболее вероятных биомаркеров – кандидатов для апробации в клинической практике у пациентов с ВЗК, например, онкостатин M и антитела $\alpha\text{v}\beta 6$ [4]. Кроме того, подходы протеомики активно используются в качестве инструментов для идентификации панелей биомаркеров белков и пептидов стула для выявления пациентов с риском развития ВЗК и адаптации стратегий лечения [5].

Метаболомное профилирование также позволяет дифференцировать пациентов с ВЗК от здоровых людей и с высокой точностью идентифицировать БК и ЯК. Такие метаболиты, как триптофан и индол-3-уксусная кислота, были идентифицированы как потенциальные биомаркеры ВЗК, при этом кривые ROC

демонстрируют высокую дискриминационную способность (показатель AUC: 0,9738 для БК и 0,9887 для ЯК) [6]. Данные метаболомных исследований также позволяют выявить целый ряд обладающих потенциальной диагностической ценностью биомаркеров [7]. При этом интеграция метаболомных данных с другими потенциальными молекулярными биомаркерами, например липидомными, может быть использована как дополнительное диагностическое преимущество при ВЗК [8].

Данная работа посвящена анализу результатов современных омиксных исследований по оценке протеомных и метаболомных показателей, что позволит определить потенциальный спектр биомаркеров для целей диагностики, мониторинга и, потенциально, ответа на терапию у лиц с ВЗК.

ПОТЕНЦИАЛ ОМИКСНЫХ БИОМАРКЕРОВ

На сегодняшний день изучение потенциала омиксных биомаркеров и интеграции различных омиксных данных при ВЗК сосредоточено в трех областях интереса: выявление новых диагностических протеомных биомаркеров, углубленная характеристика патогенеза заболевания и мониторинг ответа на лечение.

Протеомные и метаболомные биомаркеры позволяют получить целостное представление о заболевании, определить молекулярные сети и пути, участвующие в патогенезе ВЗК (рис. 3). Этот подход существенно помогает в разработке прогностических критериев для раннего выявления заболевания и мониторинга клинических исходов [9].

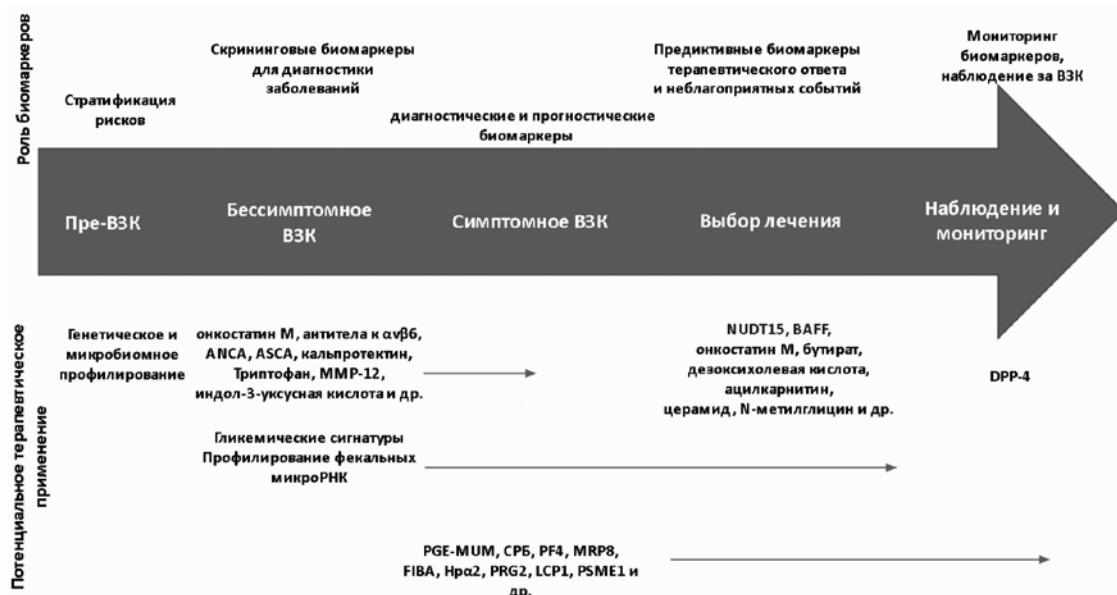


Рис. 3. Потенциальная роль биомаркеров в течении ВЗК, примеры существующих и новых биомаркеров, которые могли бы выполнять эти функции. Адаптировано из [3]

АНАЛИЗ ПРОТЕОМА

Учитывая наличие доказанных выраженных корреляций между уровнем экспрессии белков и активностью заболевания, особое внимание сегодня протеомика привлекает именно как инструмент диагностики [10]. При этом актуальным трендом протеомных исследований является формирование диагностических панелей, позволяющих максимально точно охарактеризовать особенности БК и ЯК.

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА

Очевидно, что многообразие клинических проявлений, недостаточная чувствительность и специфичность существующих биомаркеров свидетельствуют об особой значимости потенциальных биомаркеров и для дифференциальной диагностики ВЗК. Протеомные исследования в биологическом материале любой локализации с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют проводить дифференциальную диагностику ВЗК и иных заболеваний кишечника [11]. Впервые протеомные подходы при ВЗК были использованы в работах U. Berndt и соавт. В ходе исследований были выявлены различия в экспрессии белков различными популяциями Т-клеток при БК и ЯК [12]. Этот экспериментальный подход продемонстрировал высокую чувствительность (70%) и специфичность (72,5%) при БК.

Среди белков сыворотки особое внимание привлекают результаты работ, в которых уровни матриксной металлопротеиназы-12 и онкостатина-М эффективно отличали ВЗК от иных заболеваний кишечника [13]. В качестве еще одного перспективного биомаркера при ВЗК и, особенно, ЯК сегодня рассматриваются антитела к интегрину αvβ6, определяемые в сыворотке крови [14]. Потеря целостности эпителиального барьера кишечника предшествует клиническим проявлениям заболевания, что объясняет возможность выявления антител к αvβ6 в доклинический период ВЗК, а также возможную ассоциацию уровня антител к αvβ6 с тяжестью течения заболевания, что потенциально прогностически значимо.

Еще одним кандидатом для применения в клинической практике является PGE-MUM, определяемый в моче и коррелирующий с эндоскопической и гистологической активностью ВЗК, особенно при ЯК. PGE-MUM лучше СРБ коррелировал с эндоскопическими показателями, что позволяет предполагать его диагностический потенциал. Кроме того, для PGE-MUM были предложены пороговые значения для прогнозирования эндоскопической и гистологической активности с заявленной чувствительностью 81–82% [15].

Значимым трендом молекулярной диагностики при ВЗК является формирование диагностических панелей для оценки экспрессии белков в биологическом материале различного типа. Так, в сыворотке выделены четыре наиболее диагностически значимых белковых биомаркера: тромбоцитарный фактор 4 (PF4), кальгранулин А (MRP8), фибриноген А (α-цепь) (FIBA) и гаптоглобин альфа-2 (Hρα2). Hρα2 был особенно значим для дифференциации ЯК и БК с точностью, аналогичной или превышавшей серологические тесты ANCA и ASCA [16]. Анализ образцов ткани слизистой оболочки толстой кишки у пациентов взрослого и детского возраста позволил сформировать две кандидатные панели белков [17].

Эти панели были эффективны в диагностике ВЗК и дифференциальной диагностике БК и ЯК соответственно. В состав диагностической панели вошли белок, связывающий жирные кислоты 5 (FABP5), уридинифосфат-α-d-глюкозо-6-дегидрогеназа (UGDH), богатый лейцином митохондриальный белок, содержащий мотивы PPR (LRPPRC), висфатин (NAMPT), неорганическая пирофосфатаза 1 (PPA1). Повышение уровней NAMPT и PPA1 было особенно значимо при ВЗК. Дифференциально-диагностическая панель включала β-субъединицу трифункционального фермента, митохондриальную (HADHB), цитозольную аминопептидазу (LAP3), лейкотриен-А-4 гидролазу (LTA4H), металлотионеин-2 (MT2A), трикарбоксилатный транспортный белок, митохондриальный (SLC25A1), гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин Н3 (HNRNPH3), митохондриальную дельта(3,5)-дельта(2,4)-диеноил-КоА-изомеразу (ECH1), белок-рецептор трансферрина 1 (TFRC), бета-2-микроглобулин (B2M), белок комплекса трансмембранных каналов SEC61, субъединицу альфа 1 (SEC61A1), белок 1, содержащий стафилококковый нуклеазный домен (SND1), трансферрин (TF). Первые девять белков панели были значимо повышены при БК в сравнении с пациентами ЯК. Таким образом, они могут рассматриваться как кандидаты для углубленной оценки при дифференциальной диагностике БК и ЯК независимо от возраста пациентов. В ходе анализа протеома биоптатов толстого кишечника другими авторами три вновь выявленных биомаркера – главный основной белок эозинофилов (PRG2), пластин 2 (LCP1) и субъединица 1 комплекса активатора протеасомы (PSME1), были четко ассоциированы с активной формой БК [18].

Особый интерес представляет то, что многие биомаркеры по своему функциональному значению в основном являются компонентами метаболизма жирных кислот [17]. Это позволяет рассматривать перспективу возможного сочетания протеомных

исследований с оценкой липидомного профиля пациентов ВЗК.

Анализ протеома также позволяет предположить патогенетическое значение митохондриальной дисфункции в развитии ВЗК, особенно ЯК [19]. Снижение экспрессии восьми митохондриальных белков (бета-субъединица АТФ-синтазы (ATP5B), митохондриальная малатдегидрогеназа 2 (MDH2), белок теплового шока 90 (HSPA9B), зависящий от напряжения анион-селективный каналный белок 1 (VDAC1), пероксидоксин 1 (PRDX1), белок теплового шока 60 (HSPD1), пероксидоксин 2 (PRDX2), прохигбитин (PHB) было особенно значимо при ЯК. А ключевой белок митохондриального комплекса, PHB, в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки был снижен при ЯК как у лиц в состоянии ремиссии, так и при обострении, что позволяет предполагать возможные ранние митохондриальные изменения при формировании заболевания.

Учитывая значимость иммунной регуляции воспалительных изменений в кишечнике при ВЗК, особое внимание среди протеомных биомаркеров сегодня привлекает представитель суперсемейства факторов некроза опухоли (TNF), продуцируемый большинством клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета – фактор активации В-клеток (BAFF) [20]. При ВЗК уровень BAFF повышен в сыворотке крови, кале и тканях толстой кишки, а также ассоциирован с воспалением в слизистой оболочке кишечника [21]. Патогенетически значимая избыточная экспрессия BAFF, в свою очередь, усугубляет провоспалительную активность иммунных клеток при ВЗК, в том числе через сигнальный путь NF-кВ и инфламмасому NLRP3 [22]. Эти данные позволяют рассматривать BAFF как кандидатный биомаркер для мониторинга течения ВЗК, в том числе на фоне проводимой терапии.

ПОТЕНЦИАЛ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

В дополнение к диагностическим биомаркерам протеомные подходы потенциально могут быть использованы для оценки ответной реакции пациентов ВЗК на проводимую терапию. Так, повышенный уровень упоминавшегося в предыдущем разделе BAFF в сыворотке крови у пациентов исходно был связан с более хорошим ответом на лечение инфликсимабом у пациентов с БК. У лиц с клиническим ответом на терапию инфликсимабом после лечения наблюдалось снижение показателя, в то время как у лиц, не отвечающих на терапию, наблюдалось увеличение его уровня [23]. Кроме того, специфические

однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене BAFF, такие как rs1041569, были связаны с восприимчивостью к БК и ответом на лечение [24].

Потенциал блокады BAFF сегодня рассматривается в качестве одной из терапевтических стратегий. На экспериментальных моделях было показано, что блокада BAFF снижает выраженность воспаления, потерю массы тела и уменьшает гистопатологические повреждения при колите [25, 26]. Таким образом, BAFF может быть не только потенциальным диагностическим и прогнозным в плане терапии биомаркером, но и рассматриваться как одна из вероятных мишеней воздействия для лечения ВЗК.

В качестве кандидатных биомаркеров для оценки ответа на терапию ингибиторами TNF, в частности инфликсимабом, также используется динамическая оценка уровней циркулирующих хемокинов и активация моноцитов. Через 2 нед после начала терапии у пациентов без клинического ответа отмечалось очевидное снижение уровня белка из макрофагов CD14+/CD86+, а также содержания хемокина CCL2 [27].

В другом исследовании протеомные подходы были использованы для оценки ответа на инфликсимаб и преднизолон у детей с ВЗК. В ходе исследования была предложена кандидатная панель для мониторинга и оценки клинического ответа на данную терапию: 18 кандидатных белков и 3 микроРНК [28].

Таким образом, потенциал полученных в ходе протеомных исследований данных позволяет рассматривать этот подход как перспективный для диагностики и дифференциальной диагностики, расширения данных о патогенезе ВЗК, а также мониторинга и прогнозирования ответа на проводимую терапию. При этом результаты анализа протеома в ряде случаев демонстрируют ассоциативные связи с другими областями омиксной диагностики, например липидомикой, что позволяет говорить о возможности более углубленных исследований при ВЗК.

МЕТАБОЛОМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Метаболомные показатели также стали перспективными инструментами для диагностики и оценки ответа на лечение ВЗК, включая БК и ЯК. Характеристики, полученные в результате метаболомных исследований, могут быть использованы не только для определения патогенетических особенностей течения заболевания и, как ожидаемо, целей диагностики, но и потенциально могут определять терапевтические решения. Метаболомика находит все более широкое применение для выявления биомаркеров, позволяющих прогнозировать реакцию на лечение и различать подтипы ВЗК.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Сегодня метаболомные биомаркеры уже начали применяться в дифференциальной диагностике подтипов ВЗК и формировании ключевых отличий пациентов с ВЗК от здоровых людей. В качестве основных биологических сред для анализа метаболомных показателей рассматриваются сыворотка и плазма крови, кал, моча. Так, группа из пяти метаболитов сыворотки – пирувата, фенилацетилглутамина, изолитохолевой кислоты, тауродезоксихолевой кислоты и гликолитохолевой кислоты – показала высокую точность ($AUC = 0,861$) для дифференциальной диагностики БК как от здоровых лиц, так и от ЯК в рамках группы ВЗК. Высокие показатели точности диагностики позволяют рассматривать их как неинвазивную диагностическую альтернативу применяемым в рутинной клинической практике тестам [29].

