

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 17

№ 4. 2018

СибГМУ 1888–2018

130 лет высшего медицинского образования в азиатской части России



СИБИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

**МЫ УЧИМ И ЛЕЧИМ  
С 1888 ГОДА**



# БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК «БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОСУДОВ»

Том 17, № 4, 2018

ISSN 1682-0363 (print)

ISSN 1819-3684 (on-line)

## 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 издается при поддержке  
ТРОО «Академия доказательной медицины»

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.tomsk.ru>  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

## Оригинал-макет:

Издательство СибГМУ.  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
Редактор Е.Е. Степанова  
Корректор Ю.П. Готфрид  
Перевод: В.В. Чебодаева, Дж. Палацца  
Электронная верстка, дизайн обложки  
Л.Д. Кривцова

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

Подписано в печать 24.12.2018 г.  
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.  
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».  
Печ. л. 36,6. Усл. печ. л. 34,5.  
Тираж 500 экз. Заказ 804.

Цена – свободная.

Дата выхода в свет 26.12.2018.

Подписка по каталогу «Роспечать» в любом  
отделении почты России, подписной индекс 46319

При перепечатке ссылка на

«Бюллетень сибирской медицины» обязательна

Ответственность за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

© Сибирский государственный медицинский университет, 2018

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Новицкий, *академик РАН* (Томск)

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

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

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

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР ВЫПУСКА

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

## РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифирова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Л.И. Афтанас, *академик РАН* (Новосибирск)  
А.Н. Байков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
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)  
Н.А. Корнетов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
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.Ю. Серебров, *профессор, д-р мед. наук* (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)  
В.А. Труфакин, *академик РАН* (Новосибирск)  
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)  
А. Antsaklis, *профессор* (Греция)  
F. Chervenak, *профессор* (США)  
С. Dadak, *профессор* (Австрия)  
Y. Dekhtyar, *профессор* (Латвия)  
M. Erpke, *профессор* (Германия)  
D. Gailani, *профессор* (США)  
P. Odermatt (Швейцария)  
J. Odland (Норвегия)  
S. Oglov, *профессор* (Канада)  
M. Poyurovsky, *профессор* (Израиль)  
V. Zhdankin, *профессор* (США)

# BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal  
Issued quarterly

SPECIAL ISSUE "DISEASES OF THE HEART AND BLOOD VESSELS"

Volume 17, No. 4, 2018

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

## FOUNDER AND PUBLISHER:

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

Registered by the Ministry of the Russian Federation  
for Affairs of the Press, Television and Radio  
Broadcasting and Mass Communication Media  
Certificate of registration PI No. 77-7366  
dated to 26.03.2001

The journal is published and supported  
by Tomsk Regional Organization «Academy  
of Evidence-based Medicine»

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 doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:

Scopus  
Web of Science (WoS (ESCI))  
Science Index  
RSCI

Ulrich's International Periodicals Directory  
Cyberleninka  
DOAS

Editorial Board Office:

107, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation  
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.  
<http://bulletin.tomsk.ru>  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

Publisher: the Siberian State Medical University.  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,  
Russian Federation.  
Editor E.E. Stepanova  
Proofreader Yu.P. Gotfrid  
Translate: V.V. Chebodaeva, D. Palazza  
Electronic makeup, cover design  
L.D. Krivtsova

Printed in Litbuo LLC,  
4, Korolev Str., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 24.12.2018  
Format 60 × 84/8. Offset print.  
Coated paper. Mysl' font.  
P.l. 36,6. C.p.l. 34,5.  
500 copies. Odder no. 804.

The price – free.  
Date of publication 26.12.2018.

Pass-through copyright.  
Advertising providers are liable for the truthfulness  
of information in advertising materials.

© Siberian State Medical University, 2018

## EDITOR-IN-CHIEF

V.V. Novitsky, *Academician of RAS (Tomsk)*

## DEPUTY-EDITORS-IN-CHIEF:

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

## SCIENCE EDITOR

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

## EDITOR THE SPECIAL ISSUE

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

## EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*  
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*  
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)*  
A.N. Kornetov, *Professor (Tomsk)*  
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*  
A.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.Yu. Serebrov, *Professor (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)*  
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
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)*  
F. Chervenak, *Professor (USA)*  
C. Dadak, *Professor (Austria)*  
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*  
M. Epple, *Professor (Germany)*  
D. Gailani, *Professor (USA)*  
P. Odermatt (Switzerland)  
J. Odland (Norway)  
S. Orlov, *Professor (Canada)*  
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*  
V. Zhdankin, *Professor (USA)*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	ORIGINAL ARTICLES
<p><i>Вайкинорайте М.А., Витязев В.А., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д., Торлопов М.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В.</i> Влияние диборнола-ГЭК на электрофизиологические параметры в период восстановления кровотока в миокарде кролика</p>	<p><i>Vaeksbnorayte M.A., Vityazev V.A., Vabnina N.A., Shadrina V.D., Torloпов M.A., Chukicheva I.Y., Kuchin A.V.</i> Influence of dibornol-HES on electrophysiological parameters in the period of restoration of blood flow in rabbit myocardium</p>
<p><i>Винс М.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Прыкин А.С., Бармина С.Э., Вернер М.Д., Новицкий В.В.</i> Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью</p>	<p><i>Vins M.V., Chumakova S.P., Urazova O.I., Azarova D.A., Shipulin V.M., Pryanin A.S., Barmina S.E., Werner M.D., Novitskiy V.V.</i> Monocyte subpopulations of blood and bone marrow in patients with chronic heart failure</p>
<p><i>Гайнуллина Д.К., Селиванова Е.К., Шарова А.П., Тарасова О.С.</i> Повышение констрикторного влияния Rho-киназы в артериях скелетных мышц и сердца при хроническом гипотиреозе у крыс</p>	<p><i>Gaynullina D.K., Selivanova E.K., Sharova A.P., Tarasova O.S.</i> Increase in the constrictor effects of Rho-kinase in skeletal muscle and coronary arteries of rats with chronic hypothyroidism</p>
<p><i>Григорьев П.Е., Васильева И.В.</i> Связь экзистенциальных характеристик и жизнестойкости с психосоматической кардиосимптоматикой у лиц молодого возраста</p>	<p><i>Grigoriev P.E., Vasilieva I.V.</i> Relations of existential characteristics and hardiness with psychosomatic cardiac symptoms in young people</p>
<p><i>Кологривова В.В., Захарова А.Н., Пахомова Е.В., Васильев В.Н., Капильевич Л.В.</i> Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации у спортсменов и нетренированных мужчин</p>	<p><i>Kologrivova V.V., Zakharova A.N., Pakhomova E.V., Vasilyev V.N., Kapilevich L.V.</i> The characteristic of endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained volunteers</p>
<p><i>Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Иванова С.А., Семке А.В.</i> Морфофенотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию</p>	<p><i>Kornetova E.G., Dubrovskaya V.V., Kornetov A.N., Lobacheva O.A., Ivanova S.A., Semke A.V.</i> Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy</p>
<p><i>Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Куркина А.В., Авдеева Е.В., Агапов А.И., Белоусов М.В.</i> Исследование диуретического и антидепрессантного действия экстрактов <i>Crataegus sanguinea</i> Pall.</p>	<p><i>Kurkin V.A., Zaitceva E.N., Morozova T.V., Pravdivtseva O.E., Dubishchev A.V., Kurkina A.V., Avdeeva A.V., Agapov A.I., Belousov M.V.</i> The study of the <i>Crataegus sanguinea</i> Pall. extracts diuretic and antidepressant action</p>
<p><i>Лебедева Е.В., Горохов А.С., Счастный Е.Д., Репин А.Н., Симуткин Г.Г., Шишнев Е.В., Перчаткин В.А., Суровцева А.К., Винтер Ш., Карпов Р.С., Бохан Н.А.</i> Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100β при коронарном шунтировании</p>	<p><i>Lebedeva E.V., Gorokhov A.S., Schastnyy E.D., Repin A.N., Simutkin G.G., Shishneva E.V., Perchatkin V.A., Suroutseva A.K., Winter S., Karпов R.S., Bokhan N.A.</i> Time course of cognitive dysfunction and biochemical marker of CNS lesions S100β in coronary artery bypass graft</p>
<p><i>Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Репин А.Н., Нонка Т.Г.</i> Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца</p>	<p><i>Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Repin A.N., Nonka T.G.</i> Clinical description of affective disorders and efficiency of antidepressant therapy</p>
<p><i>Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Кокофин С.Г., Одаренко Ю.Н., Мильто И.В., Барбараш Л.С.</i> Типирование клеток биопротезов клапанов сердца, эксплантированных вследствие развития кальций-ассоциированных дисфункций</p>	<p><i>Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Kokorin S.G., Odarenko Yu.N., Mil'to I.V., Barbarash L.S.</i> Cell typing of biological heart valves prosthesis explanted due to the development of calcium-associated dysfunctions</p>
<p><i>Носарев А.В., Бирулина Ю.Г., Петрова И.В., Ковалев И.В., Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Тесля Е.С., Шаманаев А.Ю., Пушкина Е.В., Медведев М.А.</i> Особенности ион-транспортных процессов в модели артериальной гипертензии</p>	<p><i>Nosarev A.V., Birulina Yu.G., Petrova I.V., Kovalev I.V., Gusakova S.V., Smagliy L.V., Teslya E.S., Shamanaev A.Yu., Pushkina E.V., Medvedev M.A.</i> Features of ionic transport processes in a model of arterial hypertension</p>
<p><i>Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С.</i> Раскручивание левого желудочка у детей и подростков, рожденных доношенными</p>	<p><i>Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karпов R.S.</i> Left ventricular untwist in healthy children and adolescents born full-term</p>
<p><i>Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Деев Д.А.</i> Метаболический синдром и его компоненты как критерии оценки эффективности лечения гипертонической болезни</p>	<p><i>Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Lutov Yu.V., Deev D.A.</i> Metabolic syndrome and its components as criteria for evaluating the efficiency of hypertension disease treatment</p>
<p><i>Рустамова Я.К., Азизов В.А.</i> Оценка эффективности и прогностической значимости метода МРТ сердца в определении жизнеспособности миокарда</p>	<p><i>Rustamova Ya.K., Azizov V.A.</i> Evaluation of the effectiveness and prognostic significance of the use of CMR in determining the viability of the myocardium</p>

Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Попова А.А., Яковлева И.В., Молоков А.В., Гракова Е.В., Копьева К.В., Сваровская А.В., Гармаева О.В., Торим Ю.Ю., Степачев Е.И., Калюжин В.В.

Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа и остеопорозом

Филиппова Е.О., Пичугин В.Ф., Хлусов И.А., Дзюман А.Н., Зайцев К.В., Гостюхина А.А.

Поверхностные свойства и биосовместимость *in vitro* трековой мембраны на основе полиэтилентерефталата после комбинированного воздействия атмосферной низкотемпературной плазмы и ионизирующего  $\gamma$ -излучения радионуклида  $^{60}\text{Co}$

Хромова Н.Ю., Малекин С.И., Гаврилова С.А., Котелевцев С.В., Котелевцев Ю.В.

Антигипертензивные свойства дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты у крыс с вазоренальной гипертензией

Чернявский А.М., Фомичев А.В., Никитин Н.А., Повеценко О.В., Карева Ю.В., Гуляева К.К., Минин С.М.

Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропозитином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в отдаленный период наблюдения

Шахристов Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.А., Литвинова Л.С., Скуратовская Д.А., Рудиков Е.В., Садыкова А.А., Новицкий В.В.

Комплексное исследование роли системы тиоредоксина в пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Головач Е.А., Федорова О.С., Саприн Т.В., Иванов В.В., Перина Е.А., Ковширина Ю.В., Огородова Л.М.