Также проведенные метаболомные исследования сыворотки крови продемонстрировали повышение уровня триптофана и индол-3-уксусной кислоты как у лиц с болезнью Крона, так и язвенным колитом, тогда как уровень кинуренина и индол-3-пропионовой кислоты был повышен только у пациентов с БК [6]. В исследовании T. Vakhitov и соавт. в качестве потенциальных биомаркеров ЯК выявлены 14 сывороточных метаболитов, включая 2-гидроксимаслянную кислоту и креатинин [30]. Другие дифференциальные отличия метаболитов плазмы – ацилкарнитин, 3-индолуксусная кислота и сульфат дегидроэпиандростерона, ассоциированные с кишечной микробиотой и формированием иммунного ответа, выделены как кандидатные маркеры для последующего углубленного анализа [31].

Анализ и идентификация метаболитов кала также сегодня используются для формирования метаболических профилей лиц с ВЗК. Например, среди выделенных 78 метаболитов в работе L. Ning и соавт. метаболиты классифицированы по трем основным категориям метаболизма питательных веществ, включая аминокислоты, углеводы и жирные кислоты [7]. По результатам работы обращает внимание повышение содержания таких аминокислот, как триптофан, глутамин, аргинин, 5-гидрокситриптофан и гистидин, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [32]. Различные органические кислоты, связанные с циклом трикарбоновых кислот, такие как пировиноградная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота и оксоглутаровая кислота, были повышены в кале у пациентов с ВЗК, что указывает на аномальный энергетический метаболизм кишечной микробиоты.

Наряду с возможностью использования метаболитов кала для идентификации ВЗК, возможно и проведение дифференциальной диагностики их подтипов. Так, были описаны значительные изменения в профилях фекального метаболома у пациентов с ЯК и БК. Метаболическая сигнатура фекального ВЗК включает изменения в короткоцепочечных жирных кислотах, метаболитах триптофана, сфинголипидах и уровнях витаминов. Несмотря на значительное сопадение метаболических сигнатур двух подтипов ВЗК, БК в первую очередь характеризуется обогащением первичных желчных кислот, тогда как для ЯК характерны более высокие уровни продуктов протеолитической ферментации [33].

Для формирования диагностических стратегий при ВЗК особое значение приобретает также анализ метаболомных путей. В ходе исследований продемонстрировано, что метаболизм глиоксилата и дикарбоксилата, метаболизм аланина, аспартата и глутамата, а также метаболизм глицеролипидов у пациентов с ВЗК ассоциированы с активностью заболевания и могут быть использованы для дифференциальной диагностики подтипов ВЗК [6]. Обращает внимание снижение соотношения первичных и вторичных желчных кислот при ВЗК по сравнению со здоровыми лицами. Метаболомный анализ также связывал метаболизм бета-аланина, аргинина и пролина с ВЗК, при этом метаболизм глицеролипидов при ЯК и БК заметно различался [6].

Описаны ассоциативные связи между активностью заболевания при ВЗК и изменениями в метаболизме аминокислот и β -окислении жирных кислот [34]. Было показано, что такие аминокислоты, такие как L-глутамин, глицин и L-аргинин, поддерживают окислительно-восстановительный баланс кишечника и иммунный гомеостаз и способны потенциально облегчить выраженность симптомов ВЗК.

Кроме того, метаболомный анализ также подтверждает значимость взаимосвязей между аминокислотами и различными сигнальными путями, включая mTOR и NF-кБ, задействованными в реализации воспалительных реакций. Эти пути играют важную роль в регуляции баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в кишечнике [35]. Изменения в метаболизме жирных кислот, особенно полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), также тесно ассоциированы с ВЗК. Изменения уровней ПНЖК ω -6 и ω -3 коррелируют с воспалительными маркерами, что позволяет предположить их роль в модуляции воспаления при ВЗК [36]. Подход, включающий оценку соотношений между провоспалительными и противовоспалительными

медиаторами – производными жирных кислот, также может быть использован в диагностических целях при ВЗК. Например, повышенное соотношение арахидоновой кислоты и эйкозадиеновой кислоты свидетельствует о провоспалительном состоянии у пациентов с ЯК.

МЕТАБОЛОМ КАК БИОМАРКЕР ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Метаболомные профили могут быть использованы с целью прогноза ответной реакции на ряд препаратов биологической терапии. Значимая роль кишечной микробиоты и ее эндогенных метаболитов в развитии и течении ВЗК бесспорна. Предполагается, что анализ метаболитов, в том числе эндогенных, может служить предикторами ответа на биологическую терапию у пациентов с ВЗК. По данным систематического анализа, включавшего 38 исследований, посвященных изучению потенциала фекальной и пристеночной микробиоты, а также эндогенных метаболомных маркеров в качестве предикторов ответа на биологическую терапию у пациентов с ВЗК, подтверждены данные о значимости метаболомных сигнатур для оценки реакции пациентов с ВЗК на различные биологические агенты [37]. В дальнейшем эти данные могут быть использованы для прецизионного и персонализированного выбора терапии. Так, уровни эндогенных метаболитов, таких как бутират и дезоксихолевая кислота, были в значительной степени ассоциированы с достижением клинической ремиссии после терапии препаратами анти-TNF-альфа.

Например, показано, что более высокие уровни бактерий, продуцирующих бутираты, и специфических метаболитов, таких как ацетамид, связаны с положительным ответом на ведолизумаб [37]. Кроме того, исходно более низкий уровень ацилкарнитина и церамида, а также повышенный уровень N-метилглицина были положительно связаны с ответом на ведолизумаб [38].

У лиц с БК с положительным клиническим ответом на лечение устекинумабом также отмечены особенности бактериального профиля кишечной микробиоты – более высокие уровни фекалибактерий и более низкие уровни эшерихии/шигеллы. Это подтверждает предположение о возможности использования бактериальных профилей в качестве предикторов ответа на лечение при ВЗК [37].

Таким образом, очевидно, метаболомное профилирование представляет особый интерес и значимость в контексте прецизионной и персонализированной медицины пациентов с ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протеомные и метаболомные исследования открывают значительные перспективы для дальнейшего изучения ВЗК. Результаты экспериментальных и клинических исследований уже позволили выделить ряд биомаркеров – кандидатов для тестирования и внедрения в рутинную клиническую практику. Получены убедительные данные о потенциальных преимуществах интеграции этих направлений с другими подходами омиксных исследований, например, липидомикой.

Проведение интегрального анализа биомаркеров может быть использовано как для оценки патогенетических аспектов формирования ВЗК, так и персонализации подходов ведения пациентов и выбора терапевтической стратегии. Интеграция мультиомиксных данных, в том числе с помощью искусственного интеллекта, также может рассматриваться в качестве основы для инструментов прогнозирования развития и течения ВЗК [39], а также накопления полученных результатов и формирования баз данных и атласов биомаркеров для прогнозирования особенностей течения заболеваний [40].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Liu C., Yu R., Zhang J., Wei S., Xue F., Guo Y. et al. Research hotspot and trend analysis in the diagnosis of inflammatory bowel disease: A machine learning bibliometric analysis from 2012 to 2021. *Front. Immunol.* 2022;13:972079. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972079.
- Fabian O., Bajer L., Drastich P., Harant K., Sticova E., Ďásková N. et al. A Current State of Proteomics in Adult and Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Search and Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9386–9386. DOI: 10.3390/ijms24119386.
- Clough J., Colwill M., Poullis A., Pollok R., Patel K., Honap S. Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2024;17:1–19. DOI: 10.1177/17562848241251600.
- Mestrovic A., Perkovic N., Bozic D., Kumric M., Vilovic M., Bozic J. Precision medicine in inflammatory bowel disease: a spotlight on emerging molecular biomarkers. *Advances in Cardiovascular Diseases*. 2024;12(7):1520–1520. DOI: 10.3390/biomedicines12071520.
- D'Incà R., Sturniolo G. Biomarkers in IBD: what to utilize for the diagnosis? *Diagnostic*. 2023;13(18):2931. DOI: 10.3390/diagnostics13182931.
- Kim J., Suh D.H., Park Y., Jac S., Kang Oh.H., Ji. Y. et al. P140 Serum metabolomic biomarkers can identify and characterize associated subtypes and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18:i437–i438. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.0270.
- Ning L., Zhou Y.L., Sun H., Zhang Y., Shen Ch., Wang Z. et al. Microbiome and metabolome features in inflammatory bowel disease via multi-omics integration analyses across

- cohorts. *Nat. Commun.* 2023;14:7135. DOI: 10.1038/s41467-023-42788-0.
8. Chen L., Zhang C., Niu R., Mao R., Qiu Yun, Feng R. P915 multi-omics biomarkers for the prediction of response to biologics in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024;18(1):i1670–i1671. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.1045.
 9. Bourgonje A.R., Goor H., Faber K.N., Dijkstra G. Clinical value of multi-omics-based biomarker signatures in inflammatory bowel diseases: challenges and opportunities. Clinical and translational gastroenterology. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2023;14(7):e00579. DOI: 10.14309/ctg.00000000000000579.
 10. Wright I., Van Eyk J.E. A Roadmap to successful clinical proteomics. *Clin. Chem.* 2017;63:245–247. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254664.
 11. Deeke S.A., Starr A.E., Ning Z., Ahmadi S., Zhang X., Mayne J. et al. Open: Mucosal-luminal interface proteomics reveals biomarkers of pediatric inflammatory bowel disease-associated colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113:713–724. DOI: 10.1038/s41395-018-0024-9.
 12. Berndt U., Bartsch S., Philipsen L., Danese S., Wiedenmann B., Dignass A.U. et al. Proteomic analysis of the inflamed intestinal mucosa reveals distinctive immune response profiles in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Immunol.* 2007;179:295–304. DOI: 10.4049/jimmunol.179.1.295.
 13. Kalla R., Adams A.T., Bergemalm D., Vatn S., Kennedy N.A., Ricanek P. et al. Serum proteomic profiling at diagnosis predicts clinical course, and need for intensification of treatment in inflammatory bowel disease. *BioRxiv.* 2020;15(5):699–708. DOI: 10.11013/ecco-jcc/jja230.
 14. Livanos A.E., Dunn A., Fischer J., Ungaro R.C., Turpin W., Lee S.H. et al. Anti-Integrin αvβ6 autoantibodies are a novel biomarker that antedate ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2023;164:619–629. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.12.042.
 15. Arai Y., Matsuura T., Matsuura M., Fujiwara M., Okayasu I., Ito S. et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker for inflammation in ulcerative colitis: prostaglandins revisited. *Digestion.* 2016;93:32–39. DOI: 10.1159/000441665.
 16. Meuwis M.-A., Fillet M., Geurts P., de Seny D., Lutteri L., Chapelle J.-P. et al. Biomarker discovery for inflammatory bowel disease, using proteomic serum profiling. *Biochem. Pharmacol.* 2007;73:1422–1433. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.12.019.
 17. Starr A.E., Deeke S.A., Ning Z., Chiang C.-K., Zhang X., Mottawea W. et al. Proteomic analysis of ascending colon biopsies from a paediatric inflammatory bowel disease inception cohort identifies protein biomarkers that differentiate Crohn's disease from UC. *Gut.* 2017;66:1573–1583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310705.
 18. Han N.Y., Choi W., Park J.M., Kim E.H., Lee H., Hahn K.B. Label-free quantification for discovering novel biomarkers in the diagnosis and assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* 2013;14(4):166–174. DOI: 10.1111/1751-2980.12035.
 19. Hsieh S.Y., Shih T..C., Yeh C.Y., Lin C.J., Chou Y.Y., Lee Y.S. Comparative proteomic studies on the pathogenesis of human ulcerative colitis. *Proteomics.* 2006;6(19):5322–5331. DOI: 10.1002/pmic.200500541.
 20. Sun M., He C., Cong Y., Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal. Immunol.* 2015;8:969–978. DOI: 10.1038/mi.2015.49.
 21. Kumric M., Zivkovic P.M., Ticinovic Kurir T., Vrdoljak J., Vilovic M., Martinovic D. et al. Role of B-cell activating factor (BAFF) in inflammatory bowel disease. *Diagnostics.* 2021;12:45. DOI: 10.3390/diagnostics12010045.
 22. Uzzan M., Colombel J.F., Cerutti A., Treton X., Mehandru S. B Cell-activating factor (BAFF)-targeted b cell therapies in inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61:3407–3424. DOI: 10.1007/s10620-016-4317-9.
 23. Timmermans W.M., van Laar J.A., van der Houwen T.B., Kamphuis L.S., Bartol S.J., Lam K.H. et al. B-Cell Dysregulation in Crohn's disease is partially restored with infliximab therapy. *PLoS One.* 2016;11(7):e0160103. DOI: 10.1371/journal.pone.0160103.
 24. Andreou N.P., Legaki E., Dovrolis N., Boyanov N., Georgiou K., Gkouskou K. et al. B-cell activating factor (BAFF) expression is associated with Crohn's disease and can serve as a potential prognostic indicator of disease response to Infliximab treatment. *Dig. Liver Dis.* 2021;53:574–580. DOI: 10.1016/j.dld.2020.11.030.
 25. Quan R., Chen C., Yan W., Zhang Y., Zhao X., Fu Y. BAFF blockade attenuates inflammatory responses and intestinal barrier dysfunction in a murine endotoxemia model. *Front. Immunol.* 2020;11:570920. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570920.
 26. Zhang Y., Tao M., Chen C., Zhao X., Feng Q., Chen G. et al. BAFF blockade attenuates DSS-induced chronic colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome and NF-κB activation. *Front. Immunol.* 2022;13:783254. DOI: 10.3389/fimmu.2022.783254.
 27. Magnusson M.K., Strid H., Isaksson S., Bajor A., Lasson A., Ung K.-A. et al. Response to infliximab therapy in ulcerative colitis is associated with decreased monocyte activation, reduced CCL2 expression and downregulation of tenascin C. *J. Crohn's Colitis.* 2014;9:56–65. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju008.
 28. Heier C.R., Fiorillo A.A., Chaisson E., Gordish-Dressman H., Hathout Y., Damsker J.M. et al. Identification of pathway-specific serum biomarkers of response to glucocorticoid and infliximab treatment in children with inflammatory bowel disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016;7:e192. DOI: 10.1038/ctg.2016.49.
 29. Ma R., Zhu Y., Li X., Hu S., Zheng D., Xiong S. et al. A novel serum metabolomic panel for the diagnosis of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2023;29(10):1524–1535. DOI: 10.1093/ibd/izad080.
 30. Vakhitov T., Kononova S., Demyanova E., Morugina A.S., Utsal V.A., Skalinskaya M.I. et al. Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics. *Voprosy Detskoj Dietologii.* 2022;20(6):21–32. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-21-32.
 31. Wu X.P., Liu K., Wu Q., Wang M., Chen X., Li Y. et al. Biomarkers of Metabolomics in Inflammatory Bowel Disease and Damp-Heat Syndrome: A Preliminary Study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2022;3319646. DOI: 10.1155/2022/3319646.

32. Gallaghe K., Catesson A., Griffin J.L., Holmes E., Williams H.R.T. Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J. Crohns Colitis.* 2021;15:813–826. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jja227.
33. Vich Vila A., Zhang J., Liu M., Faber K.N., Weersma R.K. Untargeted faecal metabolomics for the discovery of biomarkers and treatment targets for inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2024;73(11):1909–1920. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329969.
34. Zheng X., Zhu Y., Zhao Z., Chu Y., Yang W. The role of amino acid metabolism in inflammatory bowel disease and other inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology.* 2023;14:1284133. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1284133.
35. He F., Wu C., Li P., Li N., Zhang D., Zhu Q. et al. Functions and signaling pathways of amino acids in intestinal inflammation. *BioMed Research International.* 2018;9171905. DOI: 10.1155/2018/9171905.
36. Yan D., Ye S., He Y., Wang S., Xiao Y., Xiang X. et al. Fatty acids and lipid mediators in inflammatory bowel disease: from mechanism to treatment. *Frontiers in Immunology.* 2023;14:1286667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1286667.
37. Wang C., Gu Y., Chu Q., Wang X., Ding Y., Qin X. et al. Gut microbiota and metabolites as predictors of biologics response in inflammatory bowel disease: A comprehensive systematic review. *Microbiology Research.* 2024;282:127660–127660. DOI: 10.1016/j.micer.2024.127660.
38. Reider S., Watschinger C., Koch R., Tilg H., Moschen A. P206 Metabolomic predictors of response to vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024;18(1):i527. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.0336.
39. Garg M., Karpinski M., Matelska D. Disease prediction with multi-omics and biomarkers empowers case-control genetic discoveries in the UK Biobank. *Nat. Genet.* 2024;56:1821–1831. DOI: 10.1038/s41588-024-01898-1.
40. Smelik M., Zhao Y., Li X., Loscalzo J., Sysoev O., Mahmud F. et al. An interactive atlas of genomic, proteomic, and metabolomic biomarkers promotes the potential of proteins to predict complex diseases. *Sci. Rep.* 2024;14(1):12710. DOI: 10.1038/s41598-024-63399-9.

Вклад авторов

Лямина С.В., Иванова Т.И. – формулирование идеи, разработка методологии исследования, сбор, анализ и систематизация данных. Кожевникова Е.О. – подготовка и оформление текста рукописи, работа с графическим материалом. Калиш С.В. – редактирование текста рукописи. Маев И.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Лямина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, РосУниМед, г. Москва, svlvs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Маев Игорь Вениаминович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, РосУниМед, г. Москва, ProRekt-02@msmsu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Иванова Татьяна Игоревна – лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, РосУниМед, г. Москва, artlife1917@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7720-156X>

Кожевникова Екатерина Олеговна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, РосУниМед, г. Москва, katena_94@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Калиш Сергей Валерьевич – науч. сотрудник, лаборатория молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, РосУниМед, г. Москва, anahoretos@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2781-9396>

(✉) **Лямина Светлана Владимировна**, svlvs@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2025;
одобрена после рецензирования 19.02.2025;
принята к публикации 27.02.2025

УДК 616.1-02:577.125

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-179-189>

Вклад жирных кислот в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Стакнёва Е.М., Полонская Я.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИЦПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Нарушение обмена жирных кислот (ЖК) может являться значимым фактором, потенцирующим развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее большинство исследований сосредоточены на изучении влияния классификационных групп ЖК. Поэтому цель настоящей лекции – представить как про-, так и антиатерогенные функции каждой жирной кислоты.

В настоящей работе рассмотрены современные сведения о влиянии насыщенных (миристиновой (С 14:0), пальмитиновой (С 16:0), стеариновой (С 18:0)), мононенасыщенных (пальмитолиновой (С 16:1), олеиновой (С 18:1)) и полиненасыщенных (линовой (С 18:2, омега-6), альфа-линоленовой (С 18:3, омега-3), дигомо-гамма-линоленовой (С 20:3, омега-6), арахидоновой (С 20:4, омега-6), эйкозапентаеновой (С 20:5, омега-3), докозагексаеновой (С 22:6, омега-3)) жирных кислот на ССЗ. Накопленные данные расширяют представления о роли ЖК в метаболических процессах, что позволит перейти от фундаментально-поисковых работ к практическим аспектам применения данных веществ в лечении ССЗ. В перспективе эти результаты могут быть использованы при интерпретации и прогнозировании изменений метаболических нарушений липидов при ССЗ.

Ключевые слова: жирные кислоты, липиды, сердечно-сосудистые заболевания, кровь, факторы риска

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-00035.

Для цитирования: Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Стакнёва Е.М., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Вклад жирных кислот в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):179–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-179-189>.

The individual contribution of fatty acids to the development of cardiovascular diseases

Shramko V.S., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Ragino Yu. I.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1 Boris Bogatkov St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Impaired fatty acid (FA) metabolism may be an important factor that increases the development and progression of atherosclerosis and related cardiovascular diseases (CVD). However, most of the research focuses on studying

the influence of classification groups of FA. Therefore, the aim of this lecture was to present both pro- and anti-atherogenic functions of each FA. This paper considers up-to-date information about the effects of saturated (myristic (C 14:0), palmitic (C 16:0), stearic (C 18:0)), monounsaturated (palmitoleic (C 16:1), oleic (C 18:1)), and polyunsaturated (linoleic (C 18:2 omega-6), alpha-linolenic (C 18:3, omega-3), dihomo-gamma-linolenic (C 20:3, omega-6), arachidonic (C 20:4, omega-6), eicosapentaenoic (C 20:5 omega-3), docosahexaenoic (C 22:6 omega-3)) FAs on CVD. The accumulated data expand the understanding of the role of FAs in metabolic processes, which will allow us to move from fundamental research to practical aspects of the use of these substances in the treatment of CVD. In the future, these results can be used in the interpretation and prediction of changes in lipid metabolism disorders in CVD.

Keywords: fatty acids, lipids, cardiovascular diseases, blood, risk factors

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by the Russian Science Foundation grant No. 24-75-00035.

For citation: Shramko V.S., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Ragino Yu. I. The individual contribution of fatty acids to the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):179–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-179-189>.

ВВЕДЕНИЕ

Рост хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых (ССЗ), представляет собой огромную проблему для системы здравоохранения [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклеротическим поражением коронарных артерий, является основной и наиболее часто встречающейся нозологической формой ССЗ [2]. В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, что связано с наличием скрытой стадии заболевания, при которой уже имеются морфологические изменения в коронарных артериях [3]. Однако в результате роста атеросклеротической бляшки происходит постепенное стенозирование коронарных и других артерий, приводя к появлению таких осложнений, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, появление стенокардии, цереброваскулярной недостаточности, внезапной смерти и др. [4, 5]. При этом скорость прогрессирования процесса атеросклеротического сужения артерии является сугубо индивидуальной, что обуславливает необходимость профилактических мер на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму частоты ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности.

Растущее число доказательств свидетельствует о том, что жирные кислоты (ЖК) и их метаболиты играют важную роль в атерогенезе [6]. Выполняя не только структурную, но и энергетическую функцию, ЖК связаны с регуляцией гемодинамики, воспалением, эндотелиальной дисфункцией, антиоксидантной защитой и другими важными биологическими процессами [7, 8]. Это обусловлено их

химической структурой, демонстрируя различия как для насыщенных (НЖК), так и для ненасыщенных ЖК (ННЖК) [6]. Поэтому целью настоящей лекции является изучение влияния каждой ЖК на риск развития ССЗ. Следует отметить, что ЖК делятся в зависимости от длины углеродных цепей на коротко-, средне- и длинноцепочечные. Кроме того, их можно классифицировать в соответствии с наличием двойных связей: на насыщенные (без двойных связей), мононенасыщенные (МНЖК, с одной двойной связью) и полиненасыщенные (ПНЖК, две и более двойных связей) [9, 10].

НАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Являясь важными источниками энергии, длинноцепочечные НЖК могут включаться в состав липопротеинов, циркулировать в крови, запасаться в жировых депо и использоваться для синтеза других липоидных соединений в организме [11]. В настоящее время взаимосвязь между уровнем НЖК в тканях и риском атеросклеротических ССЗ широко изучается, главным образом потому, что НЖК могут повышать концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [12]. Тем не менее появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что отдельные НЖК, как правило, имеют разные биологические функции [13].

Наиболее распространенной НЖК в организме человека принято считать пальмитиновую кислоту (С 16:0), которая является важным компонентом мембранных, секреторных и транспортных липидов, поэтому как дефицит, так и избыток данной НЖК вреден [14–16]. В организме может поступать с пищей или образовываться путем эндогенного синтеза (т.е.

липогенеза *de novo*) в результате избыточного поступления энергии из углеводов и (или) белков [17]. На сегодняшний день связь между высоким уровнем пальмитиновой кислоты в крови и риском развития ССЗ не вызывает сомнений. Клинические и наблюдательные данные указывают на то, что C16:0 может быть связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, а также с общей смертностью [18–20]. В популяционном исследовании C.L. Chei и соавт., которое было вспомогательным к исследованию CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study, Япония) [21], обнаружено, что средний уровень пальмитиновой НЖК был выше у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе. Другое популяционное исследование LURIC (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study, Германия) [19] показало прямую связь с повышенным риском смертности от ССЗ только для C16:0. Более того, доказано, что высокое потребление пальмитиновой кислоты ($\approx 50\%$ от общего потребления НЖК) увеличивает уровень ХС-ЛПНП [22], интерлейкина-6 [18] и повышает риск развития ИБС [23, 24].

Стеариновая кислота (C18:0) также относится к основным НЖК, входящими в состав триглицеридов. Может быть получена из широкого спектра пищевых источников, включая мясо, рыбу, молочные продукты и т.д. Между тем под действием пальмитоилэнгазы клетки могут удлинять C 16:0 пальмитиновую НЖК до C 18:0 стеариновой НЖК [17]. В отличие от пальмитиновой ЖК, данные в отношении влияния стеариновой НЖК на липидный обмен, и, следовательно, на риск развития ССЗ остаются дискуссионными. В менделевском рандомизированном исследовании [25] было показано, что генетическая предрасположенность к более высокому уровню стеариновой НЖК в плазме положительно связана с ССЗ, такими как инсульт и венозная тромбоэмболия. В рамках исследования EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer, Великобритания) [26] обнаружено, что концентрация стеариновой НЖК в плазме положительно связана с повышенным риском ИБС. При этом в исследовании CHS (Cardiovascular Health Study, США) [27] сообщается об обратной связи между высоким уровнем C 18:0 и смертностью от всех причин среди пожилых лиц (старше 65 лет). При изучении влияния стеариновой НЖК было установлено, что прием C18:0 может снижать уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина A1 в сыворотке крови по сравнению с пальмитиновой НЖК [28].

Однако ранее в исследованиях существенного влияния на уровни ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП не об-

наруживалось [22]. В исследовании Nurses' Health Study, включавшем данные из Health Professionals Follow-up Study [24], показано, что более высокое потребление стеариновой НЖК связано с повышенным риском развития ИБС в течение 24–28 лет наблюдения. Наоборот, в исследовании EPIC-NL (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort, Нидерланды) [29] существенного вклада стеариновой кислоты в развитие и течение ИБС не обнаружено. Таким образом, влияние стеариновой НЖК на липидный обмен, воспаление и (или) функцию эндотелия неодинаково и, безусловно, необходимы дополнительные исследования в этой области.

Одной из менее распространенных НЖК считается миристиновая кислота (C 14:0). При относительно низких концентрациях в организме человека она также является важным компонентом клеточных мембран и способна систематически влиять на метаболизм липопротеинов [30]. Количество эндогенно биосинтезируемой миристиновой ЖК из лауриновой (C 12:0) в результате удлинения либо из пальмитиновой путем пероксисомального β -окисления намного меньше, чем количество, поступаемое из пищевых источников [31]. В рамках эпидемиологического проекта Ventimiglia di Sicilia Heart Study [32] обнаружили, что уровень миристиновой НЖК в плазме обратно коррелирует с уровнем ХС-ЛПВП. В рамках Verona Heart Study сообщается о сильной положительной связи между миристиновой кислотой и концентрациями аполипопротеина CIII в плазме [30]. В исследовании S.O. Ebbesson и соавт. [33] говорится о положительных ассоциациях высокого содержания C 14:0 в плазме и факторов риска ССЗ: увеличения уровня триглицеридов, ХС-ЛПНП, артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), глюкозы плазмы, а также обратной связи с ХС-ЛПВП. В рамках дополнительного исследования к CIRCS [21] отмечено, что высокие уровни миристиновой НЖК в сыворотке крови связаны с повышенным риском развития ИБС.