Метаболический синдром, нарушения углеводного и липидного обмена при гельминтозах: обзор современных данных

Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С., Ханафин Н.В.

Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований

Иванова А.А., Максимов В.Н.

Молекулярно-генетические аспекты внезапной сердечной смерти: обзор литературы

Иноземцева А.А.

Применение нагрузочного тестирования у пациентов после коронарного шунтирования для оценки эффективности операции, определения реабилитационных возможностей и прогноза

Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Агеева Т.С., Лившиц И.К., Останко В.А., Болотова Е.В., Денисова О.А., Листопадова М.В.

Легочная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией, и легочная гипертензия при саркоидозе органов дыхания: сложные патогенетические взаимоотношения

Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Баталов Р.Е., Рябов В.В.

Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации

Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е.

Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Останко В.А., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В.

Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Козлов Б.Н., Петлин К.А., Прыжкин А.С., Щедрин А.В., Панфилов Д.С., Шипулин В.М.

Первый клинический случай имплантации составного каркасного ксеноперикардиального биопротеза в митральную позицию

Талипова И.Ж., Жолдин Б.К., Сейтмагамбетова С.А., Курманалина Г.Л., Кушимова Д.Е.

Инфекционный эндокардит, осложненный спондилодисцитом

Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., Popova A.A., Yakovleva I.V., Molokov A.V., Grakova E.V., Kopyeva K.V., Svarovskaya A.V., Garmayeva O.V., Torim Yu.Yu., Stepachev E.I., Kalyuzhin V.V.

Osteoprotgerin is a new independent predictor of the progression of cardiovascular pathology: chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis

Filippova E.O., Pichugin V.F., Khlusov I.A., Dzyuman A.N., Zaitsev K.V., Gostyukhina A.A.

Surface properties and *in vitro* biocompatibility of a track membrane based on polyethylene terephthalate after exposure to low-temperature atmospheric plasma and ionizing  $\gamma$ -radionuclide  $^{60}\text{Co}$

Khromova N.Y., Malekin S.I., Gavrilova S.A., Kotelevtsev S.V., Kotelevtsev Yu.V.

Hypotensive effect of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid in rats with renovascular hypertension

Chernyavskiy A.M., Fomichev A.V., Nikitin N.A., Povesbchenko O.V., Kareva J.E., Gulyaeva K.K., Minin S.M.

Effect of intramyocardial injection of erythropetin stimulated autologous bone marrow cells on myocardial perfusion using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI spect in long-term

Shakbristova E.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Litvinova L.S., Skuratovskaya D.A., Rudikov E.V., Sadykova A.A., Novitsky V.V.

A multi-centre study on the role of the thioredoxin system in breast cancer cell proliferation

## REVIEWS AND LECTURES

Golovach E.A., Fedorova O.S., Saprina T.V., Ivanov V.V., Perina E.A., Kovshirina Yu.V., Ogorodova L.M.

Metabolic syndromes, carbohydrate and lipid metabolism disorders in helminthic infections: review of the literature

Dutova S.V., Saranchina J.V., Karpova M.R., Kilina O.Iu., Polsbcha N.G., Kulakova T.S., Kbanarin N.V.

Cytokines and atherosclerosis – new research directions

Ivanova A.A., Maksimov V.N.

Molecular genetic aspects of sudden cardiac death: a literature review

Inozemtseva A.A.

The use of stress test in patients after coronary artery bypass grafting to assess the effectiveness of surgery, determination of rehabilitation possibilities and prognosis

Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Ageeva T.S., Livshits I.K., Ostanok V.L., Bolotova E.V., Denisova O.A., Listopadova M.V.

Pulmonary hypertension associated with portal hypertension and pulmonary hypertension in sarcoidosis of breath organs: complex pathogenetic relationships

Kruchinkina E.V., Ryabova T.R., Batalov R.E., Ryabov V.V.

Modern approaches to treatment of patients with decompensated chronic heart failure. The role of inflammation in the pathogenesis of decomposition

Uchasova E.G., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Akbashaeva O.E.

Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases

Ostanok V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E., Bespalova I.D., Yunusov R.Sh., Lukashova L.V., Pomogayeva A.P., Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V.

Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future

## CASE OF CLINICAL PRACTICE

Kozlov B.N., Petlin K.A., Pryakbin A.S., Schedrin A.V., Panfilov D.S., Shipulin V.M.

The first clinical case of implantation of a composite frame xenopericardial bioprosthesis in the mitral position

Talipova I.Zb., Zboldin B.K., Seitmagambetova S.A., Kurmanalina G.L., Kusbimova D.E.

Infectious endocarditis complicated spondylodiscitis

---

## **МНОГОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ, РЕЦЕНЗЕНТЫ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ»!**

Сердечно благодарю вас за интерес к журналу «Бюллетень сибирской медицины» и представляю 4-й выпуск издания 2018 г. Подходит к концу 2018 г., и уже можно подводить его итоги. На мой взгляд, самым знаменательным событием уходящего года для авторов журнала, являющихся ведущими отечественными и зарубежными учеными в области клинической медицины, медико-биологических наук, а также физико-химической биологии, и широкой аудитории наших преданных подписчиков стало положительное решение экспертов Консультативного совета по формированию контента Scopus (Content Selection Advisory Board) о включении издания в эту международную наукометрическую базу данных. Вхождение журнала в международные наукометрические базы данных Scopus и Web of Science Core Collection (Emerging Sources Citation Index) является результатом последовательной, кропотливой работы редакционной коллегии и редакции по выполнению требований международных стандартов и отражает выход рецензируемого научного издания на качественно новый уровень, повышающий видимость опубликованных на его страницах работ в мировом информационном пространстве и устраняющий формальное препятствие для их полноценного цитирования.

В 2018 г. редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины» продолжила традицию тематических выпусков издания, представляющих прекрасную возможность углубиться в актуальную проблематику и всесторонне рассмотреть различные аспекты малоизученных областей того или иного раздела медицинской науки, в первую очередь относящихся к приоритетам национальных систем здравоохранения. Не случайно, последний выпуск издания 2018 г. посвящен ключевой социально значимой проблеме всех без исключения развитых стран мира – болезням сердца и сосудов, которые доминируют в структуре летальности и являются ведущей причиной инвалидизации.

Пользуясь представленной возможностью, выражаю глубокую признательность всем откликнувшимся на приглашение принять участие в тематическом выпуске авторам, представляющим ведущие научные медицинские школы различных городов России (Москвы, Томска, Новосибирска, Симферополя, Калининграда, Сыктывкара, Тюмени, Самары, Кемерово, Абакана, Краснодара, Улан-Удэ, Смоленска) и зарубежья (Баку и Актобе).

Как известно, современная кардиология для решения вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов интегрирует в себя большой объем смежных специальностей, таких как патофизиология, биохимия, иммунология, молекулярная биология, генетика, сердечно-сосудистая хирургия, эндокринология, психиатрия, паразитология и др. Поэтому широкий спектр научных специальностей авторов оригинальных работ, обзоров и случаев из клинической практики не должен вызывать удивление. Мне было очень приятно и интересно выполнять функции ответственного редактора, работая с материалами междисциплинарных исследований, поступившими в адрес редакции журнала. Уверен, что они будут соответствовать ожиданиям обширной читательской аудитории.

В заключение хочу поздравить вас, дорогие коллеги, с наступающим Новым 2019 годом и пожелать вам творческих успехов, профессионального роста, здоровья и личного благополучия.

**Искренне ваш, ответственный редактор  
профессор В.В. Калюжин**

УДК 616.127-005.4-085:615.22:612.816]-092.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-6-15>

Для цитирования: Вайкшнорайте М.А., Витязев В.А., Вахнина Н.А., Шадрин В.Д., Торлопов М.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Влияние диборнола-ГЭК на электрофизиологические параметры в период восстановления кровотока в миокарде кролика. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 6–15.

## Влияние диборнола-ГЭК на электрофизиологические параметры в период восстановления кровотока в миокарде кролика

Вайкшнорайте М.А.<sup>1</sup>, Витязев В.А.<sup>1</sup>, Вахнина Н.А.<sup>1</sup>, Шадрин В.Д.<sup>1</sup>,  
Торлопов М.А.<sup>2</sup>, Чукичева И.Ю.<sup>2</sup>, Кучин А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии (ИФ) Коми научного центра (НЦ) Уральского отделения (УрО) Российской академии наук (РАН)

Республика Коми, 167982, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50

<sup>2</sup> Институт химии (ИХ) Коми научного центра (НЦ) Уральского отделения (УрО) Российской академии наук (РАН)

Республика Коми, 167982, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 48

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Диборнол-ГЭК, водорастворимый лекарственный препарат на основе производного 2,6-диизоборнил-4-метилфенола диборнола, конъюгированного гидроксипроцетилкрахмалом, способен снижать возникновение и тяжесть аритмий при превентивном внутривенном введении. Однако о данных, способен ли препарат снижать аритмогенность миокарда при его введении в момент уже развившейся ишемии, не известно.

**Цель работы** – исследование влияния препарата диборнола-ГЭК на электрофизиологические показатели сердца кролика в период восстановления кровотока в миокарде.

**Материалы и методы.** В модели острой ишемии (реперфузии) сердца кролика изучено действие диборнола-ГЭК (80 мг/кг массы тела животного) на электрофизиологические показатели, характеризующие аритмогенность миокарда (глобальная и пограничная дисперсии реполяризации, длительность интервала «активация–восстановление») в период восстановления кровотока. У нативных кроликов (контрольная группа,  $n = 9$ ) и кроликов, получавших внутривенно диборнол-ГЭК (на 25-й мин окклюзии, опытная группа,  $n = 6$ ), в модели острой ишемии (реперфузии) в 64 униполярных эпикардальных отведениях измерены интервалы «активация – восстановление», величина глобальной и пограничной дисперсии.

**Результаты.** Введение диборнола-ГЭК не приводило к изменению электрокардиографических параметров кроликов. К 30-й мин коронарной окклюзии на электрокардиограмме у животных контрольной и опытной групп выявлено укорочение интервалов RR, QT, QTc ( $p < 0,05$ ). У животных обеих групп к 30-й мин ишемии глобальная дисперсия реполяризации увеличилась ( $p < 0,05$ ), пограничная дисперсия реполяризации также увеличилась ( $p < 0,05$ ) за счет уменьшения длительности интервалов «активация – восстановление» в ишемизированной зоне ( $p < 0,05$ ). В период 30-минутной реперфузии величина глобальной дисперсии реполяризации не изменялась у животных обеих групп, а величина пограничной дисперсии реполяризации у контрольных кроликов уменьшилась ( $p < 0,05$ ), в то время как у кроликов, которым вводили диборнол-ГЭК, нет.

✉ Вайкшнорайте Марина Альвифасовна, e-mail: m.vaykshnorayte@mail.ru.

**Заключение.** Значения глобальных и пограничных дисперсий реполяризации у кроликов экспериментальной группы не отличались от значений животных в контрольной группе. Поэтому введение диборнола-ГЭК непосредственно перед реперфузией не приводит к уменьшению дисперсии реполяризации, увеличенной в результате острого ишемического повреждения миокарда.

**Ключевые слова:** острая ишемия, реперфузия миокарда, электрокардиографические параметры, дисперсия реполяризации.

## ВВЕДЕНИЕ

Возобновление кровотока в окклюзированной артерии вызывает ряд процессов, объединенных в термин «реперфузионное повреждение миокарда», которые негативно влияют на восстановление функции ишемизированного миокарда [1, 2]. Одним из реперфузионных повреждений миокарда является неблагоприятный эффект реоксигенации ишемизированной ткани с образованием свободных радикалов кислорода («кислородный парадокс») [3, 4].