Тем не менее ряд данных предполагает, что заболеваемость и смертность от ССЗ зависят скорее не от общего количества потребляемых НЖК, сколько от их соотношения с ННЖК [34].

МОНОНЕАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Интерес к изучению роли МНЖК с каждым годом неуклонно растет. Помимо экзогенного поступления в организм, МНЖК могут эндогенно синтезироваться в печени и жировой ткани с помощью микросомальной стеароил-КоА-десатуразы-1 из

предшественников – НЖК [35]. Мононенасыщенные ЖК могут способствовать здоровому липидному профилю крови, улучшению АД, гликемическому контролю и др. [36]. Впрочем, влияние МНЖК на воспаление недостаточно изучено. Однако появляется все больше доказательств, свидетельствующих о тесной взаимосвязи между МНЖК и противовоспалительными состояниями [37]. Одними из ключевых МНЖК с позиции функциональной роли в организме принято считать омега-7 пальмитолеиновую (C16:1) и омега-9 олеиновую ЖК (C18:1).

В последнее время пальмитолеиновую МНЖК рассматривают в качестве липидного гормона (или липокина), производного от адипоцитов, который позволяет жировой ткани регулировать системный метаболизм, свидетельствуя о его физиологической значимости [38]. Было установлено, что C16:1 может обнаруживаться в виде цис- или трансизомера, а также связан с метаболизмом холестерина, чувствительностью к инсулину и гемостазом [39–41]. Вместе с тем влияние ее на организм, в частности на сердечно-сосудистую систему, до сих пор вызывает споры среди исследователей. Из результатов Европейского исследования EPIC-Norfolk [26], в котором приняли участие 25 639 человек, не обнаружено связи между содержанием пальмитолеиновой МНЖК в плазме и ИБС.

В другом проспективном исследовании CIRCS с участием 12 840 человек [21] наблюдались положительные ассоциации пальмитолеиновой МНЖК в сыворотке крови с более высоким риском развития ИБС как у мужчин, так и у женщин. В популяционном исследовании, состоящем из 1 828 случаев с ИМ и 1 828 контрольных больных [42], установили, что С 16:1 в жировой ткани имеет обратную связь с острым ИМ. Вероятней всего, противоположные выводы вызваны разными выборками пациентов и (или) используемым биоматериалом. При этом значительная часть исследователей склоняется к тому, что пальмитолеиновая МНЖК может оказывать противовоспалительное действие [43] и даже снижать вредное воздействие НЖК. В частности, С 16:1 способствует дифференцировке первичных макрофагов в противовоспалительный фенотип M2, защищая от провоспалительных эффектов пальмитиновой ЖК [44]. Кроме того, С 16:1 может снижать уровни провоспалительных цитокинов, продуцируемых липополисахарид-стимулированными макрофагами (интерлейкин-6/-8, фактор некроза опухоли α) [45].

Олеиновая кислота составляет примерно 80% МНЖК фосфолипидов плазмы. В рамках исследования PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea, Испания) [46] хотели продемонстрировать, что по-

требление средиземноморской диеты с обогащением оливковым маслом (как ключевым компонентом и источником растительной олеиновой МНЖК) обратно связано с ССЗ. Однако доказано, что употребление олеиновой ЖК с пищей не влияет на ее уровень в плазме, так как концентрацию олеиновой МНЖК в крови регулируют другие факторы, в том числе синтез *de novo* из стеариновой НЖК [47].

Результаты исследования MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, США) [47] показывают, что повышенные уровни олеиновой МНЖК в фосфолипидах плазмы могут являться фактором риска развития ССЗ и смертности от всех причин. В исследовании Aldo-DHF (Aldosterone in Diastolic Heart Failure, Германия) [48] наблюдаются положительные корреляции между уровнем олеиновой МНЖК и установленными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как атерогенная дислипидемия, дисгликемия и ожирение. В рамках популяционного исследования FINRISK (Финляндия) [49] определили, что высокие уровни МНЖК в крови, включая олеиновую ЖК, связаны с более высоким риском ССЗ. Аналогичные результаты были получены и в отношении артериальной гипертензии [50], и в отношении процесса воспаления [51]. Несмотря на актуальность изучения роли/влияния МНЖК в развитии ССЗ и их факторов риска, необходимы дополнительные исследования, включающие влияние недиетических факторов, таких как генетика или более молодые популяции.

ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В последнее время особое внимание уделяется роли и значимости питательным веществам, особенно длинноцепочечным омега-3 и омега-6 ПНЖК. Было показано, что омега-3 ПНЖК могут быть полезны при различных заболеваниях и состояниях, таких как атеросклероз [52], ожирение [53], воспаление [54]. Впрочем, наиболее исследованными считаются кардиопротективные свойства омега-3 ПНЖК. Биологические эффекты омега-6 ПНЖК до сих пор мало изучены и являются предметом активных споров [55]. Хотя в большинстве исследований сообщается, что некоторые омега-6 ПНЖК связаны с более низким риском ССЗ [56], обладают мощными сосудорасширяющим, антиагрегаторным и антиаритмическим действием [57].

Альфа-линоленовая ЖК (С 18:3, омега-3) является наиболее распространенной ПНЖК омега-3 класса, которую можно получить только с пищей (в основном из растительных источников: льняное масло, греческие орехи, соя и др.) [58]. В одном из крупных метаанализов Cochrane Database [59], включавшее

86 рандомизированных контролируемых исследований длительностью не менее 12 мес, оценивали влияние повышенного потребления омега-3 ЖК на общую смертность, ССЗ, ожирение и липидный профиль. Результаты показали, что увеличение альфа-липоленовой ПНЖК немного снижает риск развития сердечно-сосудистых событий. Последующий метаанализ [60], содержащий результаты 47 исследований, подтверждает, что увеличение потребления альфа-липоленовой ПНЖК на 1 г/сут связано со снижением уровня триглицеридов, общего холестерина и ХС-ЛПНП, тем самым предотвращая развитие ССЗ.

В метаанализе 27 обсервационных исследований [61] обобщили данные о связи альфа-липоленовой ПНЖК и риска развития ССЗ. Наблюдения показывают, что общее воздействие С 18:3 омега-3 ПНЖК ассоциировано с умеренно более низким риском ССЗ. В рамках исследования PREDIMED [62] было обнаружено, что у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, но без предшествующих ССЗ, употребление альфа-липоленовой ПНЖК обратно пропорционально смертности от всех причин. Исследование Alpha-Omega [63] выявило тенденцию к снижению риска ССЗ при употреблении альфа-липоленовой ПНЖК у пациентов, получающих современное кардиологическое лечение.

При изучении взаимосвязи между содержанием в плазме крови альфа-липоленовой ПНЖК и вероятностью рисков при остром коронарном синдроме Т.А. Zelniker и соавт. [64] выявили значимые обратные связи С 18:3 омега-3 с более низким риском внезапной сердечной смерти независимо от традиционных факторов риска и уровня липидов. А в исследовании на мышах было показано, что рацион, богатый С 18:3 омега-3, может защищать от эндотелиальной дисфункции и предотвращать возникновение атеросклероза, подавляя воспалительную реакцию и образование пенистых клеток [65].

Эйказапентаеновая ЖК (С 20:5, омега-3) считается незаменимой омега-3 ПНЖК. Преимущественно содержится в рыбе и других морепродуктах, но небольшими количествами может биосинтезироваться из основного предшественника – альфа-липоленовой ПНЖК [66]. Имеются убедительные доказательства того, что эйказапентаеновая ПНЖК оказывает благотворное влияние на функцию эндотелия, а также увеличение синтеза эйказаноидов (которые расширяют кровеносные сосуды и уменьшают тромбообразование и воспаление) [67]. Кроме того, ее возможные терапевтические эффекты на атеросклеротическую бляшку включают противовоспалительную и антиоксидантную активность, уменьшение скопления макрофагов и пенистых клеток в липидных пятнах,

снижение адгезии моноцитов, увеличение толщины фиброзной крышки бляшки [67–70].

В исследовании JELIS (Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study, Япония) [71] показано, что введение эйказапентаеновой ПНЖК в дозе 1,8 г/сут приводит к снижению ССЗ на 19% у пациентов, получавших статины, и снижению концентрации ХС-ЛПНП в крови на 25% после лечения. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial, США) [72] свидетельствуют о том, что у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов, получавших икосапент этил 4 г/сут, риск крупных ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть, был значительно ниже.

В рамках исследования OCEAN (Omacor Carotid Endarterectomy Intervention, Великобритания) [73] отмечается, что более высокое содержание эйказапентаеновой ПНЖК в атеросклеротических бляшках связано с уменьшением количества пенистых и Т-клеток, меньшим воспалением и повышенной стабильностью. Соответственно, использование С20:5 омега-3 у лиц с высоким риском развития ССЗ в качестве дополнительной медикаментозной терапии помогает этот риск снизить [74].

Докозагексаеновая кислота (С 22:6, омега-3) – ПНЖК омега-3 класса с очень длинной цепью, которая в высоких концентрациях содержится в рыбе, рыбьем жире и некоторых водорослях [75]. Клинические исследования по использованию пищевых добавок с высоким содержанием докозагексаеновой ПНЖК показали устойчивые противовоспалительные, антиоксидантные, антиатерогенные и антиплиферативные эффекты [76, 77]. В двойном слепом многогрупповом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [78] показано, что С 22:6 омега-3 более эффективно, чем С 20:5 омега-3, снижает уровень триглицеридов в крови отчасти за счет дифференциальной регуляции печеночных ферментов, связанных с липогенезом. Вместе с тем прием докозагексаеновой ПНЖК в дозе ~3 г/сут в течение 10 нед может быть более эффективным в снижении маркеров воспаления, таких как интерлейкин-18, фактор некроза опухоли α и С-реактивный белок [79]. Также имеются доказательства того, что потребление докозагексаеновой ПНЖК увеличивает не только уровень С 22:6 омега-3 в крови и тканях, но и С 20:5 омега-3 эйказапентаеновой ПНЖК [80]. Более того, увеличение индекса омега-3 ЖК значительно выше после приема докозагексаеновой ПНЖК (2,7 г/сут) [81]. Наконец, ряд авторов установили, что докозагексаеновая ПНЖК вызывает более сильное

снижение АД, частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления по сравнению с эйкозапентаеновой ПНЖК [82–84]. Таким образом, относительно высокие уровни свободных омега-3 ПНЖК не всегда могут быть связаны с защитой остро поврежденного сердца, тем не менее оказывают благотворное влияние на организм в целом.

Линолевая ЖК (С 18:2, омега-6) является основным пищевым источником для других омега-6 ПНЖК, таких как гамма-линоленовая, дигомо-гамма-линоленовая и арахидоновая ЖК. В основном линолевую ЖК получают из растительных масел [85]. Появляется все больше данных, что высокие уровни линолевой ЖК в значительной степени связаны со снижением риска развития и смертности от ССЗ [86, 87]. Судя по результатам метаанализа Cochrane Database [88], включавшего 19 рандомизированных контролируемых исследований, более высокое потребление линолевой ПНЖК вместо НЖК или углеводов снижает риск развития ИМ и уровень общего холестерина в сыворотке на 6%. По данным метаанализа 30 проспективных исследований из 13 стран [56] более высокие уровни линолевой ПНЖК *in vivo* были связаны с более низким риском ССЗ, в частности смертности от инсульта.

В метаанализе обсервационных исследований [86] высокий уровень сывороточной/диетической омега-6 С 18:2 обратно пропорционален риску артериальной гипертензии. Помимо этого, результаты Международного популяционного исследования по изучению макро-/микроэлементов и АД (INTERMAP) [89] показывают, что потребление линолевой ПНЖК с пищей может способствовать профилактике и контролю неблагоприятных уровней АД в общей популяции. В исследовании, направленном на изучении рисков ССЗ в сообществах (CIRCS) [21], было обнаружено, что уровни омега-6 линолевой ПНЖК в сыворотке обратно связаны с риском развития ИБС.

В работе с использованием менделевской рандомизации [90] было показано, что более высокий сывороточный уровень омега-6 С 18:2 обратно связан с более низкими уровнями липидов, в том числе с ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и общим холестерином. В целом можно отметить, что обогащение рациона умеренным количеством масла, богатого линолевой ЖК, может снижать риск кардиометаболических заболеваний [91].

Дигомо-гамма-линоленовая кислота (С 20:3, омега-6) считается одной из ключевых омега-6 ПНЖК, которая обладает антиатерогенными эффектами: ингибирует образование пенистых клеток, ослабляет пролиферацию эндотелиальных клеток, улучшает митохондриальную функцию и др. [92]. С помощью

ферментативной активности гамма-линоленовая кислота (С 18:3, омега-6) очень быстро преобразуется в дигомо-гамма-линоленовую ПНЖК. Последняя, в свою очередь, может метаболизироваться в противовоспалительный эйкозаноид – простагландин Е1 через циклооксигеназный путь [93]. В организме обнаруживается в липидах (в первую очередь фосфолипидах) и большинстве клеток, а уровни С 20:3 омега-6 постоянно повышаются после употребления добавок С 18:3 омега-6 [94]. В исследованиях на мышах было показано, что добавление дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК снижает содержание липидов в аорте вместе с уровнем макрофагов и гладкомышечных клеток, а также экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 [93].

Немногочисленные исследования показали связь низкого уровня дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК и тяжестью ИБС [95]. В рамках исследования ОМЕМI [96] низкие уровни дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК в сыворотке были связаны с повышенным риском общей смерти у пожилых пациентов, недавно перенесших ИМ. Схожие результаты были получены S. Ouchi и соавт. [97], где авторы пришли к выводу, что низкие уровни дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК в сыворотке могут быть полезным предиктором острых ССЗ (острый коронарный синдром, ИМ). А в работе T. Nagai и соавт. [98] более низкий уровень омега-6 ПНЖК, в частности С 20:3, был связан с более высокой частотой нежелательных явлений (смерть от всех причин и ухудшение сердечной недостаточности) после острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

Наконец, арахидоновая кислота (С 20:4, омега-6), также известная как эйкозатетраеновая ПНЖК омега-6 класса. В организме человека может поступать в составе пищи (мясо, яйца, лосось, растительные масла, греческие орехи) или образовываться путем эндогенного синтеза за счет высвобождения из фосфолипидов в клеточной мембране цитозольной фосфолипазой А2 (ФЛА2) [99]. Обычно этифицируется в виде триглицеридов или глицерофосфолипидов для поддержания структуры и функции клеточной мембраны. Хорошо известно, что арахидоновая ПНЖК может конкурировать с омега-3 эйкозапентаеновой ПНЖК за циклооксигеназу и липоксигеназу *in vivo* [100]. Арахидоновая ПНЖК и ее метаболиты играют важную роль в работе сердечно-сосудистой системы. Они действуют как вазодилататоры или вазоконстрикторы и модулируют вазодилатацию при патологических и физиологических состояниях [101].

Тем не менее результаты исследований, касающиеся ассоциаций циркулирующих или тканевых уровней арахидоновой ПНЖК с ССЗ, довольно неоднозначны. Метаанализ 30 проспективных исследований

[56] не подтверждает неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты арахидоновой ПНЖК. Более того, авторы предполагают, что более высокий уровень С 20:4 в плазме может быть связан с более низким риском развития ССЗ. По данным двух популяционных когортных исследований, проведенных в Нидерландах [102], связи между уровнем арахидоновой ПНЖК и риском развития ИБС не обнаружено. На анализе данных, полученных из ретроспективного реестра пациентов с острым гипертоническим инсультом [103], более низкие уровни арахидоновой ПНЖК в сыворотке были независимо связаны с плохим функциональным исходом при остром внутримозговом кровоизлиянии. По результатам исследования с использованием генетических вариантов [104] обнаружены положительные ассоциации арахидоновой ПНЖК с атеросклеротическими ССЗ и венозной тромбоэмболией. А при изучении содержания арахидоновой ПНЖК в жировой ткани была установлена положительная связь с риском возникновения ИМ в Датском проспективном когортном исследовании (DCH) [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение влияния жирных кислот на развитие ССЗ является перспективной развивающейся областью исследований. Данные об ассоциациях разных насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот с липидно-липопротеиновыми показателями и воспалительными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний могут представлять интерес для получения новых данных, уточняющих и дополняющих механизмы влияния ЖК на сердечно-сосудистую систему.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Исследование ЭС-СЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Латфуллин И.А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2017:426.
- Бадейникова К.К., Мамедов М.Н. Ранние маркеры атеросклероза: предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):103–108. DOI: 10.17116/profmed202326011103.
- Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601164.
- The top-10 causes of death in the world (fact sheet). World Health Organization., 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Kotlyarov S., Kotlyarova A. Involvement of Fatty Acids and Their Metabolites in the Development of Inflammation in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1308. DOI: 10.3390/ijms23031308.
- Chen X., Liu L., Palacios G., Gao J., Zhang N., Li G. et al. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. *J. Sep. Sci.* 2010;33(17-18):2776–2783. DOI: 10.1002/jssc.201000395.
- Kotlyarov S., Kotlyarova A. Clinical significance of polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases. *Front. Nutr.* 2022;9:998291. DOI: 10.3389/fnut.2022.998291.
- Ghosh A., Gao L., Thakur A., Siu P.M., Lai C.W.K. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J. Biomed. Sci.* 2017;24(1):50. DOI: 10.1186/s12929-017-0357-5.
- Зотов В.А., Бессонов В.В., Рисник Д.В. Методические аспекты исследования жирных кислот в биологических образцах. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2022;58(1):90–104. DOI: 10.31857/S0555109922010111.
- Гизингер О. А. Роль короко- и среднеподцепочных жирных кислот в реакциях гомеостатического регулирования. *Терапевт.* 2021;9:45–51. DOI: 10.33920/MED-12-2109-05.
- Sacks F.M., Lichtenstein A.H., Wu J.H.Y., Appel L.J., Creager M.A., Kris-Etherton P.M. et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1–e23. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000510.
- Annevelink C.E., Sapp P.A., Petersen K.S., Shearer G.C., Kris-Etherton P.M. Diet-derived and diet-related endogenously produced palmitic acid: Effects on metabolic regulation and cardiovascular disease risk. *J. Clin. Lipidol.* 2023;17(5):577–586. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.07.005.
- Carta G., Murru E., Banni S., Manca C. Palmitic acid: physiological role, metabolism and nutritional implications. *Front. Physiol.* 2017;8:902. DOI: 10.3389/fphys.2017.00902.
- Fatima S., Hu X., Gong R.H., Huang C., Chen M., Wong H.L.X. et al. Palmitic acid is an intracellular signaling molecule involved in disease development. *Cell Mol. Life Sci.* 2019;76(13):2547–2557. DOI: 10.1007/s00018-019-03092-7.
- Innis S.M. Fatty acids and early human development. *Early Hum. Dev.* 2007;83(12):761–766. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004.
- Титов В.Н., Ариповский А.В., Каба С.И., Колесник П.О., Веждел М.И., Ширяева Ю.К. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;7:3–8.
- Domínguez-López I., Arancibia-Riveros C., Casas R., Tresserra-Rimbau A., Razquin C., Martínez-González M.Á. et al. Changes in plasma total saturated fatty acids and palmitic acid are related to pro-inflammatory molecule IL-6 concentrations after nutritional intervention for one year. *Biomed. Pharmacother.* 2022;150:113028. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113028.
- Kleber M.E., Delgado G.E., Dawczynski C., Lorkowski S., März W., von Schacky C. Saturated fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography-The Ludwigshafen

- Risk and Cardiovascular Health study. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(2):455–463.e3. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.01.007.
20. Lee Y., Lai H.T.M., de Oliveira Otto M.C., Lemaitre R.N., McKnight B., King I.B. et al. Serial Biomarkers of De Novo Lipogenesis Fatty Acids and Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(4):e014119. DOI: 10.1161/JAHA.119.014119.
 21. Chei C.L., Yamagishi K., Kitamura A., Kiyama M., Sankai T., Okada T. et al. Serum Fatty Acid and Risk of Coronary Artery Disease - Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ. J.* 2018;82(12):3013–3020. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0240.
 22. Mensink R.P. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: World Health Organization, 2016:72.
 23. Praagman J., de Jonge E.A., Kieft-de Jong J.C., Beulens J.W., Sluijs I., Schoufour J.D. et al. Dietary saturated fatty acids and coronary heart disease risk in a dutch middle-aged and elderly population. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(9):2011–2018. DOI: 10.1161/ATVBA-HA.116.307578.
 24. Zong G., Li Y., Wanders A.J., Alssema M., Zock P.L., Willett W.C. et al. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies. *BMJ.* 2016;355:i5796. DOI: 10.1136/bmj.i5796.
 25. Yuan S., Bäck M., Bruzelius M., Mason A.M., Burgess S., Larsson S. Plasma Phospholipid Fatty Acids, FADS1 and Risk of 15 Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomisation Study. *Nutrients.* 2019;11(12):3001. DOI: 10.3390/nut1123001.
 26. Khaw K.T., Friesen M.D., Riboli E., Luben R., Wareham N. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001255. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001255.
 27. Lai H.T.M., de Oliveira Otto M.C., Lee Y., Wu J.H.Y., Song X., King I.B. et al. Serial Plasma Phospholipid Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway and Total Mortality, Cause-Specific Mortality, and Cardiovascular Diseases in the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(22):e012881. DOI: 10.1161/JAHA.119.012881.
 28. Van Rooijen M.A., Plat J., Blom W.A.M., Zock P.L., Mensink R.P. Dietary stearic acid and palmitic acid do not differently affect ABCA1-mediated cholesterol efflux capacity in healthy men and postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2021;40(3):804–811. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.016.
 29. Praagman J., Beulens J.W., Alssema M., Zock P.L., Wanders A.J., Sluijs I. et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103(2):356–365. DOI: 10.3945/ajcn.115.122671.
 30. Zazula R., Moravec M., Pehal F., Nejtek T., Protuš M., Müller M. Myristic acid serum levels and their significance for diagnosis of systemic inflammatory response, sepsis, and bacteraemia. *J. Pers. Med.* 2021;11(4):306. DOI: 10.3390/jpm11040306.
 31. Rioux V., Catheline D., Legrand P. In rat hepatocytes, myristic acid occurs through lipogenesis, palmitic acid shortening and lauric acid elongation. *Animal.* 2007;1(6):820–826. DOI: 10.1017/S1751731107000122.
 32. Noto D., Fayer F., Cefalù A.B., Altieri I., Palesano O., Spina R. et al. Myristic acid is associated to low plasma HDL cholesterol levels in a Mediterranean population and increases HDL catabolism by enhancing HDL particles trapping to cell surface proteoglycans in a liver hepatoma cell model. *Atherosclerosis.* 2016;246:50–56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.036.
 33. Ebbesson S.O., Voruganti V.S., Higgins P.B., Fabsitz R.R., Ebbesson L.O., Laston S. et al. Fatty acids linked to cardiovascular mortality are associated with risk factors. *Int. J. Circumpolar. Health.* 2015;74:28055. DOI: 10.3402/ijch.v74.28055.
 34. Hooper L., Martin N., Jimoh O.F., Kirk C., Foster E., Abdelhamid A.S. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;8(8):CD011737. DOI: 10.1002/14651858.CD011737.pub3.
 35. Legrand-Poels S., Esser N., L'homme L., Scheen A., Paquot N., Piette J. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem. Pharmacol.* 2014;92(1):131–141. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.013.
 36. Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R. The role of the novel lipokine palmitoleic acid in health and disease. *Adv. Nutr.* 2017;8(1):173S–181S. DOI: 10.3945/an.115.011130.
 37. Rocha D.M., Bressan J., Hermsdorff H.H. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. *Sao Paulo Med. J.* 2017;135(2):157–168. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.008607072016.
 38. Takenouchi Y., Seki Y., Shiba S., Ohtake K., Nobe K., Kasuno K. Effects of dietary palmitoleic acid on vascular function in aorta of diabetic mice. *BMC Endocr. Disord.* 2022;22(1):103. DOI: 10.1186/s12902-022-01018-2.
 39. Cao H., Gerhold K., Mayers J.R., Wiest M.M., Watkins S.M., Hotamisligil G.S. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell.* 2008;134(6):933–944. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.048.
 40. Guo X., Li H., Xu H., Halim V., Zhang W., Wang H. et al. Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice. *PLoS One.* 2012;7(6):e39286. DOI: 10.1371/journal.pone.0039286.
 41. Mozaffarian D., de Oliveira Otto M.C., Lemaitre R.N., Fretts A.M., Hotamisligil G., Tsai M.Y. et al. trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97(4):854–861. DOI: 10.3945/ajcn.112.045468.
 42. Luan D., Wang D., Campos H., Baylin A. Adipose tissue palmitoleic acid is inversely associated with nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018;28(10):973–979. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.05.004.
 43. De Souza C.O., Vannice G.K., Rosa Neto J.C., Calder P.C. Is palmitoleic acid a plausible nonpharmacological strategy to prevent or control chronic metabolic and inflammatory disorders? *Mol. Nutr. Food Res.* 2018;62(1). DOI: 10.1002/mnfr.201700504.
 44. Chan K.L., Pillon N.J., Sivaloganathan D.M., Costford S.R., Liu Z., Théret M. et al. Palmitoleate reverses high fat-induced

- proinflammatory macrophage polarization via AMP-activated protein kinase (AMPK). *J. Biol. Chem.* 2015;290(27):16979–16988. DOI: 10.1074/jbc.M115.646992.
45. Souza C.O., Teixeira A.A., Biondo L.A., Silveira L.S., Calder P.C., Rosa Neto J.C. Palmitoleic acid reduces the inflammation in LPS-stimulated macrophages by inhibition of NF κ B, independently of PPARs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017;44(5):566–575. DOI: 10.1111/1440-1681.
46. Guasch-Ferré M., Hu F.B., Martínez-González M.A., Fitó M., Bulló M., Estruch R. et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.* 2014;12:78. DOI: 10.1186/1741-7015-12-78.
47. Steffen B.T., Duprez D., Szklo M., Guan W., Tsai M.Y. Circulating oleic acid levels are related to greater risks of cardiovascular events and all-cause mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(6):1404–1412. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.08.004.
48. Bock M., von Schacky C., Scherr J., Lorenz E., Lechner B., Krannich A. et al. De novo lipogenesis-related monounsaturated fatty acids in the blood are associated with cardiovascular risk factors in HFpEF patients. *J. Clin. Med.* 2023;12(15):4938. DOI: 10.3390/jcm12154938.
49. Würtz P., Havulinna A.S., Soininen P., Tynkkynen T., Prieto-Merino D., Tillin T. et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation.* 2015;131(9):774–785. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116.
50. Lin Y.T., Salihovic S., Fall T., Hammar U., Ingelsson E., Ärnölov J. et al. Global plasma metabolomics to identify potential biomarkers of blood pressure progression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(8):e227–e237. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314356.
51. Mika A., Sikorska-Wisniewska M., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Dębska-Ślizień A., Śledziński T. et al. Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018;128(12):755–763. DOI: 10.20452/pamw.4376.
52. Lands B. A critique of paradoxes in current advice on dietary lipids. *Prog. Lipid. Res.* 2008;47(2):77–106. DOI: 10.1016/j.plipres.2007.12.001.
53. Alvheim A.R., Malde M.K., Osei-Hyiaman D., Lin Y.H., Pawlosky R.J., Madsen L. et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(10):1984–1994. DOI: 10.1038/oby.2012.38.
54. Maroon J.C., Bost J.W. Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg. Neurol.* 2006;65(4):326–331. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.10.023.
55. Garg P.K., Guan W., Nomura S., Weir N., Karger A.B., Duprez D. et al. Plasma ω -3 and ω -6 PUFA Concentrations and Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Nutr.* 2021;151(6):1479–1486. DOI: 10.1093/jn/nxab016.
56. Marklund M., Wu J.H.Y., Imamura F., Del Gobbo L.C., Fretts A., de Goede J. et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation.* 2019;139(21):2422–2436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908.
57. Das U.N. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008;7:37. DOI: 10.1186/1476-511X-7-37.
58. Edel A.L., Patenaude A.F., Richard M.N., Dibrov E., Austria J.A., Aukema H.M. et al. The effect of flaxseed dose on circulating concentrations of alpha-linolenic acid and secoisolariciresinol diglucoiside derived enterolignans in young, healthy adults. *Eur. J. Nutr.* 2016;55(2):651–663. DOI: 10.1007/s00394-015-0885-2.
59. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;11(11):CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub4.
60. Yue H., Qiu B., Jia M., Liu W., Guo X.F., Li N. et al. Effects of α -linolenic acid intake on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61(17):2894–2910. DOI: 10.1080/10408398.2020.1790496.
61. Pan A., Chen M., Chowdhury R., Wu J.H., Sun Q., Campos H. et al. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96(6):1262–1273. DOI: 10.3945/ajcn.112.044040.
62. Sala-Vila A., Guasch-Ferré M., Hu F.B., Sánchez-Tainta A., Bulló M., Serra-Mir M. et al. Dietary α -Linolenic Acid, Marine ω -3 Fatty Acids, and Mortality in a Population With High Fish Consumption: Findings From the PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(1):e002543. DOI: 10.1161/JAHA.115.002543.
63. Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M.; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(21):2015–2026. DOI: 10.1056/NEJMoa1003603.
64. Zelniker T.A., Morrow D.A., Scirica B.M., Furtado J.D., Guo J., Mozaffarian D. et al. Plasma omega-3 fatty acids and the risk of cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome in MERLIN-TIMI 36. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(8):e017401. DOI: 10.1161/JAHA.120.017401.
65. Winnik S., Lohmann C., Richter E.K., Schäfer N., Song W.L., Leiber F. et al. Dietary α -linolenic acid diminishes experimental atherogenesis and restricts T cell-driven inflammation. *Eur. Heart J.* 2011;32(20):2573–2584. DOI: 10.1093/euroheartj/ehq501.
66. Abedi E., Sahari M.A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci. Nutr.* 2014;2(5):443–463. DOI: 10.1002/fsn.3.121.
67. Borow K.M., Nelson J.R., Mason R.P. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):357–366. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035.
68. Budoff M. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*