Одним из электрокардиографических параметров, который может охарактеризовать появление аритмий, является реполяризация миокарда, в частности ее дисперсия. Установлено, что при ишемии миокарда рост дисперсии реполяризации является одним из условий возникновения аритмий [5, 6]. Однако введение антиоксидантов (эхинохрома) за несколько минут до коронарной окклюзии способно уменьшать величину дисперсии реполяризации, а также выраженность ишемического повреждения [7]. Перспективными фармацевтическими субстанциями, прошедшими доклинические исследования, являются 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (диборнол) – эффективный антиоксидант с широким спектром фармакологической активности [8–12], и его водорастворимая форма полимер-конъюгат О-(4-гидрокси-3,5-ди(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бензил)оксиэтил)-О-(2-гидроксиэтил)-(1→4)-α-D-глюкан (диборнол-ГЭК), обладающий гемореологической, антиоксидантной и антирадикальной активностью [13–16]. В опытах *in vitro* продемонстрирована антирадикальная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола к диеновым и триеновым конъюгатам и основаниям Шиффа [16].

Установлено, что при моделировании у крыс острой ишемии (реперфузии) миокарда введение диборнола-ГЭК за 24 и 3 ч до коронарной окклюзии статистически значимо снижает частоту возникновения и тяжесть аритмий в реперфузионный период, а также уменьшает смертность животных, обусловленную фатальными аритмиями [17]. В связи с этим представляет интерес исследование влияния диборнола-ГЭК на электрофизиологию сердца, в частности на реполяризацию

миокарда в период реперфузии (восстановления кровотока). Установлено, что при внутривенном введении полупериод распределения диборнола по интенсивно перфузируемым тканям и органам составляет 0,4 мин [18].

Можно предположить, что при моделировании ишемии (реперфузии) введение диборнола-ГЭК непосредственно за 5 мин перед восстановлением кровотока будет уменьшать дисперсию реполяризации миокарда, т. е. снижать его аритмогенность, возникающую при ишемии. Особый интерес представляет изучение величины дисперсии реполяризации в первые 30 мин реперфузии, так как на это время приходится пик возникновения реперфузионных аритмий [2].

Цель работы – исследование влияния препарата диборнола-ГЭК на электрофизиологические показатели сердца кролика в период восстановления кровотока в миокарде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на взрослых кроликах обоего пола породы шиншилла массой 2 500–3 600 г. Животные были разделены на две группы: контрольную ( $n = 9$ ) и опытную ( $n = 6$ ), получавшие внутривенно субстанцию на основе гидроксипропилоккрахмала, функционализированного фрагментами 2,6-диизоборнилфенола (диборнол-ГЭК).

Кроликов обеих групп наркотизировали золетилом (10 мг/кг, внутримышечно), интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких. После вскрытия грудной клетки с поверхности желудочков сердца методом синхронного многоканального картографирования внеклеточного потенциала при спонтанном синусном ритме с помощью наложения сетки, содержащей 64 электрода, регистрировали эпикардальные электрограммы. У животных контрольной и опытной групп воспроизводили модель острой тридцатиминутной ишемии путем обратимого лигирования огибающей левой ветви коронарной артерии. После окклюзии лигатуру снимали и

регистрировали тридцатиминутную реперфузию. На всем протяжении эксперимента кардиоэлектрическое поле животных исследовали при спонтанном синусно-предсердном ритме при температуре в грудной полости 38 °С. На 25-й мин окклюзии в течение 1 мин животным опытной группы внутривенно вводили раствор диборнола-ГЭК в дозе 80 мг/кг массы тела животного, контрольным животным – эквивалентное количество 0,9%-го раствора NaCl (физиологический раствор).

В обеих группах регистрировали поверхностную электрокардиограмму относительно терминали Вильсона, по II отведению рассчитывали длительность комплекса QRS и QT, интервалы Tpeak–Tend (от пика до окончания T-волны, [19]), а также QTс считали по формуле

$$QT_c = QT - 0,175 \times (RR - 300) [20].$$

Регистрацию эпикардиальных электрограмм проводили исходно, на 30-й мин окклюзии, и на 1-, 5- и 30-й мин реперфузии. Эффективность создания острой ишемии миокарда оценивали по подъему сегмента ST на зарегистрированных электрограммах. В униполярных отведениях определяли время активации AT, время окончания реполяризации RT и длительность реполяризации по интервалу «активация – восстановление» (ARI, разность между RT и AT) [21, 22]. Время активации определяли по  $dV/dt \min$  в период комплекса QRS, а время окончания реполяризации по  $dV/dt \max$  в период ST–T. Пограничную дисперсию реполяризации рассчитывали как разницу между максимальным значением RT и ARI в пограничной зоне и минимальным значением RT и ARI в зоне ишемии. Глобальную дисперсию реполяризации рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значением RT (ARI) на всем эпикарде желудочков.

Для определения зоны ишемии посмертно кроликам проводили окрашивание миокарда 0,5%-м раствором синего Эванса, который вводили через катетер, установленный в аорте, после повторного лигирования огибающей ветви левой коронарной артерии в месте первичной окклюзии.

Следовательно, зону ишемии находили по двум критериям: 1) по подъему сегмента ST на регистрируемых электрограммах в период коронарной окклюзии; 2) по посмертному окрашиванию миокарда раствором синего Эванса. Прокрашенные зоны соответствовали областям с ненарушенной перфузией тканей, а неокрашенные – неперфузируемым областям. В отведениях, расположенных в неперфузируемом участке, в период острой окклюзии были зарегистрированы электрограммы с подъемом ST. Данная область определялась как зона ишемии. Пограничную зону определяли как область вокруг по периметру ишемии, включающую от одного до двух электродов во всех направлениях (без подъема ST на электрокардиограмме и окрашенную при посмертном окрашивании).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Biostat 4.03. Изучаемые признаки представлены в виде медианы и интерквартильного интервала  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ . Для сравнения значений внутри группы до и во время воздействия использовался критерий Вилкоксона, для сравнения значений между группами критерий Манна – Уитни, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно животные не отличались по электрофизиологическим параметрам (табл. 1). В период коронарной окклюзии на электрокардиограмме у животных как контрольной, так и опытной группы выявлено укорочение интервалов RR, QT, QTс ( $p < 0,05$ ), остальные параметры остались без изменений (см. табл. 1). Введение диборнола-ГЭК (на 25-й мин окклюзии коронарной артерии) не приводило к изменению электрокардиографических параметров как у кроликов опытной группы (по сравнению с параметрами 30-минутной окклюзии), так и появлению отличий между группами. В период 1-, 5- и 30-й мин реперфузии электрофизиологические параметры животных опытной и контрольной групп не отличались (табл. 1).

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Электрофизиологические параметры у животных обеих групп в период окклюзии и реперфузии, мс, $Me (Q_{25}; Q_{75})$ Electrophysiological parameters in animals of both groups during the period of occlusion and reperfusion, ms, $Me (Q_{25}; Q_{75})$					
Группа Group	RR	QRS	QT	QTс	Tp–Te
Контроль, $n = 9$ Control, $n = 9$	258 (229; 303)	31 (30; 31)	166 (156; 179)	171 (163; 178)	28 (26; 31)
Диборнол-ГЭК, $n = 6$ Dibornol-HES, $n = 6$	294 (279; 340)	32 (30; 33)	174 (162; 189)	175.4 (164; 183)	28 (26; 28)

Группа Group	RR	QRS	QT	QTc	Tr-Te
Ишемия (25-я мин) Ischemia (25 <sup>th</sup> min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	236* (225; 254)	33 (31; 35)	149* (138; 159)	159* (149; 164)	24 (21; 28)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	258* (231; 318)	32 (26; 35)	164* (146; 171)	161* (158; 180)	23 (20; 28)
Ишемия (30-я мин) Ischemia (30 <sup>th</sup> min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	237* (226; 256)	33 (30; 36)	150* (137; 158)	160* (150; 165)	25 (20; 28)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	256* (231; 315)	32 (29; 34)	165* (145; 176)	161* (157; 179)	22 (20; 26)
Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 <sup>st</sup> min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	240* (221; 250)	33 (32; 34)	150* (134; 164)	160* (148; 172)	27 (24; 31)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	243* (231; 297)	29 (26; 31)	164* (154; 182)	174 (165; 182)	24 (19; 28)
Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 <sup>th</sup> min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control	242* (221; 250)	31 (30; 34)	160 (141; 161)	167 (154; 171)	26 (18; 28)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	243* (230; 291)	31 (30; 32)	169 (151; 184)	178 (163; 185)	19 (16; 21)
Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 <sup>th</sup> min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	238* (226; 241)	32 (30; 34)	156 (141; 163)	165 (154; 172)	20 (17; 25)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	230* (223; 233)	31 (28; 32)	152 (149; 162)	165 (161; 174)	19 (18; 22)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием.\*  $p < 0.05$  as compared to the initial state.

Исходно до лигирования артерии у кроликов контрольной и опытной групп длительность интервалов «активация – восстановление» на эпикарде не отличалась (табл. 2). К 30-й мин окклюзии длительность ARI в пограничной зоне

желудочка сердца в контрольной группе не изменялась, тогда как в ишемизированной зоне уменьшалась (см. табл. 2,  $p < 0,05$ ), что приводило к увеличению пограничной дисперсии реполяризации (рис.,  $p < 0,05$ ).

Т а б л и ц а 2  
T a b l e 2

Длительность интервалов «активация – восстановление» ARI в период окклюзии и реперфузии миокарда кроликов обеих групп в пограничной и ишемизированной области, мс,  $Me (Q_{25}; Q_{75})$   
The duration of the “activation-restoration” intervals of ARI in the period of occlusion and reperfusion of the myocardium of rabbits of both groups in the borderline and ischemic region, ms,  $Me (Q_{25}; Q_{75})$

Группа Group	Область сердца The region of the heart	Исходно Initial	Окклюзия (30-я мин) Occlusion (30 <sup>th</sup> min)	Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 <sup>st</sup> min)	Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 <sup>th</sup> min)	Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 <sup>th</sup> min)
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	ишемия ischemia	106 (88; 97)	68* (67; 71)	70* (68; 73)	73* (63; 78)	87# (77; 90)
	пограничная boundary	104 (97; 115)	102 (93; 117)	102 (94; 114)	103 (92; 113)	110 (99; 121)

О к о н ч а н и е т а б л . 2  
E n d o f t a b l e 2

Группа Group	Область сердца The region of the heart	Исходно Initial	Окклюзия (30-я мин) Occlusion (30 <sup>th</sup> min)	Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 <sup>st</sup> min)	Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 <sup>th</sup> min)	Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 <sup>th</sup> min)
Диборнол-ГЭК, n = 6 Dibornol-HES, n = 6	ишемия ischemia	128 (117; 148)	79* (74; 79)	76* (66; 89)	81* (72; 90)	88* (82; 97)
	пограничная boundary	122 (114; 138)	113* (101; 127)	109* (103; 126)	117 (106; 128)	112 (109; 118)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием; #  $p < 0,05$  – по сравнению с 30-й мин ишемии.  
\*  $p < 0.05$  as compared to the initial state; #  $p < 0.05$  as compared to the 30th minute of ischemia.

У кроликов, получавших диборнол-ГЭК, длительность ARI к 30-й мин окклюзии в пограничной и ишемизированной зонах желудочка уменьшалась ( $p < 0,05$ ), но при этом пограничная дисперсия реполяризации увеличивалась так же, как

у контрольных кроликов ( $p < 0,05$ ). К 30-й мин реперфузии величина пограничной дисперсии реполяризации у контрольных кроликов уменьшалась (см. табл. 2,  $p < 0,05$ ), в то время как у кроликов, которым вводили диборнол-ГЭК, нет.

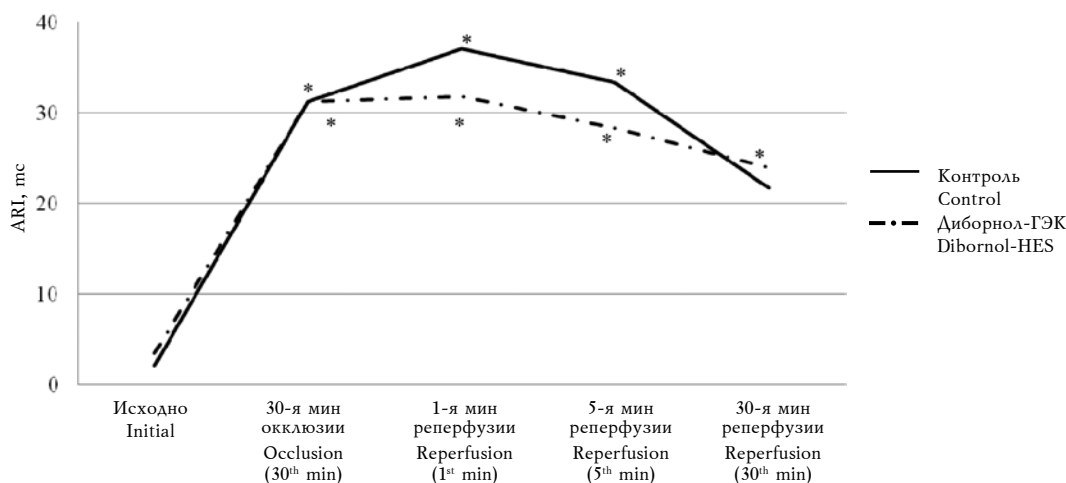


Рисунок. Пограничная дисперсия длительности интервала «активация – восстановление» (ARI, мс) у кроликов контрольной и опытной групп (диборнол-ГЭК) изначально и во время коронарной окклюзии и реперфузии.  
\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием

Figure. Boundary dispersion of the duration of the “activation – restoration” interval (ARI, ms) in the rabbits of the control and experimental groups (dibornol-HES), initially and during coronary occlusion and reperfusion. \*  $p < 0.05$  as compared to baseline

Т а б л и ц а 3  
T a b l e 3

Глобальная дисперсия реполяризации в период окклюзии и реперфузии миокарда кролика, мс, Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ) Global dispersion of repolarization during the period of occlusion and reperfusion of rabbit myocardium, ms, Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )					
Группа Group	Исходно Initial	Окклюзия (30-я мин) Occlusion (30 <sup>th</sup> min)	Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 <sup>st</sup> min)	Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 <sup>th</sup> min)	Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 <sup>th</sup> min)
Контроль, n = 9 Control, n = 9	78 (55; 80)	94* (72; 105)	85* (72; 122)	97* (67; 109)	81* (50; 85)
Диборнол-ГЭК, n = 6 Dibornol-HES, n = 6	58 (44; 64)	92* (79; 102)	80* (77; 84)	83* (72; 93)	76* (72; 96)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием.  
\*  $p < 0.05$  as compared to the initial state.

Глобальная дисперсия реполяризации у животных как контрольной, так и опытной группы к 30-й мин окклюзии увеличилась и почти не изменялась в период реперфузии (см. табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск антиоксидантов с антиаритмической активностью является актуальной проблемой ввиду широкой распространенности ишемической патологии сердца. Повышение уровня свободных радикалов приводит к аритмогенным изменениям характеристик потенциала действия (нарушениям фаз деполяризации, реполяризации), увеличению автоматизма, а также изменениям в кальциевом гомеостазе [1, 23]. Одним из электрофизиологических параметров, отражающим аритмогенную готовность миокарда, является дисперсия реполяризации, рост которой связан с повышенным риском аритмий [5, 6]. В нашем исследовании выявлено, что в результате моделирования острой ишемии миокарда у кроликов обеих групп к 30-й мин коронарной окклюзии происходит увеличение глобальной дисперсии реполяризации ( $p < 0,05$ ), а за счет уменьшения длительности интервалов «активация – восстановление» в ишемизированной зоне увеличивается и пограничная дисперсия реполяризации ( $p < 0,05$ ). Вследствие ишемических повреждений миокарда к 30-й мин коронарной окклюзии на электрокардиограмме у животных контрольной и опытной групп происходило укорочение интервалов QT, QTc ( $p < 0,05$ ). Введение диборнола-ГЭК за 5 мин до реперфузии не приводило к изменению электрокардиографических параметров у кроликов, что, с одной стороны, согласуется с данными авторов, которые показали низкую токсичность данного препарата [13–15], а с другой стороны, показывает, что диборнол-ГЭК не оказывает влияние на показатели реполяризации. Величины глобальной дисперсии реполяризации у кроликов обеих групп на 1-, 5-, 30-й мин реперфузии не отличались. В период 30-минутной реперфузии величина пограничной дисперсии реполяризации у контрольных кроликов достоверно уменьшилась, а у кроликов, которым вводили диборнол-ГЭК, имела только тенденцию к уменьшению. Следовательно, введение непосредственно перед реперфузией данного препарата не оказывает влияние на электрофизиологические показатели, в частности на один из аритмогенных факторов (дисперсию реполяризации).

В представленной работе диборнол-ГЭК вводили перед началом реперфузии, моделируя ситуацию, когда требуется профилактировать жиз-

неугрожающие аритмии при экстренной реваскуляризации в ходе острого коронарного синдрома. Можно предположить, что диборнол-ГЭК оказывает антиаритмическое действие только при его превентивном введении, как показано в других работах [17, 24]. Увеличенная дисперсия реполяризации ведет к возникновению реперфузионных аритмий по типу reentry, возможно, диборнол-ГЭК затрагивает другие механизмы аритмогенеза (постдеполяризации, аномальный автоматизм), что требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение диборнола-ГЭК за 5 мин до восстановления кровотока при моделировании ишемии (реперфузии) у кролика не приводило к изменениям электрофизиологических параметров сердца, что не изменяло показатели аритмогенности миокарда (в частности, величины дисперсии реполяризации).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Вайкшнорайте М.А. – разработка концепции и дизайна, проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных, написание статьи. Витязев В.А. – подготовка и наладка оборудования, проведение экспериментальной работы. Вахнина Н.А. – разработка концепции и дизайна, проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных. Шадрина В.Д. – проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных. Торлопов М.А. – проведение экспериментальной работы, подготовка препарата. Чукичева И.Ю. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Кучин А.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи, общее руководство.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследования проведены в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», государственный контракт № 14.N08.12.0026.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар (протокол № 12 от 07.12.2015).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jeong E.M., Liu M., Sturdy M., Gao G., Varghese S.T., Sovari A.A. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (2): 454–463. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.018.
- Opie L.H. Reperfusion injury and its pharmacological modification. *Circ.* 1989; 80 (4): 1049–1061. DOI: 10.1161/01.CIR.80.4.1049.
- Abuja P.M., Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 306 (1–2): 1–17. DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00393-X.
- Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5 (2): 249–268. DOI: 10.1007/BF00054747.
- Han J., Moe G.K. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ. Res.* 1964; 14: 44–60. DOI: 10.1161/01.RES.14.1.44.
- Salama G., Kanai A.J., Huang D., Efimov I.R., Girouard S.D., Rosenbaum D.S. Hypoxia and hypothermia enhance spatial heterogeneities of repolarization in guinea pig hearts: analysis of spatial autocorrelation of optically recorded action potential durations. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9 (2): 164–183. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00897.x.
- Sedova K.A., Bernikova O.G., Azarov J.I., Shmakov D.N., Vityazev V.A., Kharin S.N. Effects of echinochrome on ventricular repolarization in acute ischemia. *Journal of Electrocardiology.* 2015; 48 (2): 181–186. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.01.003.
- Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И. Антиоксидантная активность производного о-изоборнил-фенола при ишемии головного мозга у крыс. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2010; 8 (5): 23–25. [Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Smol'yakova V.I. Antioxidant activity of o-isobornylphenol derivative in cerebral ischemia in rats. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii* – Questions of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2010; 8 (5): 23–25 (in Russ.)].
- Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Zhdankina A.A., Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Ivanov I.S., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Varakuta E. Yu. Structural Changes in the Choroidoretinal Complex of the Eye in Total Transient Cerebral Ischemia and Their Correction. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2012; 42 (9): 1019–1023. DOI: 10.1007/s11055-012-9672-1.
- Смольякова В.И., Щетинин П.П., Плотникова Т.М., Кучин А.В. Эндотелийпротективная активность диборнола в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования.* 2014; 7: 790–794. [Smolyakova V.I., Shchetinin P.P., Plotnikova T.M., Kuchin A.V. Endothelium-protective activity of Dibornol under the conditions of the model of myocardial ischemia/reperfusion. *Medicinskie nauki. Fundamental'nye issledovaniya* – *Medical Sciences. Fundamental Research.* 2014; 7: 790–794 (in Russ.)].
- Плотникова Т.М., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Щетинин П.П., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Плотников М.Б. Гемореологические эффекты диборнола в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014; 157 (2): 173–176. [Plotnikova T.M., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Shchetinin P.P., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Plotnikov M.B. Hemorheological effects of diborol in the model of myocardial ischemia/reperfusion. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014; 157 (2): 173–176 (in Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-014-2527-8.
- Plotnikova T., Plotnikov M., Chernysheva G., Smol'yakova V., Shchetinin P., Kuchin A., Chukicheva I. The antiarrhythmic effect of 4-methyl-2,6-diisobornylphenol in myocardial ischemia/reperfusion. *Key Engineering Materials.* 2016; 683: 469–474. DOI: 10.4028/www.scientific.net/kem.683.469.
- Власов П.С., Сергеева О.Ю., Домнина Н.С., Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Кучин А.В. Макромолекулярные антиоксиданты на основе полисахаридов и производных 2,6-диизоборнил-4-метилфенола. *Химия природных соединений.* 2012; (4): 481–484. [Vlasov P.S., Sergeyeva O.Yu., Domnina N.S., Chukicheva I.Yu., Buravlyov E.V., Kuchin A.V. Macromolecular antioxidants based on polysaccharides and derivatives of 2,6-diisobornyl-4-methylphenol. *Himiya prirodnyh soedinenij* – *Chemistry of Natural Compounds.* 2012; 4: 481–484 (in Russ.)].
- Шаталов Д.О., Кедик С.А., Панов А.В., Айдакова А.В., Сиситкина О.Е., Бирюлин С.И., Торлопов М.А., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Разработка лекарственного препарата для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной Научной Школой (1–6 июня 2015 г.): 2015: 210–212. [Shatalov D.O., Kedik S.A., Panov A.V., Ajdakova A.V., Sisitkina O.E., Birjulin S.I., Torlopov M.A., Buravlev E.V., Chukicheva I.Ju., Kuchin A.V. Development of a medicinal product for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. Abstracts of the X All-Russian Conference “Chemistry and Medicine” with the Youth Scientific School (June 1–6, 2015): 2015: 210–212 (in Russ.)].
- Плотников М.Б., Алиев О.А., Сидехменова А.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Торлопов М.А., Буравлёв Е.В. Средство, улучшающее реологические свойства крови. Патент РФ № 2546297. 10.04.2015. Бюл. № 10. [Plotnikov M.B., Aliev O.A., Sidekhmenova A.V., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Torlopov M.A., Buravlyov E.V. Means that improve the rheological properties of blood. Patent of the Russian Federation 10.04.2015. Bul. № 10 (in Russ.)].
- Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Краснов Е.А.