- 2016;118(1):138–145. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.004.
69. Gdula-Argasińska J., Czepiel J., Woźniakiewicz A., Wojtoń K., Grzywacz A., Woźniakiewicz M. et al. n-3 Fatty acids as solvents of inflammation in the A549 cells. *Pharmacol. Rep.* 2015;67(3):610–615. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.01.001.
70. Nelson J.R., Wani O., May H.T., Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul. Pharmacol.* 2017;91:1–9. DOI: 10.1016/j.vph.2017.02.004.
71. Itakura H., Yokoyama M., Matsuzaki M., Saito Y., Origasa H., Ishikawa Y. et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011;18(2):99–107. DOI: 10.5551/jat.5876.
72. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
73. Cawood A.L., Ding R., Napper F.L., Young R.H., Williams J.A., Ward M.J. et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):252–259. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.022.
74. Singh S., Arora R.R., Singh M., Khosla S. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid as options for vascular risk prevention: a fish story. *Am. J. Ther.* 2016;23(3):e905–910. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000165.
75. Honda K.L., Lamont-Fava S., Matthan N.R., Wu D., Lichtenstein A.H. Docosahexaenoic acid differentially affects TNF α and IL-6 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 murine macrophages. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2015;97:27–34. DOI: 10.1016/j.plefa.2015.03.002.
76. Peris-Martínez C., Piá-Ludeña J.V., Rog-Revert M.J., Fernández-López E., Domingo J.C. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Oral Supplementation with a Highly-Concentrated Docosahexaenoic Acid (DHA) Triglyceride in Patients with Keratoconus: A Randomized Controlled Preliminary Study. *Nutrients.* 2023;15(5):1300. DOI: 10.3390/nu15051300.
77. So J., Wu D., Lichtenstein A.H., Tai A.K., Matthan N.R., Maddipati K.R. et al. EPA and DHA differentially modulate monocyte inflammatory response in subjects with chronic inflammation in part via plasma specialized pro-resolving lipid mediators: A randomized, double-blind, crossover study. *Atherosclerosis.* 2021;316:90–98. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.018.
78. Klingel S.L., Metherel A.H., Irfan M., Rajna A., Chabowski A., Bazinet R.P. et al. EPA and DHA have divergent effects on serum triglycerides and lipogenesis, but similar effects on lipoprotein lipase activity: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110(6):1502–1509. DOI: 10.1093/ajcn/nqz234.
79. Allaire J., Couture P., Leclerc M., Charest A., Marin J., Lépine M.C. et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104(2):280–287. DOI: 10.3945/ajcn.116.131896.
80. Metherel A.H., Irfan M., Klingel S.L., Mutch D.M., Bazinet R.P. Compound-specific isotope analysis reveals no retroconversion of DHA to EPA but substantial conversion of EPA to DHA following supplementation: a randomized control trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110(4):823–831. DOI: 10.1093/ajcn/nqz097.
81. Allaire J., Harris W.S., Vors C., Charest A., Marin J., Jackson K.H. et al. Supplementation with high-dose docosahexaenoic acid increases the Omega-3 Index more than high-dose eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2017;120:8–14. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.03.008.
82. Lee J.B., Notay K., Klingel S.L., Chabowski A., Mutch D.M., Millar P.J. Docosahexaenoic acid reduces resting blood pressure but increases muscle sympathetic outflow compared with eicosapentaenoic acid in healthy men and women. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019;316(4):H873–H881. DOI: 10.1152/ajpheart.00677.2018.
83. Rontoyanni V.G., Hall W.L., Pombo-Rodrigues S., Appleton A., Chung R., Sanders T.A. A comparison of the changes in cardiac output and systemic vascular resistance during exercise following high-fat meals containing DHA or EPA. *Br. J. Nutr.* 2012;108(3):492–499. DOI: 10.1017/S0007114511005721.
84. Rousseau-Ralliard D., Moreau D., Guillard J.C., Raederstorff D., Grynpberg A. Docosahexaenoic acid, but not eicosapentaenoic acid, lowers ambulatory blood pressure and shortens interval QT in spontaneously hypertensive rats in vivo. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2009;80(5–6):269–277. DOI: 10.1016/j.plefa.2009.03.003.
85. Choque B., Catheline D., Rioux V., Legrand P. Linoleic acid: between doubts and certainties. *Biochimie.* 2014;96:14–21. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.012.
86. Hajihashemi P., Feizi A., Heidari Z., Haghishatdoost F. Association of omega-6 polyunsaturated fatty acids with blood pressure: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023;63(14):2247–2259. DOI: 10.1080/10408398.2021.1973364.
87. Harris W.S., Mozaffarian D., Rimm E., Kris-Etherton P., Rudel L.L., Appel L.J. et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2009;119(6):902–907. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191627.
88. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S., Rees K., Brainard J.S., Brown T.J. et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;7(7):CD011094. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub3.
89. Miura K., Stampler J., Nakagawa H., Elliott P., Ueshima H., Chan Q. et al. Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure. The International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Study [corrected]. *Hypertension.* 2008;52(2):408–414. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112383.
90. Zhao J.V., Schooling C.M. Effect of linoleic acid on ischemic heart disease and its risk factors: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2019;17(1):61. DOI: 10.1186/s12916-019-1293-x.
91. Cole R.M., Angelotti A., Sparagna G.C., Ni A., Belury M.A. Linoleic Acid-Rich Oil Alters Circulating Cardiolipin Species

- and Fatty Acid Composition in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Mol. Nutr. Food Res.* 2022;66(15):e2101132. DOI: 10.1002/mnfr.202101132.
92. Gallagher H., Williams J.O., Ferekidis N., Ismail A., Chan Y.H., Michael D.R. et al. Dihomo- γ -linolenic acid inhibits several key cellular processes associated with atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019;1865(9):2538–2550. DOI: 10.1016/j.bbadi.2019.06.011.
93. Takai S., Jin D., Kawashima H., Kimura M., Shiraishi-Tateishi A., Tanaka T. et al. Anti-atherosclerotic effects of dihomo- γ -linolenic acid in ApoE-deficient mice. *J. Atheroscler. Thromb.* 2009;16(4):480–489. DOI: 10.5551/jat.no430.
94. Sergeant S., Rahbar E., Chilton F.H. Gamma-linolenic acid, Dihommo-gamma linolenic, Eicosanooids and Inflammatory Processes. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;785:77–86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.
95. Hadj Ahmed S., Kaoubaa N., Kharroubi W., Zarrouk A., Najjar M.F., Batbout F. et al. Association of plasma fatty acid alteration with the severity of coronary artery disease lesions in Tunisian patients. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):154. DOI: 10.1186/s12944-017-0538-y.
96. Nilsen D.W.T., Myhre P.L., Kalstad A., Schmidt E.B., Arnesen H., Seljeflot I. Serum levels of dihomo-gamma (γ)-linolenic acid (DGLA) are inversely associated with linoleic acid and total death in elderly patients with a recent myocardial infarction. *Nutrients.* 2021;13(10):3475. DOI: 10.3390/nu13103475.
97. Ouchi S., Miyazaki T., Shimada K., Sugita Y., Shimizu M., Murata A. et al. Decreased circulating dihomo-gamma-linolenic acid levels are associated with total mortality in patients with acute cardiovascular disease and acute decompensated heart failure. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):150. DOI: 10.1186/s12944-017-0542-2.
98. Nagai T., Honda Y., Sugano Y., Nishimura K., Nakai M., Honda S. et al. Circulating omega-6, but not omega-3 polyunsaturated fatty acids, are associated with clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165841. DOI: 10.1371/journal.pone.0165841.
99. Sonnweber T., Pizzini A., Nairz M., Weiss G., Tancevski I. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3285. DOI: 10.3390/ijms19113285.
100. Zhang Y., Liu Y., Sun J., Zhang W., Guo Z., Ma Q. Arachidonic acid metabolism in health and disease. *Med. Comm.* (2020). 2023;4(5):e363. DOI: 10.1002/mco.2.363.
101. Yang L., Mäki-Petäjä K., Cherian J., McEniry C., Wilkinson I.B. The role of epoxyeicosatrienoic acids in the cardiovascular system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;80(1):28–44. DOI: 10.1111/bcp.12603.
102. De Goede J., Verschuren W.M., Boer J.M., Verberne L.D., Kromhout D., Geleijnse J.M. N-6 and N-3 fatty acid cholesteryl esters in relation to fatal CHD in a Dutch adult population: a nested case-control study and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e59408. DOI: 10.1371/journal.pone.0059408.
103. Takahashi J., Sakai K., Sato T., Takatsu H., Komatsu T., Mitsuhashi H. et al. Serum arachidonic acid levels is a predictor of poor functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. *Clin. Biochem.* 2021;98:42–47. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.09.012.
104. Zhang T., Zhao J.V., Schooling C.M. The associations of plasma phospholipid arachidonic acid with cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *EBio Medicine.* 2021;63:103189. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103189.
105. Nielsen M.S., Schmidt E.B., Stegger J., Gorst-Rasmussen A., Tjonneland A., Overvad K. Adipose tissue arachidonic acid content is associated with the risk of myocardial infarction: a Danish case-cohort study. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):386–390. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.035.

Информация об авторах

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Стахнева Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>;

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) Шрамко Виктория Сергеевна, Nosova@211.ru

Поступила в редакцию 19.08.2024;
одобрена после рецензирования 17.09.2024;
принята к публикации 26.09.2024

УДК 616.127-005.8:616-002:615.22]-092
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-190-196>

К 135-летию со дня основания кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета

**Завьялова М.В.^{1,2}, Крахмаль Н.В.^{1,2}, Вторушин С.В.^{1,2}, Падеров Ю.М.¹,
Перельмутер В.М.²**

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009 г. Томск, пер. Кооперативный переулок, 5

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена истории кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета, со дня основания и открытия которой в рамках образованного в 1878 г. Императорского Томского университета 6 мая 2025 г. исполняется 135 лет. Представлены и описаны важнейшие исторические события и достижения в научно-педагогической деятельности и практической лечебно-диагностической работе.

Кафедра патологической анатомии всегда занимала ведущие и прочные позиции в ряду сильнейших и авторитетных кафедр университета. Традиционно с момента основания кафедры и по настоящие дни преподаватели занимаются практической клинической деятельностью, совмещают педагогический процесс с полноценной работой врача-патологоанатома, проводят аутопсии и прижизненную диагностику, исследуя биопсийный и операционный материал.

Ключевые слова: кафедра патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета, история основания и развития

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В., Падеров Ю.М., Перельмутер В.М. К 135-летию со дня основания кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):190–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-190-196>.

To the 135th Anniversary of the Founding of the Pathology Department of the Siberian State Medical University

Zavyalova M.V.^{1,2}, Krakhmal N.V.^{1,2}, Vtorushin S.V.^{1,2}, Paderov Yu.M.¹, Perelmutter V.M.²

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

✉ Крахмаль Надежда Валерьевна, krakhmal@mail.ru

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The article is devoted to the history of the Pathology Department of the Siberian State Medical University, which will celebrate its 135th anniversary on May 6, 2025, since its foundation and opening within the framework of the Siberian Imperial University established in 1878. The article presents and describes the most important historical events and achievements in scientific and pedagogical activities, as well as in practical medical and diagnostic work.

The Pathology Department has always occupied a leading and strong position among the strongest and most authoritative Departments of the University. Traditionally, from the moment the department was founded and to this day, teachers have been engaged in practical clinical activities, combine the teaching process with the full-time work of a pathologist, conduct autopsies and intravital diagnostics, examining biopsy and surgical material.