- Антиоксидантная активность производного О-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010; 8 (5): 23–25. [Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Smolyakova V.I., Chernysheva G.A., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Krasnov E.A. Antioxidant activity of the derivative of O-Isobornylphenol with cerebral ischemia in rats. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoj i farmatsevticheskoj khimii – Questions of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2010; 8 (5): 23–25 (in Russ.)].
17. Щетинин П.П. Влияние антиоксидантной терапии на выживаемость крыс в условиях моделированной острой ишемии/реперфузии миокарда. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2015; 12 (7): 54–56. [Shchetinin P.P. Effect of antioxidant therapy on the survival of rats in conditions of simulated acute myocardial ischemia/reperfusion. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk – Actual problems of the Humanities and Natural Sciences*. 2015; 7: 153–156 (in Russ.)].
18. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотников М.Б., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Удут В.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Фармакокинетика фенольного антиоксиданта 4-метил-2,6-диизоборнилфенола при внутривенном введении. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 74 (9): 20–22. [Chernysheva G.A., Smol'jakova V.I., Plotnikov M.B., Janovskaja E.A., Gurto R.V., Udut V.V., Kuchin A.V., Chukicheva I.Ju. The pharmacokinetics of the phenolic antioxidant 4-methyl-2,6-diisobornylphenol in intravenous administration. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija – Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011; 74 (9): 20–22 (in Russ.)].
19. Opthof T., Coronel R., Wilms-Schopman F.J., Plotnikov A.N., Shlapakova I.N., Danilo P.Jr., Rosen M.R., Janse M.J. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 341–348. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.11.022.
20. Carlsson L., Abrahamsson C., Andersson B., Duker G., Schiller-Linhardt G. Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarizations. *Cardiovasc. Res*. 1993; 27 (12): 2186–2193. DOI: 10.1093/cvr/27.12.2186.
21. Millar C.K., Kralios F.A., Lux R.L. Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation*. 1985; 72 (6): 1372–1379.
22. Sedova K.A., Goshka S.L., Vityazev V.A., Shmakov D.N., Azarov J.E. Load-induced changes in ventricular repolarization: evidence of autonomic modulation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2011; Dec. 89 (12): 935–944. DOI: 10.1139/y11-098.
23. Щетинин П.П. Противоаритмическая активность диборнола в условиях модели острой ишемии и реперфузии миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (3): 153–156. [Schetinin P.P. Antiarrhythmic activity of dibornol in the conditions of the model of acute ischemia and myocardial reperfusion. *Byulleten' sibirskoj meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (3): 153–156 (in Russ.)].
24. Aiello E.A., Jabr R.I., Cole W.C. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. Role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ. Res*. 1995; Jul. 77 (1): 153–162. DOI:10.1161/01.RES.77.1.153.

Поступила в редакцию 15.05.2017

Подписана в печать 09.11.2018

**Вайкшнорайте Марина Альвирасовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии сердца, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

**Витязев Владимир Александрович**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии сердца, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

**Вахнина Надежда Алексеевна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел экологической и медицинской физиологии, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

**Шадрина Вера Дмитриевна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел экологической и медицинской физиологии, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

**Торлопов Михаил Анатольевич**, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория химии растительных полимеров, ИХ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

**Чукичева Ирина Юрьевна**, д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, ИХ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

**Кучин Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д-р хим. наук, зав. лабораторией органического синтеза и химии природных соединений, ИХ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

(✉) Вайкшнорайте Марина Альвирасовна, e-mail: m.vaykshnorayte@mail.ru.

УДК 616.127-005.4-085:615.22:612.816]-092.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-6-15>

For citation: Vaykshnorayte M.A., Vityazev V.A., Vahnina N.A., Shadrina V.D., Torlopov M.A., Chukicheva I.Y., Kuchin A.V. Influence of dibornol-HES on electrophysiological parameters in the period of restoration of blood flow in rabbit myocardium. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 6–15.

## Influence of dibornol-HES on electrophysiological parameters in the period of restoration of blood flow in rabbit myocardium

Vaykshnorayte M.A.<sup>1</sup>, Vityazev V.A.<sup>1</sup>, Vahnina N.A.<sup>1</sup>, Shadrina V.D.<sup>1</sup>,  
Torlopov M.A.<sup>2</sup>, Chukicheva I.Y.<sup>2</sup>, Kuchin A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences 50, Pervomayskaya Str., Syktyvkar, 167892, Komi Republic, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences 48, Pervomayskaya Str., Syktyvkar, 167892, Komi Republic, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Objective.** Dibornol-HES, a water-soluble drug based on the derivative of 2,6-diisobornyl-4-methylphenol Dibornol conjugated with hydroxyethyl starch, can reduce the occurrence and severity of arrhythmias by preventive intravenous administration, but it is unknown whether the drug could reduce the myocardial arrhythmogenicity once ischemia has developed at the developed ischemia.

**Materials and methods.** In the model of acute ischemia / reperfusion of the rabbit heart, the effect of Dibornol-HEC (80 mg/kg body weight of the animal) on the electrophysiological indices characterizing myocardial arrhythmogenicity (global and border dispersion of repolarization) was studied during the restoration of blood flow. In the model of acute ischemia / reperfusion with 64 unipolar epicardial leads, the activation-recovery intervals were measured and global and border dispersion of repolarization in the native rabbits (control group,  $n = 9$ ) and in the rabbits treated by Dibornol-HES (on the 25th minute of occlusion, the experimental group,  $n = 6$ ).

**Results.** The introduction of Dibornol-HES did not lead to a change in the electrocardiographic parameters of rabbits. By the 30th minute of the coronary occlusion on the ECG in the animals of the control and the experimental groups, the intervals RR, QT, QTc were shortened ( $p < 0.05$ ). In the animals of both groups by the 30th minute of coronary occlusion, the global dispersion of repolarization increased ( $p < 0.05$ ), the boundary dispersion of repolarization also increased ( $p < 0.05$ ), due to the decrease in the duration of the activation-recovery intervals in the ischemic zone ( $p < 0.05$ ). During the 30-minute reperfusion the magnitude of the global dispersion of repolarization did not change in animals of the both groups, and the magnitude of the border dispersion of repolarization in the control rabbits decreased ( $p < 0.05$ ), while in the rabbits treated by Dibornol-HES the border dispersion of repolarization did not changed.

**Conclusion.** In rabbits of the experimental group, the values of the global and border dispersions of repolarization did not differ from those of the animals in the control group. Therefore, the administration to Dibornol-HES just prior to reperfusion does not lead to the decrease in the dispersion of repolarization increased as a result of acute ischemic myocardial damage.

**Key words:** dibornol-HES, acute myocardial ischemia / reperfusion, electrocardiographic parameters, dispersion of repolarization.

**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**

The studies were conducted as a part of the Federal target program "Development of the pharmaceutical and

medical industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond", state contract No. 14.N08.12.0026.

**CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS**

The study was approved by the local ethics committee under Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar (Protocol No. 12 of 07.12.2015).

Received 15.05.2017

Accepted 09.11.2018

**Vaykshnorayte Marina A.**, PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

**Vityazev Vladimir A.**, PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

**Vahnina Nadezda A.**, PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

**Shadrina Vera D.**, PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

**Torlopov Mikhail A.**, PhD, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

**Chukicheva Irina Ju.**, DChSc, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

**Kuchin Alexander V.**, DChSc, Corresponding Member of RAS, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

(✉) **Vaykshnorayte Marina A.**, e-mail: m.vaykshnorayte@mail.ru.

УДК 616.12-008.46-06:616.155.33-076.5

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-16-22>

Для цитирования: Винс М.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Бармина С.Э., Вернер М.Д., Новицкий В.В. Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 16–22.

## Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью

Винс М.В.<sup>1</sup>, Чумакова С.П.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>1</sup>, Азарова Д.А.<sup>1</sup>, Шипулин В.М.<sup>2</sup>,  
Пряхин А.С.<sup>2</sup>, Бармина С.Э.<sup>1</sup>, Вернер М.Д.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

### РЕЗЮМЕ

**Цель работы** – оценить соотношение классических (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточных (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), неклассических (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) и переходных (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) моноцитов в крови и костном мозге у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической кардиомиопатии (ИКМП).

**Материалы и методы.** Обследованы 17 больных ИКМП и 14 практически здоровых доноров. Материалом для исследования служили венозная кровь (у больных и здоровых доноров) и красный костный мозг (у больных). В материале определяли относительное содержание различных субпопуляций моноцитов методом проточной цитометрии. Полученные результаты анализировали статистическими методами.

**Результаты.** Показано, что в крови у больных доля моноцитов с фенотипом CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> составляет 57,77 [46,35; 79,76]%; CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> – 25,06 [4,96; 42,31]%; CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> – 5,05 [4,08; 6,58]% и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> – 6,03 [3,58; 10,89]%; в костном мозге – 43,44 [40,54; 44,68]%; 0,16 [0; 1,07]%; 0,54 [0,35; 1,07]% и 54,32 [52,83; 56,08]% соответственно, что отличается от содержания клеток данных субпопуляций в крови ( $p < 0,05$ ). При этом содержание неклассических моноцитов в их крови в два раза ниже, чем у здоровых доноров, а численность остальных клеток варьирует в пределах нормы.

**Заключение.** У больных ХСН распределение моноцитов на четыре субпопуляции происходит непосредственно в кровотоке, так как в костном мозге обнаруживаются в основном классическая и переходная фракции моноцитов с преобладанием клеток CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>. Дефицит неклассических моноцитов в крови при ХСН, вероятно, связан с нарушением их экстремедуллярной дифференцировки.

**Ключевые слова:** субпопуляции моноцитов, моноцитопоз, хроническая сердечная недостаточность, гипоксия, ишемическая кардиомиопатия.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как известно, сопровождается циркуляторной гипоксией генерализованного характера.

✉ Винс Мария Васильевна, e-mail: wmw\_1991@mail.ru.

Современные данные доказывают, что в патогенезе развития и прогрессирования ХСН важную роль играют воспалительные и иммунные реакции [1]. Гипоксия непосредственно стимулирует выработку индуцируемого гипоксией фактора-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в

кардиомиоцитах и активирует моноциты и (или) макрофаги, способные продуцировать ряд провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, макрофагальный воспалительный белок-1 $\alpha$ ), ферментов и прооксидантов, что усугубляет тканевое повреждение ишемизированного миокарда [2]. Обнаруживается четкая взаимосвязь между продукцией моноцитами ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и неблагоприятными исходами ХСН [3]. Формирование моноцитоза прогнозирует усугубление сердечно-сосудистых заболеваний [4], а удаление моноцитов из ишемизированного миокарда у крыс предотвращает его реперфузионное повреждение [3]. При этом аккумуляция моноцитов в миокарде человека после инфаркта сочетается с резким уменьшением их количества в костном мозге и селезенке [5]. Данные факты демонстрируют важную роль моноцитов в патогенезе ХСН, изучение которой приобретает особую значимость в аспекте новых сведений о функциональной гетерогенности моноцитов.

В большинстве источников литературы обсуждается наличие трех фенотипических субпопуляций моноцитов у человека – классических, промежуточных и неклассических клеток. Классические CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> моноциты проявляют высокую фагоцитарную активность, первыми мигрируют в очаг воспаления, где трансформируются в воспалительные макрофаги [6]. CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> моноциты известны как промежуточные клетки, способные секретировать в большом количестве провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) [7], индуцировать ангиогенез [8], при патологии повреждать ткани сердца и других органов [9]. Неклассические моноциты с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> являются предшественниками резидентных тканевых макрофагов. Они более эффективны в отношении презентации антигена и секреции ИЛ-1, интерферона альфа (ИФН- $\alpha$ ) при слабо выраженной способности к фагоцитозу [9]. О субпопуляции переходных (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) моноцитов известно мало. Предполагается, что они являются триггерами иммунной активации и дифференцируются из классических моноцитов, но характеризуются низкой экспрессией CD14 [8].

Вышеизложенное свидетельствует не только о важной роли моноцитов различных субпопуляций в патогенезе заболеваний, ассоциированных с генерализованной гипоксией, но и о сложностях в понимании генеза этих клеток.