Keywords: Pathology Department of the Siberian State Medical University, history of foundation and development

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Zavyalova M.V., Krakhmal N.V., Vtorushin S.V., Paderov Yu.M., Perelmuter V.M. To the 135th anniversary of the founding of the Pathology Department of the Siberian State Medical University. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):190–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-190-196>.

Шестого мая 2025 г. кафедре патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета исполняется 135 лет со дня ее основания и открытия в рамках образованного в 1878 г. Императорского Томского университета. История кафедры насчитывает уже более одного века, и на протяжении всего этого времени она развивалась и прочно укрепляла свои позиции в ряду сильнейших и авторитетных кафедр в университете. Это, бесспорно, заслуга тех людей, которые посвятили ей свою жизнь.

Известно, что днем основания кафедры считается 6 мая 1890 г., именно в этом году состоялось назначение Константина Николаевича Виноградова ординарным профессором по кафедре патологической анатомии. Константин Николаевич в 1870 г. с отличием окончил Медико-хирургическую академию в Санкт-Петербурге, за период обучения в которой проявил интерес к гистологии и под руководством К.Ф. Славянского написал две работы: «К учению о миксомах плодных оболочек» и «О водной оболочке человека в гистологическом отношении». Уже в 1873 г. К.Н. Виноградов защитил докторскую диссертацию «Материалы для патологической анатомии сапа и сибирской язвы». Несмотря на непродолжительный срок заведования кафедрой (до 1892 г.), К.Н. Виноградовым была проделана колоссальная работа по разработке и развитию педагогического процесса в рамках дисциплины практически с самого нуля, а также по организации института патологии.

В течение первого учебного года чтение лекций и практические занятия по предмету полностью осуществлял Константин Николаевич. Благодаря его работе, в 1891 г. на кафедре насчитывалось 36 микроскопов Цейса, Лейтца и Рейхерта. Для продуктивной работы со студентами требовался демонстративный патологоанатомический материал, но в университете на тот момент не существовало ни музея патологической анатомии, ни коллекции микроскопических препаратов. Известно, что профессор К.Н. Виноградов из Санкт-Петербурга в Томск привез с собой 1 500 гистологических микропрепаратов, с помощью которых обучающимся можно было продемонстрировать различные патологические процессы, а также более 200 макроскопических препаратов, предназначенных для музея и практических занятий.

На сегодняшний день количество препаратов музея кафедры патологической анатомии исчисляется тысячами единиц, но именно Константин Николаевич основал его и в течение всей своей работы продолжал пополнять и расширять коллекцию. К.Н. Виноградов не оставил и практическую деятельность, он проводил вскрытия тел больных с разной патологией. Это позволило ему однажды обнаружить в печени умерших особый вид нового паразита, который был назван сибирской двуусткой (современное название гельминта – *Opisthorchis felineus*). Это открытие стало самым значимым в карьере Константина Николаевича, и ему посвящено пять научных работ

за период его работы в Томске. В 1892 г. профессор Виноградов покидает университет в связи с переводом на должность ординарного профессора Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге [1, 2].

Вторым заведующим кафедрой становится профессор Иван Иванович Судакевич, он возглавляет ее в течение 4 лет (1892–1896 гг.), вплоть до своей смерти вследствие осложнений туберкулеза. Иван Иванович – представитель киевской школы, ученик известного русского патологоанатома и инфекциониста Г.Н. Минха, в связи с этим его научный интерес касался инфекционной патологии. В 1888 г. И.И. Судакевич защитил докторскую диссертацию на тему «К патологии проказы», в томский период изучал трихиноз («Изменения мышечных волокон при трихинозе: мышечный фагоцитоз», 1895 г.), основные его работы посвящены также механизму фагоцитоза в злокачественных опухолях («О явлениях метахромазии в споровиках, живущих в качестве чужеядных в раковых клеточках», 1892 г. и «Фагоцитарные явления в раковых опухолях», 1895 г.). Большая часть научных трудов Ивана Ивановича опубликована в зарубежных изданиях. За период заведования кафедрой И.И. Судакевич значительно расширил и пополнил коллекцию микро- и макропрепаратов, а его богатые по научному содержанию и изящные по подаче лекции неизменно пользовались популярностью у студентов [1].

В 1897 г. кафедру возглавил ординарный профессор Фёдор Иванович Романов. Фёдор Иванович с отличием окончил медицинский факультет Харьковского университета, в 1889 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Изменение щитовидной железы при внутреннем употреблении йодистого калия и йодистого натрия», в 1891 г. переехал Томск, где работал прозектором и и.д. приват-доцентом кафедры патологической анатомии Томского института. Несмотря на то, что звание ординарного профессора Ф.И. Романов получил только в 1901 г., он был допущен к чтению лекций при жизни профессора И.И. Судакевича.

Научные труды Фёдора Ивановича посвящены паразитологии, преимущественно эхинококкозу, опухоловой патологии и инфекционным болезням. Ф.И. Романов активно участвовал в работе Общества естествоиспытателей и врачей, за время своей работы в Томске опубликовал 15 научных статей, был учителем Виктора Павловича Миролюбова, который впоследствии возглавил кафедру патологической анатомии [1].

Следующий заведующий кафедрой был назначен только в 1908 г., им стал представитель Петербургской школы Михаил Михайлович Покровский, ко-

торый в 1888 г. окончил Петербургскую медико-хирургическую академию, в 1889–1898 гг. работал в Московском университете, а затем в течение 6 лет осуществлял практическую деятельность в должности прозектора в Санкт-Петербургской женской академии. Начало его заведования кафедрой патологической анатомии совпало с переездом кафедры во вновь построенное здание новоанатомического корпуса в Университетской роще.

Михаил Михайлович полностью переоборудовал музей, благодаря ему были приобретены 17 шкафов-витрин, которые полностью сохранены и используются по сегодняшний день. Научные труды М.М. Покровского в большинстве своем касались основ науки патологической анатомии и патолого-анатомической практики, им были изданы «Руководство по вскрытию трупов для начинающих», «К технике патологоанатомического вскрытия» и такие работы, как «Начало патологии: общая патология», «Что представляют собой болезненные явления». Кроме того, вышла серия статей по инфекционной и онкологической тематике. В 1919 г. профессор М.М. Покровский переехал в Нижний Новгород, где заведовал кафедрой общей патологии и патологической анатомии медицинского факультета Нижегородского университета [1].

В 1922 г. кафедру патологической анатомии возглавил Виктор Павлович Миролюбов. Виктор Павлович родился в семье священника в Саратовской губернии в 1910 г., после обучения в Балашовском духовном училище и Астраханской духовной семинарии в 1890 г. он переехал в Томск, где поступил в университет, который окончил с отличием в 1896 г. со степенью лекаря, а в мае 1897 г. он уже был назначен и.д. прозектора на кафедре патологической анатомии, с 1900 г. был призван на действительную военно-медицинскую службу в Китае, во время Русско-японской войны (1904–1905 гг.) находился в рядах действующей армии в должности полевого врача. После возвращения в 1910 г. В.П. Миролюбов защитил докторскую диссертацию на тему «О развитии альвеолярного эхинококка у человека», в 1911 г. получил должность приват-доцента, а в 1922 г. – должность штатного профессора. Его докторская работа принесла ему широкую известность в научном мире, поскольку была уникальной и единственной в отечественной литературе по данной проблеме, активно цитировалась и была переведена на иностранные языки. Ученая степень доктора медицинских наук и звание профессора ему были присуждены в 1935 г.

Важно отметить, что все годы на кафедре В.П. Миролюбов активно читал лекции по курсам

общей и частной патологической анатомии, проводил практические занятия у студентов, уделал особое внимание прозекторской работе и, в частности, диагностике сложного биопсийного и операционного материала, консультировал трудные в плане дифференциального диагноза случаи. Профессор Миролюбов старался тесно сотрудничать с университетами Западной Европы, посещал разные города, в том числе Париж, Цюрих, Фрайбург, Мюнхен, знакомился с особенностями преподавания патологической анатомии и тонкостями работы патолога. Особенно близким стало сотрудничество со школой патологической анатомии в Берлине, которую на тот момент возглавлял Иоганн Орт – ученик Рудольфа Вирхова.

В результате такой деятельности появилась на свет монография В.П. Миролюбова «О паренхиматозном раке печени», которая была опубликована сначала в журнале «Вирховский архив», а вскоре вышла в свет отдельным изданием. Особенность работы заключалась в том, что автором впервые была предложена классификация паренхиматозного рака печени. Виктор Павлович был талантливым, организованным, истинно интересующимся и преданным науке педагогом, активно практикующим врачом, при этом он обладал простотой и необычайной скромностью. В.П. Миролюбов являлся автором более 40 научных работ, посвященных вопросам различной патологии. Одним из его выдающихся учеников был академик И.В. Торопцев [1].

Иннокентий Васильевич Торопцев возглавил кафедру патологической анатомии в 1947 г. после смерти профессора В.П. Миролюбова. Окончив в 1926 г. советскую трудовую школу, И.В. Торопцев поступил на медицинский факультет Томского государственного университета. На первых курсах обучения в университете Торопцев принимал активное участие в работе научного кружка на кафедре общей патологии под руководством А.Д. Тимофеевского, еще в студенческие годы получил несколько авторских свидетельств на изобретение, на 4-м курсе проявил интерес к патологической анатомии и в свободное от учебы время посещал вскрытия, постигая тонкости и узнавая трудности работы патолога-анатома. После окончания университета в 1931 г. он был направлен в аспирантуру на кафедру патологической анатомии, в 1933 г. стал ассистентом кафедры. Кандидатская диссертация И.В. Торопцева на тему «Склеропигментные узелки в селезенке» была успешно защищена в 1937 г., а спустя 10 лет, в 1947 г., Иннокентий Васильевич защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы к проблеме бактерицдов растительного происхождения», в этом же году он был утвержден в звании профессора.

Иннокентий Васильевич – автор 134 научных работ, в их числе пяти монографий. И.В. Торопцев являлся автором 16 изобретений, все из которых защищены авторскими свидетельствами. Он также явился инициатором исследований механизмов действия электромагнитных полей и возможности их использования в медицинской практике. На базе политехнического и медицинского институтов Томска Иннокентий Васильевич организовал единственную междисциплинарную магнитобиологическую лабораторию. Под его научным руководством были успешно выполнены и защищены 30 кандидатских и 22 докторские диссертации. Среди его учеников были такие известные врачи и ученые, как Е.В. Гольдберг, В.П. Десятов, А.И. Рыжов, Д.А. Грацианов и др. [1, 3, 4].

В 1961 г. за выдающиеся заслуги И.В. Торопцев получил научное признание и был избран членом-корреспондентом, а в 1969 г. он становится действительным членом Академии медицинских наук СССР. Особенное место в жизни И.В. Торопцева занимала практическая работа, он обладал безукоризненной техникой проведения аутопсий, в полной мере владел клинико-морфологическим анализом, был грамотным, ответственным и эрудированным врачом-патологоанатомом [5, 6].

По причине болезни И.В. Торопцева с 1983 по 1987 г. обязанности заведующего кафедрой выполняла доцент Галина Викторовна Борисова. На кафедре патологической анатомии Томского медицинского института Г.В. Борисова была принята в 1953 г. на должность ассистента, а в 1959 г. без прохождения аспирантуры ею под руководством заведующего кафедрой патологической анатомии профессора И.В. Торопцева и члена-корреспондента АМН СССР профессора С.П. Карпова была защищена кандидатская диссертация на тему «Патологическая анатомия листериоза у экспериментальных животных».

Результаты исследований были обобщены в монографии, опубликовались в центральном журнале «Архив патологии», ссылки на них имеются в многотомном руководстве по патологической анатомии и в Большой медицинской энциклопедии. Монография Г.В. Борисовой и А.А. Триполитовой «Листериоз. Микробиология, клиника, патологическая анатомия, патогенез, лечение, эпидемиология, лабораторная диагностика» до сих пор является приоритетной и актуальной для исследователей, занимающихся изучением этой патологии. Галиной Викторовной за период работы опубликована 61 научная работа. За организаторский талант и высокий профессионально-педагогический уровень Г.В. Борисова в 2001 г. была удостоена звания «Заслуженный работник высшей школы» [4].

В сентябре 1987 г. заведующим кафедрой был избран Владимир Михайлович Перельмутер. Владимир Михайлович родился в городе Даугавпилс Латвийской ССР, в 1964 г. после окончания школы № 24 г. Томска поступил в Томский медицинский институт, в годы студенчества активно работал в кружке на кафедре микробиологии, где под руководством Ю.Н. Одинцова изучал инкубационный период листерийной инфекции.

После окончания Томского медицинского института В.М. Перельмутер начал работу врачом-микробиологом в Томском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток и одновременно обучался в заочной аспирантуре на кафедре гистологии. С 1972 г. работал санитарным врачом санитарно-эпидемиологической службы города Томска, с 1973 г. - врачом-патологоанатомом Томского областного онкологического диспансера. В 1975 г. Владимир Михайлович был избран ассистентом кафедры патологической анатомии, через 5 лет был назначен руководителем межвузовской магнитно-биологической лаборатории (лаборатория № 25 НИИ ядерной физики при Томском политехническом институте). В 1981 г. в Совете Новосибирского медицинского института Владимиром Михайловичем под руководством кандидата медицинских наук доцента Ю.Н. Одинцова и доктора медицинских наук профессора Н.М. Тихоновой была успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Морфофункциональная оценка состояния лимфоидных органов и печени на ранних этапах экспериментальной вялотекущей листерийной инфекции у мышей», в дальнейшем он изучал биологическое действие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, а также впервые обнаружил феномен функциональной асимметрии костного мозга задних конечностей и паразитических узлов у мышей.

Как следствие, исследование функциональной асимметрии паренхиматозных органов в условиях нормы и патологии стало одним из основных объектов исследований кафедры патологической анатомии, проводимых под его руководством. С 1987 по 2012 г. В.М. Перельмутер работал в должности заведующего кафедрой патологической анатомии. Ученое звание доцента ему было присвоено Госкомитетом СССР по народному образованию в 1990 г., в 1996 г. он с успехом защитил диссертацию на тему «Функциональная асимметрия тимико-адреналовой системы» на соискание ученой степени доктора медицинских наук (научный консультант – академик АМН, доктор медицинских наук профессор Е.Д. Гольдберг), в 1998 г. было присвоено ученое звание профессора. В период с 2002 по 2019 г.