Целью данной работы явилась оценка соотношения субпопуляций классических, промежуточ-

ных, неклассических и переходных моноцитов в крови и костном мозге у больных с ХСН на фоне ишемической кардиомиопатии (ИКМП).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 17 больных ИКМП (16 мужчин и 1 женщина), средний возраст пациентов (52,74  $\pm$  5,19) лет, с недостаточностью кровообращения II–III функционального класса по NYHA (фракция выброса левого желудочка < 40%, конечный систолический индекс > 60 мл/м<sup>2</sup>). Критериями исключения из исследования считали наличие гематологических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний, вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, острого воспалительного процесса в момент исследования или менее чем за 1 мес до его проведения, отказ от исследования.

Группу контроля составили 14 практически здоровых доноров (9 мужчин и 5 женщин) в возрасте 48–63 лет (средний возраст (53,28  $\pm$  6,39) лет), не имеющих каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других систем органов в стадии обострения.

У больных до операции аортокоронарного шунтирования и пластики левого желудочка по Дору и у здоровых доноров утром натощак забирала 5 мл венозной крови, которую стабилизировали гепарином (25 МЕ/мл). У больных во время операции, сразу после осуществления доступа к сердцу путем срединной стернотомии, забирала 2 мл красного костного мозга непосредственно из разреза грудины и стабилизировали суспензию клеток гепарином (25 МЕ/мл). Взятие костного мозга у здоровых доноров не осуществлялось ввиду высокой травматичности процедуры, которая проводится только по строгим показаниям.

В крови и костном мозге у больных ИКМП и в крови у здоровых доноров определяли относительное содержание классических (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточных (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), неклассических (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) и переходных (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) моноцитов методом проточной цитометрии (цитофлуориметр Accuri C6 (BD Biosciens, США)), принимая за 100% все клетки, положительные по CD14. Для идентификации моноцитов в цельной крови использовали моноклональные антитела CD14-FITC и CD16-PE (BD Biosciens, США), а также лизирующий раствор (BD Biosciens, США) согласно инструкциям производителя.

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25- и 75-й процентиля  $Me [Q_1; Q_3]$ . С целью проверки гипотезы

о равенстве выборочных средних использовали критерий Манна – Уитни. Различия показателей считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаружено, что у пациентов с ХСН на фоне ИКМП содержание классических, промежуточ-

ных и неклассических моноцитов в крови превышает аналогичные показатели в костном мозге (таблица). Численность переходных  $CD14^+CD16^-$  моноцитов, напротив, в костном мозге была больше, чем в крови (см. таблицу). Таким образом, у больных ХСН в костном мозге определяются лишь единичные промежуточные и неклассические моноциты, в то время как преобладает субпопуляция переходных клеток.

Т а б л и ц а  
T a b l e

Субпопуляции исследуемых моноцитов Subpopulations of studied monocytes	Больные ХСН на фоне ИКМП Patients with CHF affected by ICMP		
	Костный мозг Bone marrow	Периферическая кровь Peripheral blood	Здоровые доноры Healthy donors
Классические моноциты $CD14^{++}CD16^-$ Classical monocytes $CD14^{++}CD16^-$	43,44 [40,54; 44,68] $p_1 = 0,039$	57,77 [46,35; 79,76] $p_2 = 0,789$	64,75 [61,34; 67,65]
Промежуточные моноциты $CD14^{++}CD16^+$ Intermediate monocytes $CD14^{++}CD16^+$	0,16 [0; 1,07] $p_1 < 0,001$	25,06 [4,96; 42,31] $p_2 = 0,310$	17,96 [15,06; 18,98]
Неклассические моноциты $CD14^+CD16^+$ Nonclassical monocytes $CD14^+CD16^+$	0,54 [0,35; 1,07] $p_1 = 0,008$	5,05 [4,08; 6,58] $p_2 = 0,008$	10,07 [9,34; 13,84]
Переходные моноциты $CD14^+CD16^-$ Transitional monocytes $CD14^+CD16^-$	54,32 [52,83; 56,08] $p_1 < 0,001$	6,03 [3,58; 10,89] $p_2 = 0,915$	6,80 [5,03; 6,87]

П р и м е ч а н и е. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; уровень статистической значимости различий между содержанием аналогичных субпопуляций моноцитов в крови и костном мозге у больных ХСН ( $p_1$ ), по сравнению с численностью аналогичных субпопуляций моноцитов в крови у здоровых доноров ( $p_2$ ).

N o t e. CHF – chronic heart failure, ICMP – ischemic cardiomyopathy; the level of statistical significance of the differences between the content of similar subpopulations of monocytes in the blood and bone marrow in patients with CHF ( $p_1$ ), in comparison with the number of similar subpopulations of monocytes in the blood in healthy donors ( $p_2$ ).

Как известно, моноциты образуются в красном костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток под влиянием ИЛ-10 и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ). Они считаются системным резервуаром миелоидных предшественников для обновления тканевых макрофагов и дендритных клеток [10]. Гомеостатический контроль развития моноцитов и (или) макрофагов в основном зависит от концентрации колониестимулирующего фактора макрофагов (М-КСФ), продуцируемого стромальными клетками-предшественницами [10]. Зрелые моноциты, в свою очередь, экспрессируют М-КСФ-рецепторы и удаляют циркулирующий М-КСФ, что позволяет поддерживать цикл обратной связи, ответственный за пролиферацию моноцитов [11]. ГМ-КСФ при этом участвует больше в индукции гемопоэза во время воспаления, чем в

поддержании гомеостаза в физиологических условиях [10].

На сегодняшний день неизвестно, являются ли субпопуляции моноцитов конечными стадиями различных путей дифференцировки одного общего предшественника или же они представляют собой последовательные стадии созревания общего пути дифференцировки разных клеток-предшественниц [10]. Последнее предположение согласуется с результатами настоящего исследования. Наиболее ранними предшественниками для всех трех субпопуляций моноцитов, очевидно, являются переходные моноциты  $CD14^+CD16^-$ , которые преобладают в красном костном мозге (см. таблицу). Классические, промежуточные и неклассические моноциты, по-видимому, не являются самостоятельными миелоидными линиями, так как последние две субпопуляции клеток практи-

чески отсутствуют в костном мозге (см. таблицу). Также маловероятно, что переходные моноциты происходят из фракции классических клеток путем редукции экспрессии CD14 [8]. Скорее, наоборот, классические клетки дифференцируются из переходных моноцитов.

В крови у пациентов с ХСН на фоне ИКМП относительное содержание переходных моноцитов соответствовало показателям у здоровых доноров (см. таблицу). При этом количество классических моноцитов у больных ИКМП проявляло тенденцию к снижению в сочетании с обратным изменением числа промежуточных клеток. Указанные отклонения, хотя и не являются статистически значимыми, но укладываются в современные представления о генезе моноцитов различных фракций. Существует мнение, что классические формы моноцитов могут дифференцироваться в промежуточные [10]. Вероятно, у больных ИКМП этот процесс протекает несколько активнее, чем в норме. Единственным статистически значимым изменением субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ИКМП явилось почти двукратное снижение количества неклассических моноцитов по отношению к их числу у здоровых доноров (см. таблицу), что может быть обусловлено нарушением их дифференцировки, очевидно, вне костного мозга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ХСН на фоне ИКМП, требующей хирургического лечения, моноциты в костном мозге подразделяются иммунофенотипически в основном на классическую и переходную субпопуляции с преобладанием последней. Распределение моноцитов на общеизвестные субпопуляции – классические, промежуточные и неклассические клетки – происходит уже непосредственно в кровотоке с преимущественной их дифференцировкой в CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> (классические) клетки. При этом в крови у больных ИКМП содержание неклассических моноцитов в два раза ниже, чем у здоровых доноров, при том, что численность клеток остальных субпопуляций соответствует норме. Дефицит неклассических моноцитов в крови при ХСН, вероятно, вызван нарушением их экстрамедуллярной дифференцировки.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Винс М.В. – пробоподготовка биоматериала, выполнение метода проточной цитометрии, анализ литературы, интерпретация результатов исследования, написание и оформление текста рукописи. Чумакова С.П. – разработка дизайна исследования, статистическая обработка результатов и их интерпретация, участие в написании и оформлении текста рукописи. Уразова О.И. – интерпретация результатов, участие в написании текста рукописи. Азарова Д.А. – взаимодействие с пациентами и здоровыми донорами. Шипулин В.М. – формирование идеи исследования, консультирование соавторов по кардиологическим вопросам, интерпретация результатов. Пряхин А.С. – взаимодействие с пациентами, обеспечение забора биоматериала, консультирование соавторов по кардиологическим вопросам. Бармина С.Э. – участие в написании текста рукописи. Вернер М.Д. – участие в пробоподготовке биоматериала для проточной цитометрии, участие в написании текста рукописи. Новицкий В.В. – консультирование соавторов по гематологическим аспектам исследования, корректировка текста рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 18-015-00160\18) и Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (договор № 14.W02.18.2690-НШ).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 26 от 15.11.2010 г.).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heymans S., Hirsch E., Anker S.D., Aukrust P., Balligand J.L., Cohen-Tervaert J.W., Drexler H., Filippatos G., Felix S.B., Gullestad L., Hilfiker-Kleiner D., Janssens S., Latini R., Neubauer G., Paulus W.J., Pieske B., Ponikowski P., Schroen B., Schultheiss H.P., Tschope C., Van Bilsen M., Zannad F., McMurray J., Shah A.M. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (2): 119–129. DOI: 10.1093 / eurjhf / hfn043.
2. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования.* 2014; 10 (5): 930–935. [Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Polarization of macrophages in the modern concept of the formation of an immune response. *Meditinskiye nauki. Fundamental'nye issledovaniya – Medical Sciences. Fundamental Research.* 2014; 10 (5): 930–935 (in Russ.).]
3. Glezeva N., Voon V., Watson C., Horgan S., McDonald K., Ledwidge M., Baugh J. Exaggerated inflammation and

- monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis. *J. Card. Fail.* 2015; 21 (2): 167–177. DOI: 10.1016 / j. cardfail.2014.11.004.
4. Hilgendorf Ingo, Swirski Filip K., Swirski M.D. Making a difference: Monocyte Heterogeneity in Cardiovascular Disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14 (5): 450–459. DOI: 10.1007 / s11883-012-0274-8.
  5. Laan A.M., Ter Horst E.N., Delewi R., Begieneman M.P., Krijnen P.A., Hirsch A., Lavaei M., Nahrendorf M., Horrevoets A.J., Niessen H.W., Piek J.J. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur. Heart. J.* 2014; 35 (6): 376–385. DOI: 10.1093 / eurheartj / eht331.
  6. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Субпопуляционный состав моноцитов – прогностический маркер тяжелых осложнений системного воспалительного ответа после операции коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2014; 4: 5–12. [Matveyeva V.G., Golovkin A.S., Grigoriev E.V. Subpopulation of monocytes is a prognostic marker of severe complications of a systemic inflammatory response after coronary artery bypass surgery. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy – Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2014; 4: 5–12 (in Russ.)].
  7. Barisionea C., Garibaldia S., Ghigliottia G., Fabbia P., Altieria P., Casalea M., Spallarossaa P., Berteroa G., Balbia M., Corsigliab L., Brunellia C. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients. *Disease Markers.* 2010; 28 (2): 115–124. DOI: 10.3233 / DMA-2010-0691.
  8. Loems Ziegler-Heitbrock, Thomas P.J. Hofer. Toward a Refined Definition of Monocyte Subsets. *Front Immunol.* 2013; 4: 23. DOI: 10.3389 / fimmu.2013.00023.
  9. Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (10): 1426–1430.
  10. Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front Immunol.* 2014; 5: 514. DOI: 10.3389 / fimmu.2014.00514.
  11. Hamilton J.A. Colony-stimulating factor in inflammation and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (7): 533–544. DOI: 10.1038 / nri2356.