В.М. Перельмутер одновременно заведовал отделением патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии.

В.М. Перельмутер является новатором в педагогической и научно-исследовательской деятельности. Во время своего заведования он разработал и внедрил в учебный процесс кафедры рейтинговую систему оценки знаний по дисциплине «Патологическая анатомия», полный курс лекций по дисциплине «Патологическая анатомия» в цифровом формате, а также комплексный подход к изучению патологических процессов и нозологических форм с учетом аспектов патогенеза и клинических параллелей. Под руководством В.М. Перельмутера была осуществлена цифровизация коллекции макропрепаратов кафедры, подготовлен иллюстративный материал высочайшего качества для обеспечения учебного процесса, организован и открыт компьютерный класс для работы студентов, интернов, ординаторов, аспирантов и врачей с возможностью изучения морфологических изменений на макро- и микроскопическом уровне.

Основным направлением научно-исследовательской деятельности В.М. Перельмутера является изучение механизмов формирования и прогрессирования злокачественных новообразований. Владимир Михайлович развивает новые научные направления в патологической анатомии и онкологии на основе представлений о гетерогенности опухоли, роли опухолевого микроокружения и хронического воспаления в патогенезе злокачественного роста. Им предложен новаторский подход в оценке патоморфологических проявлений опухолевой гетерогенности на примере рака молочной железы, в том числе показано, что отличающиеся по морфологии структуры карцином могут быть ассоциированы с разным прогнозом заболевания.

Совместно со своим учеником доктором медицинских наук В.Н. Манских Владимир Михайлович предложил оригинальную гипотезу, которая объясняет избирательное метастазирование злокачественных новообразований в различные «органы-мишени» и на основе которой сформулирован ряд предсказаний для экспериментальной проверки и определены пути для возможной профилактики метастазирования, кроме того, обозначена гипотеза, объясняющая механизмы лимфогенного метастазирования сарком.

В.М. Перельмутер является высококвалифицированным специалистом в области морфологической диагностики опухолей, в НИИ онкологии на базе отделения патологической анатомии и цитологии он организовал одну из первых в России лабораторий иммуноhistохимических и молекулярных исследований, позволяющих осуществлять более точную ве-

рификацию злокачественных процессов. Внедрение новых методов позволило повысить эффективность диагностики и оптимизировать назначение специфического лечения онкологическим больным, улучшить его результаты. Владимир Михайлович вырастил целую плеяду учеников, под его руководством выполнены и защищены 8 докторских и 14 кандидатских диссертаций. Среди его учеников д-р мед. наук, профессор М.В. Завьялова, д-р мед. наук, профессор С.В. Вторушин, д-р мед. наук, доцент И.Л. Пурлик, д-р мед. наук В.Н. Манских, д-р мед. наук Л.А. Таширева и д-р мед. наук Н.В. Васильев.

С 2012 г. и по настоящее время кафедру патологической анатомии возглавляет профессор Марина Викторовна Завьялова, которая в 2004 г. под руководством профессоров В.М. Перельмутера и Е.М. Слонимской в докторской совете при Томском НИИ онкологии успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Особенности течения рака молочной железы в зависимости от морфологического варианта опухоли и фоновых диспластических процессов», в 2009 г. ею была защищена докторская диссертация на тему «Взаимосвязь морфологического строения опухоли, лимфогенного и гематогенного метастазирования при инфильтрирующем протоковом раке молочной железы». В 2013 г. Марине Викторовне было присвоено звание профессора.

М.В. Завьялова является последовательницей В.М. Перельмутера и продолжает развивать учебную и научно-исследовательскую деятельность кафедры патологической анатомии, в результате которой был трансформирован полный курс лекций по патологической анатомии с адаптацией к реальной клинической работе с учетом действующих клинических рекомендаций. Марина Викторовна является врачом-патологоанатомом патологоанатомического отделения клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, что позволяет ей транслировать свой профессиональный опыт в организацию учебного процесса, в частности, на этой основе был сформирован цифровой архив гистологических препаратов, подготовлены учебные издания с авторским иллюстративным материалом высочайшего качества. М.В. Завьялова впервые внедрила систему наставничества и геймификации в организацию учебного процесса.

Большое внимание М.В. Завьялова уделяет организации внеучебной деятельности студентов для повышения мотивации и укрепления знаний, полученных в аудиторном формате. С целью адаптации студентов к изучению клинических дисциплин, профориентации и обеспечения преемственности знаний на кафедрах от младших до выпускных курсов М.В. Завьяловой организована и внедрена система

студенческих клинико-анатомических конференций, активно развивается система наставничества, позволяющая студентам приобретать дополнительные навыки и компетенции.

Область научных интересов М.В. Завьяловой касается изучения закономерностей опухолевой прогрессии. Прицельное внимание уделяется аспектам внутриопухолевой гетерогенности, инвазии, генерализованного метастазирования и первично-множественного опухолевого роста. Марина Викторовна является ведущим научным сотрудником отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, под ее руководством защищены 15 кандидатских диссертаций. М.В. Завьялова готовит кадры для укрепления педагогической деятельности и научно-исследовательской работы кафедры патологической анатомии, среди ее учеников канд. мед. наук, доцент Н.В. Крахмаль, канд. мед. наук Н.С. Телегина, канд. мед. наук Д.С. Письменный и канд. мед. наук В.В. Алифанов.

В разные годы существования кафедры на ней работали яркие специалисты-педагоги и прозекторы: д-р мед. наук, профессор Д.А. Грацианов, канд. мед. наук, доцент О.М. Ордина, кандидаты медицинских наук Т.Г. Камнева и Б.В. Новицкий. Кафедра патологической анатомии на протяжении всего времени своего существования являлась одной из ведущих кафедр Сибирского государственного медицинского университета в педагогической, организационной и научной деятельности, способствовала приобретению глубоких знаний и формированию клинического мышления у будущих молодых врачей, готовила достойные педагогические и научные кадры, представляла значимые результаты деятельности для науки и практики.

На сегодняшний день профессорско-преподавательский состав кафедры включает 4 докторов и 7 кандидатов медицинских наук. Традиционно с момента основания кафедры и по настоящее время преподаватели совмещают педагогический процесс с работой врача-патологоанатома, проводят аутопсии, исследуют биопсийный и операционный материал. Заведующим патологоанатомическим отделением клиник Сибирского государственного медицинского университета, которое представляет собой клиническую базу кафедры патологической анатомии, с 2010 г. является д-р мед. наук, профессор С.В. Вторушин.

Сочетание теории и практики, требующей постоянного совершенствования у преподавателей, позволяет сделать учебный процесс для студентов насыщенным и интересным, а сама дисциплина патологической анатомии для многих из них остается одной из самых запоминающихся за весь период обучения в университете.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В., Мендрина Г.И., Венгеровский А.И., Новицкий В.В. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): Библиографический словарь. 2-е изд., испр. и доп. Томск: Издательство Томского университета, 2014:574.
2. Агеев А.К. Константин Николаевич Виноградов. *Архив патологии*. 1972;34(10):85–89.
3. Ордина О.М. И.В. Торопцев: К 90-летию со дня рождения. *Сибирский медицинский журнал*. 1997;12(3/4):14–18.
4. Борисова Г.В. Учитель с большой буквы. Письма студентов. *Медицинский университет*. 2015;7:9.
5. Алябьев Ф.В., Осипов А.И., Поверинов С.Н., Шамарин Ю.А., Скобцов А.П., Крахмаль Н.В. История кафедры судебной медицины сибирского государственного медицинского университета (к 120-летию). *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(1–2):102–106.
6. Ордина О.М., Борисова Г.В., Падеров Ю.М., Недосеков В.В. Кафедра патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета. И.В. Торопцев (1907–1985). К 95-летию со дня рождения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002;4:10–13.

Информация об авторах

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ; вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, zavyalovamv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

Крахмаль Надежда Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, СибГМУ; ст. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, krakhmal@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

Вторушин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ; руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, wtorushin@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

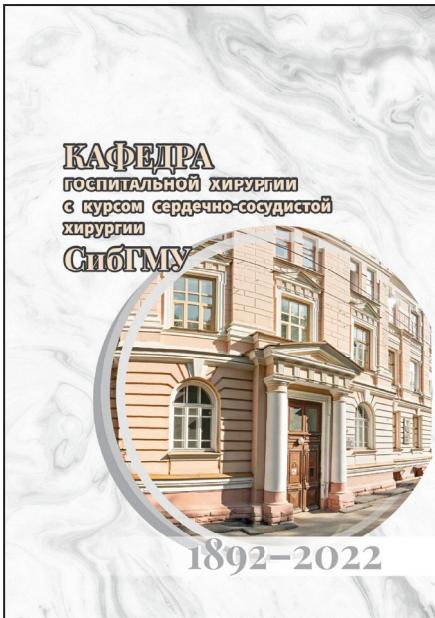
Падеров Юрий Михайлович – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, yuriii_paderov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2874-0193>

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, pvm@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

(✉) **Крахмаль Надежда Валерьевна**, krakhmal@mail.ru

Поступила в редакцию 19.12.2024;
одобрена после рецензирования;
принята к публикации

Издательский дом Сибирского государственного медицинского университета представляет серию книг «Наследие томской медицины»



Книга посвящена 130-летнему юбилею кафедры госпитальной хирургии СибГМУ. Приведены биографические данные 79 сотрудников клиники и кафедры госпитальной хирургии в период с 1892 по 2022 г. Им предшествует подробная статья, характеризующая основные научно-практические достижения коллектива на каждом историческом отрезке. В издании упомянуты не только выдающиеся хирурги, звезды мировой величины, но и рядовые профессора, доценты, ассистенты, врачи-ординаторы, многие из которых связали с кафедрой и клиникой всю свою трудовую биографию. При изложении материала наряду с традиционными источниками информации использованы автобиографические документы, данные из семейных архивов, производственные характеристики нередко с сохранением авторского стиля.

Это позволяет полнее ощутить атмосферу в обществе и рабочем коллективе в разные годы существования клиники. Текстовая информация сопровождена богатым иллюстративным материалом, многие фотографии опубликованы впервые.

Издание предназначено для хирургов, студентов старших курсов врачебных факультетов, специалистов по истории медицины.

Трёхтомная иллюстрированная летопись одного из старейших и наиболее авторитетных медицинских вузов России – Сибирского (Томского) государственного медицинского университета является по сути первой серьёзной попыткой осветить более чем 140-летнюю историю этого прославленного университета. Особенностью издания является его богатейший иллюстративный материал, включающий более четырёх тысяч фотографий (в том числе ранее практически неизвестных), и никогда не публиковавшиеся до этого крайне любопытные и интересные факты о жизни университета, его студентов и профессоров, воспоминания и рассказы выпускников и преподавателей вуза.

Для самого широкого круга читателей, интересующихся историей российских университетов, отечественного высшего медицинского образования и науки, развитием клинических и научно-медицинских школ, здравоохранения, историей Томска, Сибири, России...

СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
иллюстрированные страницы
летописи



Том 1

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
ИМПЕРАТОРСКОГО (ГОСУДАРСТВЕННОГО)
ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
(1878-1930)

АКАДЕМИК
ДМИТРИЙ ДМИТРИЕВИЧ
ЯБЛОКОВ



В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося ученого, терапевта, клинициста, академика АМН СССР, Героя Социалистического труда, лауреата Сталинской премии Дмитрия Дмитриевича Яблокова (1896-1993).

Для врачей, студентов, всех интересующихся историей медицины.

ISSN PRINT: 1682-0365 ISSN ONLINE: 1819-3684 | Бюллетень сибирской медицины
Bülleten' sibirskoj mediciny

bulletin ENG | РУС

ECM

Бюллетень сибирской медицины

Расширенный поиск

ГЛАВНАЯ О ЖУРНАЛЕ МОЙ КАБИНЕТ | ПОИСК | СВЕЖИЙ НОМЕР | АРХИВ | НОВОСТИ | АРХИВ 2002-2011

Научно-практический рецензируемый журнал
Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской

медицины/Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты научных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий. С целью объединения научной медицинской общественности, распространения актуальной информации и содействия профессиональному росту специалистов журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекции, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биоинженерия,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- трансляционная медицина.

Журнал выполняет широкий спектр функций, которые в целом дают представление об основных направлениях развития российской медицинской науки и ее достижениях, ее конкурентоспособности и степени интеграции в международное научное сообщество.

Научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» издается Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г. при поддержке ТРОО «Академия доказательной доказательной медицины».

Главный редактор – член-корреспондент РАН О. И. Уразова. Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г. ISSN 1682-0363

Журнал включен в Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 01.12.2015).

Индексация:

- РИНЦ (RSCI; Science Index)
- Киберленника
- DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- WoS (ESCI) с 2016 года
- Scopus с 2018 года.

Продолжая традиции первых медицинских журналов, на страницах «Бюллетеня сибирской медицины» публикуются

Отправить статью

Правила для авторов

Редакционная коллегия

Рецензирование

Этика публикаций

ПОПУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера

Том 16, № 1 (2017)

Уразова О.И.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ОБЛАКО ТЕГОВ

адаптация артериальная гипертензия
бронхиальная астма воспаление дети

OPEN ACCESS

We are Crossref Member

АНТИПЛАГИАТ

CYBERLENINKA

DOAJ

LIBRARY.RU

EMERGING SOURCES CITATION INDEX

Global F5

Google

ЭБС ИЗДАТЕЛЬСТВА «Лань» www.e.lanbook.com

NEICON

NLM Catalog

Open Archives

Research Bibl

РГБ

Science Index

rnmj.ru

Road

Russian Science Citation Index

Scopus

ULRIC H'S PERIODICALS DIRECTORY

ВЫСШАЯ АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ (ВАК)

WorldCat

znanium.com

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)
БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
2025. Т. 24. № 2. 1–196