Поступила в редакцию 16.07.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Винс Мария Васильевна, ассистент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

Чумакова Светлана Петровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

Азарова Дарья Александровна, соискатель, СибГМУ, г. Томск.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, науч. руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1956-0692.

Пряхин Андрей Сергеевич, аспирант, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Бармина Светлана Эдуардовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-8666-3259.

Вернер Марина Дмитриевна, студент 4-го курса, СибГМУ, г. Томск.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

(✉) Винс Мария Васильевна, e-mail: wmw\_1991@mail.ru.

УДК 616.12-008.46-06:616.155.33-076.5

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-16-22>

For citation: Vins M.V., Chumakova S.P., Urazova O.I., Azarova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Barmina S.E., Werner M.D., Novitskiy V.V. Monocyte subpopulations of blood and bone marrow in patients with chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 16–22.

## Monocyte subpopulations of blood and bone marrow in patients with chronic heart failure

Vins M.V.<sup>1</sup>, Chumakova S.P.<sup>1</sup>, Urazova O.I.<sup>1</sup>, Azarova D.A.<sup>1</sup>, Shipulin V.M.<sup>2</sup>,  
Pryakhin A.S.<sup>2</sup>, Barmina S.E.<sup>1</sup>, Werner M.D.<sup>1</sup>, Novitskiy V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moskov Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of the Russian Academy of Sciences (RAS)

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim of the investigation** was to evaluate the ratio of classical (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), nonclassical (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) and transient (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) monocytes in the blood and bone marrow in patients with chronic heart failure (CHF) against ischemic cardiomyopathy (ICMP).

**Materials and methods.** 17 patients with ICMP and 14 practically healthy donors were observed. The material of the study was venous blood (in patients and healthy donors) and red bone marrow (in patients). In the materials the relative content of different monocytes subpopulations was determined by flow cytometry. The obtained results were analyzed by statistical methods.

**Results.** It is shown that in the blood of patients the proportion of monocytes with the phenotype CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> is 57.77 [of 46.35; 79.76]%, CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> – 25.06 [4.96; 42.31]%, CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> 5.05 [4.08; 6.58]% and CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> – 6.03 [3.58; 10.89]%; in the bone marrow – 43.44 [40.54; 44.68]%, 0.16 [0; 1.07]%, 0.54 [0.35; 1.07]% and 54.32 [52.83; 56.08]%, respectively, which is different from the content of the data cells subpopulations in the blood ( $p < 0.05$ ). At the same time, the content of non-classical monocytes in the patients' blood is 2 times lower than in healthy donors, and the number of other cells varies within the norm.

**Conclusion.** The differentiation of monocytes into 4 subpopulations in patients with CHF occurs directly in the bloodstream, since mainly the classical and transitional monocyte fractions with the prevalence of the latter are present in the bone marrow. Deficiency of non-classical monocytes of blood in CHF is probably associated with a disruption of their extramedullary differentiation.

**Key words:** monocyte subpopulations, monocytopoiesis, chronic heart failure, hypoxia, ischemic cardiomyopathy.

### 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

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (Contract

No. 18-015-00160\18) and the Council on Grants of the President of the Russian Federation for leading scientific schools (Contract No. 14.W02.18.2690-HIII).

### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the SSMU (Protocol No. 26 of 15.11.2010 r.).

---

Received 16.07.2018

Accepted 09.11.2018

**Vins Mariia V.**, Assistant, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Chumakova Svetlana P.**, DM, Associate Professor, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

**Urazova Olga I.**, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

**Azarova Darija A.**, PhD Applicant, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Shipulin Vladimir M.**, DM, Professor, Honored Science Worker of Russian Federation, Head of the Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1956-0692.

**Prjahn Andrey S.**, PhD Student, Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Barmina Svetlana E.**, PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8666-3259.

**Verner Marina D.**, 4th year Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Novitskiy Vyacheslav V.**, DM, Professor, Academician of RAS, Honored Science Worker of Russian Federation, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

(✉) **Vins Mariia V.**, e-mail: wmw\_1991@mail.ru.

УДК 616.441-008.64-036.12-06:57.052.6]-092.9  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-23-32>

Для цитирования: Гайнуллина Д.К., Селиванова Е.К., Шарова А.П., Тарасова О.С. Повышение констрикторного влияния Rho-киназы в артериях скелетных мышц и сердца при хроническом гипотиреозе у крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 23–32.

## Повышение констрикторного влияния Rho-киназы в артериях скелетных мышц и сердца при хроническом гипотиреозе у крыс

Гайнуллина Д.К.<sup>1,2</sup>, Селиванова Е.К.<sup>1,2</sup>, Шарова А.П.<sup>2</sup>, Тарасова О.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова  
Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, 1

<sup>2</sup> Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем  
Российской академии наук (ГНИЦ РФ – ИМБП РАН)  
Россия, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Известно, что снижение секреторной активности щитовидной железы может сопровождаться повышением общего периферического сопротивления сосудов. Данная работа была направлена на проверку гипотезы, что хронический гипотиреоз приводит к увеличению вазоконстрикторного влияния Rho-киназы в резистивных артериях скелетных мышц и сердца взрослых крыс.

**Материалы и методы.** Самцы крыс линии Вистар получали тиреостатик пропилтиоурацил (0,025%) в питьевой воде, начиная с 10-недельного возраста ( $n = 10$ ). Крысы контрольной группы пили воду без тиреостатика ( $n = 10$ ). Через 14 нед проводили регистрацию в изометрическом режиме сократительных реакций артерий икроножной мышцы (на агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов метоксамин) и перегородочной артерии сердца (на агонист рецепторов тромбоксана A<sub>2</sub> U46619). Влияние Rho-киназы на сокращение артерий оценивали с использованием ее ингибитора Y27632 (3 мкМ).

**Результаты.** Потребление пропилтиоурацила сопровождалось выраженным снижением содержания тиреоидных гормонов и повышением содержания общего холестерина в сыворотке крови животных, а также уменьшением массы тела и максимальной силы сокращения исследуемых артерий. Однако базальный тонус и реактивность в ответ на умеренные концентрации агонистов в артериях крыс с гипотиреозом были увеличенными по сравнению с контрольными животными. Действие Y27632 значительно ослабляло сократительные ответы артерий икроножной мышцы и сердца и нивелировало различия между двумя группами крыс.

**Заключение.** Хронический гипотиреоз приводит к повышению активности сигнального пути Rho-киназы в артериях скелетной мышцы и сердца, что проявляется в увеличении спонтанного тонуса этих артерий и их реактивности на агонисты.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, пропилтиоурацил, мелкие артерии,  $\alpha_1$ -адренорецепторы, рецепторы тромбоксана A<sub>2</sub>.

✉ Тарасова Ольга Сергеевна, e-mail: ost.msu@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Гормоны щитовидной железы регулируют многие процессы в организме человека и животных, в том числе развитие кровеносной системы и ее работу во взрослом возрасте [1]. В связи с этим нарушения тиреоидной оси, которые относятся к числу наиболее распространенных эндокринных расстройств [2], сопровождаются патологическими изменениями кровообращения. Общее периферическое сопротивление сосудов при гипотиреозе растет [3, 4], что указывает на повышение тонуса резистивных сосудов (мелких артерий и артериол), которые являются ключевыми регуляторами кровоснабжения жизненно важных органов.

В подавляющем большинстве ранее опубликованных работ оценивалось влияние хронического гипотиреоза лишь на артерии эластического типа. Подавление тиреоидной функции сопровождалось уменьшением сократительных ответов аорты при адренергической стимуляции [5–9]. На резистивном участке сосудистого русла эффекты тиреоидного дефицита описаны только для висцеральных органов. Было показано, что гипотиреоз уменьшает адренергические вазоконстрикторные ответы в почке [7], хотя не изменяет их в тонком кишечнике [10].

Следует отметить, что анализ сосудистых эффектов при тиреоидном дефиците осложнен из-за широкого спектра разных экспериментальных моделей гипотиреоза, применяемых в течение различных временных интервалов. На основании данных о связи хронического гипотиреоза с повышением общего периферического сопротивления сосудов [3, 4] можно предположить, что увеличение вазоконстрикторных реакций проявляется при продолжительном подавлении тиреоидной функции, тогда как в цитированных выше работах [7, 10] длительность тиреоидного дефицита была весьма ограничена (не превышала 6 нед). Кроме того, артерии некоторых органов могут быть более предрасположенными к изменению реактивности при хроническом гипотиреозе. Например, гипотиреоз приводит к уменьшению кровоснабжения скелетных мышц [11] и сердца [12, 13], что может быть связано с увеличением тонуса резистивных артерий этих регионов. Одним из механизмов повышения сосудистого сопротивления при гипотиреозе являются дисфункция эндотелия и уменьшение биодоступности оксида азота [14, 15].

Еще одним механизмом может быть увеличение активности киназы, активируемой белком RhoA – Rho-киназы [16]. По нашим данным,

гипотиреоз в антенатальном или раннем постнатальном периоде приводит к активации этого сигнального пути в резистивных артериях и, соответственно, увеличению вазоконстрикторных реакций [17, 18]. Однако роль этого механизма в регуляции сокращения сосудов при гипотиреозе, который развивается во взрослом организме, остается неясной.

Таким образом, данная работа была направлена на проверку гипотезы, что хронический гипотиреоз, индуцированный у крыс во взрослом возрасте, приводит к увеличению вазоконстрикторного влияния Rho-киназы в резистивных артериях скелетных мышц и сердца.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Моделирование хронического гипотиреоза у крыс.* В экспериментах использовали самцов крыс линии Вистар ( $n = 20$ ), полученных из питомника ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Крыс содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. В возрасте 10 нед животных случайным образом распределяли на две равные группы (контрольную и гипотиреоидную). Крысы гипотиреоидной группы получали в качестве питья раствор 6-пропил-2-тиоурацила (0,025%) в течение 14 нед, крысы контрольной группы пили обычную воду. Через 2, 5 и 10 нед от начала потребления тиреостатика брали образцы крови (объем 250–300 мкл) из надреза кончика хвоста для анализа содержания гормонов. Через 14 нед потребления тиреостатика (в возрасте 24 нед) крыс анестезировали  $\text{CO}_2$  и декапитировали гильотиной. Сначала отбирали образцы крови, затем изолировали суральные артерии, приносящие кровь к латеральной и медиальной головкам икроножной мышцы, и артерию межжелудочковой перегородки сердца. Кроме того, взвешивали икроножную мышцу (целиком) и левый желудочек сердца (с перегородкой) для оценки влияния гипотиреоза на массу этих органов.

*Оценка показателей крови.* Для получения сыворотки образцы крови выдерживали 20 мин при комнатной температуре и 40 мин в холодильнике (4 °C), затем центрифугировали при 4 300 g в течение 15 мин. Сыворотку отбирали и хранили при –20 °C до последующего анализа. Для определения содержания общего тироксина ( $T_4$ ) и свободного трийодтиронина ( $T_3$ ) использовали ИФА-наборы ЗАО «НВО Иммунотех» (Россия). Содержание общего холестерина в сыворотке определяли в автоматическом анализаторе (A-25 Biosystems, Испания).

*Эксперименты на изолированных артериях.* Из артерий вырезали кольцевые сегменты длиной 2 мм и закрепляли их в многоканальном миографе (410А, 420М или 620М, DMT, Дания) для регистрации сократительной активности в изометрическом режиме. Показания тензометрических датчиков оцифровывали с частотой 10 Гц с использованием аналого-цифрового преобразователя (E14 140, L CARD, Россия) и регистрировали при помощи программы PowerGraph 3.3 (ДИСофт, Россия). В экспериментах использовали раствор следующего состава: NaCl – 120 мМ, NaHCO<sub>3</sub> – 26 мМ, KCl – 4,5 мМ, CaCl<sub>2</sub> – 1,6 мМ, MgSO<sub>4</sub> – 1 мМ, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2 мМ, D-глюкоза – 5,5 мМ, ЭДТА – 0,025 мМ, HEPES – 5 мМ. Раствор непрерывно аэрировали карбогеном (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) для оксигенации и поддержания pH 7,4.

После стабилизации температуры на уровне 37 °С определяли растяжение препарата, оптимальное для проявления сократительной активности, в ходе этой процедуры также вычисляли внутренний диаметр сосуда, соответствующий давлению 100 мм рт. ст. ( $d_{100}$ ) [19]. Затем препараты артерий икроножной мышцы активировали последовательным добавлением норадреналина (10 мкМ) и метоксамина (агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов, 10 мкМ). Препараты коронарных артерий активировали путем двукратной аппликации агониста рецепторов тромбоксана A2 U46619 (1 мкМ), поскольку артерии сердца малочувствительны к агонистам  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Длительность каждого активирующего сокращения составляла 5 мин, а интервал между ними – 15 мин. Функциональное состояние эндотелия оценивали по реакции расслабления на ацетилхолин (10 мкМ) на фоне предсокращения, вызванного норадреналином (1 мкМ) или U46619 (0,3 мкМ). Если препараты не реагировали на ацетилхолин, их исключали из эксперимента.

Протокол эксперимента предполагал исследование реакций двух соседних сегментов одной и той же артерии. В начале эксперимента для обоих сегментов регистрировали зависимость «концентрация – эффект» на агонист (метоксамин (0,01–100 мкМ) или U46619 (1–3 мкМ)); как правило, реакции двух сегментов не различались. После отмычки от агониста к одному сегменту артерии добавляли ингибитор Rho-киназы Y27632 (3 мкМ), а к другому – такой же объем растворителя (H<sub>2</sub>O, 15 мкл). Через 20 мин проводили вторую зависимость «концентрация – эффект» на агонист, аналогичную первой. Эффекты Y27632 оценивали путем сравнения реакций двух сегментов во второй зависимости «концентрация – эффект».

В работе использовали норадреналин, метоксамин, ацетилхолин, DEA/NO и 6-пропил-2-тиоурацил (Sigma-Aldrich), Y27632 (Calbiochem) и U46619 (Cauman).

При обработке результатов из значения силы при каждой концентрации вазоконстриктора вычитали значение «пассивной» силы, соответствующее полному расслаблению гладкой мышцы препарата (в присутствии 1 мкМ донора оксида азота DEA/NO). Полученные значения активной силы выражали в % от максимальной силы сокращения препарата, определенной по первой зависимости «концентрация – эффект». Далее зависимости «концентрация – эффект» аппроксимировали уравнением сигмоидальной кривой с переменным наклоном в программе GraphPad Prism 6.0 (La Jolla, CA) для расчета значения  $pD_2$  – показателя чувствительности к агонисту ( $pD_2 = -\lg EC_{50}$ , где EC<sub>50</sub> – концентрация агониста, соответствующая 50% от максимальной силы).

*Статистическая обработка результатов.* Статистическую обработку результатов проводили в программе GraphPad Prism 6.0 с использованием двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений или непарного *t*-критерия Стьюдента. Нормальное распределение значений было подтверждено с использованием критерия Д'Агостино – Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Все данные представлены как среднее и ошибка среднего  $M \pm m$ ,  $n$  – количество крыс в группе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Характеристика модели хронического гипотиреоза.* Животные, потреблявшие раствор пропиштиурацила, характеризовались отсутствием прироста массы тела, в отличие от контрольных крыс (рис. 1, а), в связи с чем к концу 14-недельного периода потребления тиреостатика различие в массе тела между двумя группами крыс составило примерно 1,5 раза. Масса икроножной мышцы и левого желудочка сердца также уменьшалась в результате потребления тиреостатика, однако нормированные на массу тела значения не различались между группами (табл. 1).

Содержание общего T<sub>4</sub> отражает секреторную активность щитовидной железы, а содержание свободного T<sub>3</sub> – концентрацию активного гормона в крови. Потребление пропиштиурацила сопровождалось выраженным и стабильным снижением общего T<sub>4</sub> в крови крыс (рис. 1, б), содержание свободного T<sub>3</sub> также было сниженным на всех этапах эксперимента (рис. 1, с).

Кроме того, содержание общего холестерина в сыворотке крови после 14 нед потребления тиреостатика было повышенным у крыс с гипотиреозом по сравнению с контролем:  $(3,09 \pm 0,12)$  мМ и  $(2,23 \pm 0,06)$  мМ соответственно ( $p < 0,001$ ).

*Эффекты хронического гипотиреоза на сократительные ответы артерий икроножной мышцы.* Внутренний диаметр и максимальная сила сокращения артерий икроножной мышцы были уменьшены у крыс с гипотиреозом по сравнению с контрольными (табл. 2). Вместе с тем артерии крыс

с гипотиреозом демонстрировали сравнительно высокий уровень спонтанного тонуса (более 15% от максимальной силы сокращения), значительно превышавший уровень тонуса у контрольных животных (всего 5% от максимальной силы сокращения) (рис. 2, а). Сократительные ответы артерий икроножной мышцы на метоксамин в области умеренных концентраций агониста (рис. 2, а) и чувствительность артерий к метоксамину (см. табл. 2) также были увеличены у крыс с гипотиреозом по сравнению с контрольными животными.

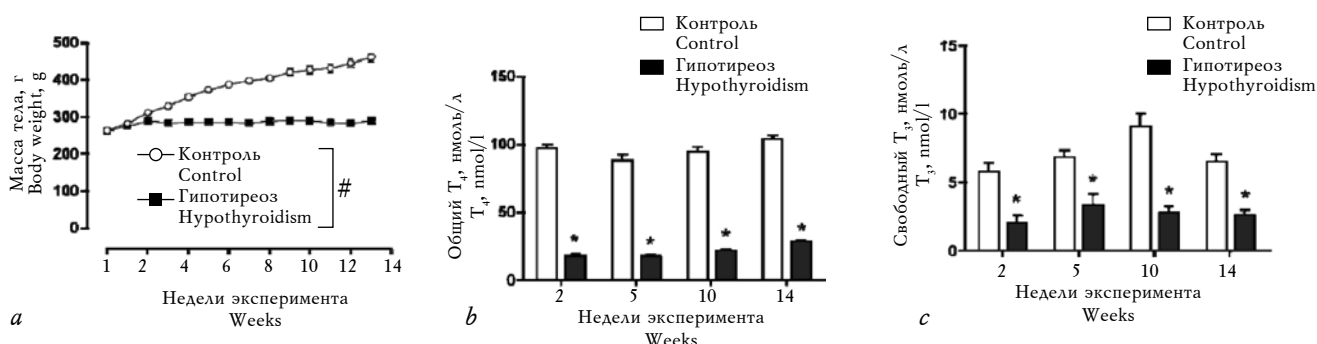


Рис. 1. Влияние 6-пропил-2-тиоурацила (0,025% в питьевой воде) на массу тела и содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс. Динамика массы тела (а), содержания общего тироксина (Т<sub>4</sub>, б) и содержания свободного трийодтиронина (Т<sub>3</sub>, с) у потреблявших тиреостатик (n = 10) и контрольных (n = 10) крыс в течение эксперимента. Точка «0» (а) соответствует началу потребления тиреостатика. \*p < 0,05 по сравнению с контрольной группой (t-критерий Стьюдента), # p < 0,05 (двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений)

Fig. 1. The influence of 6-propyl-2-thiouracil consumption (0,025% in drinking water) on the body weight and serum thyroid hormones level: a – body weight gain, b – serum total thyroxine level, c – serum free triiodothyronine level of the rats received antithyroid drug (n = 10) and control rats (n = 10) during the experiment. “0” point (a) represents the start of experiment. \* p < 0,05 in comparison with control group (Student’s unpaired t-test), # p < 0.05 (repeated measures ANOVA)

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Масса икроножной мышцы (ИМ) и левого желудочка (ЛЖ) сердца у крыс, M ± m Gastrocnemius muscle (GM) and left ventricle (LV) of the heart in rats, M ± m		
Показатель Characteristic	Контроль, n = 10 Control, n = 10	Гипотиреоз, n = 10 Hypothyroidism, n = 10
Масса ИМ, г GM weight, g	2,56 ± 0,09	1,53 ± 0,04*
Масса ЛЖ, г LV weight, g	0,89 ± 0,03	0,53 ± 0,02*
Масса тела, г Body weight, g	479,0 ± 13,0	296,0 ± 3,0
Масса ИМ/100 г массы тела GM weight/100 g body weight	0,54 ± 0,01	0,52 ± 0,01
Масса ЛЖ/100 г массы тела LV weight/100 g body weight	0,19 ± 0,01	0,18 ± 0,01

П р и м е ч а н и е. ЛЖ включает в себя межжелудочковую перегородку.  
\* p < 0,05 по сравнению с группой «Контроль» (t-критерий Стьюдента).  
N o t e. LV included the interventricular septum.  
\* p < 0.05 as compared to Control (unpaired Student’s t-test).

Характеристики артерий икроножной мышцы и сердца у крыс двух экспериментальных групп,  $M \pm m$   
 Characteristics of gastrocnemius muscle and coronary arteries in rats from two experimental groups,  $M \pm m$

Показатель Characteristic	Артерии икроножной мышцы Gastrocnemius muscle arteries		Коронарные артерии Coronary arteries	
	Контроль, $n = 8$ Control, $n = 8$	Гипотиреоз, $n = 7$ Hypothyroidism, $n = 7$	Контроль, $n = 7$ Control, $n = 7$	Гипотиреоз, $n = 8$ Hypothyroidism, $n = 8$
Диаметр ( $d_{100}$ ), мкм Diameter ( $d_{100}$ ), $\mu\text{m}$	358 $\pm$ 11	312 $\pm$ 12*	359 $\pm$ 18	314 $\pm$ 10*
Максимальная сила, мН Maximum force, mN	30,8 $\pm$ 2,6	24,8 $\pm$ 0,4*	11,2 $\pm$ 0,6	9,0 $\pm$ 0,8*
$pD_2$ в присутствии растворителя $pD_2$ in the absence of Y27632	6,05 $\pm$ 0,06	6,34 $\pm$ 0,07 *	5,30 $\pm$ 0,13	5,51 $\pm$ 0,16
$pD_2$ в присутствии Y27632 $pD_2$ in the presence of Y27632	5,47 $\pm$ 0,05 #	5,51 $\pm$ 0,05 #	4,86 $\pm$ 0,11 #	4,97 $\pm$ 0,10 #

П р и м е ч а н и е.  $d_{100}$  – внутренний диаметр, соответствующий давлению 100 мм рт. ст.;  $pD_2$  – отрицательный десятичный логарифм концентрации агониста (метоксамина для артерий икроножной мышцы или U46619 для артерий сердца), соответствующий 50% от максимальной силы.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Контроль»; #  $p < 0,05$  по сравнению со значением в присутствии растворителя (непарный t-критерий Стьюдента).

Note.  $d_{100}$  – inner diameter corresponding to the transmural pressure of 100 mm Hg;  $pD_2$  – negative logarithm of the agonist concentration (methoxamine for gastrocnemius arteries or U46619 for coronary arteries), which induced 50% of the maximum force. \*  $p < 0.05$  as compared to Control (unpaired Student's t-test); #  $p < 0.05$  compared to  $pD_2$  in the absence of Y27632 (paired Student's t-test).

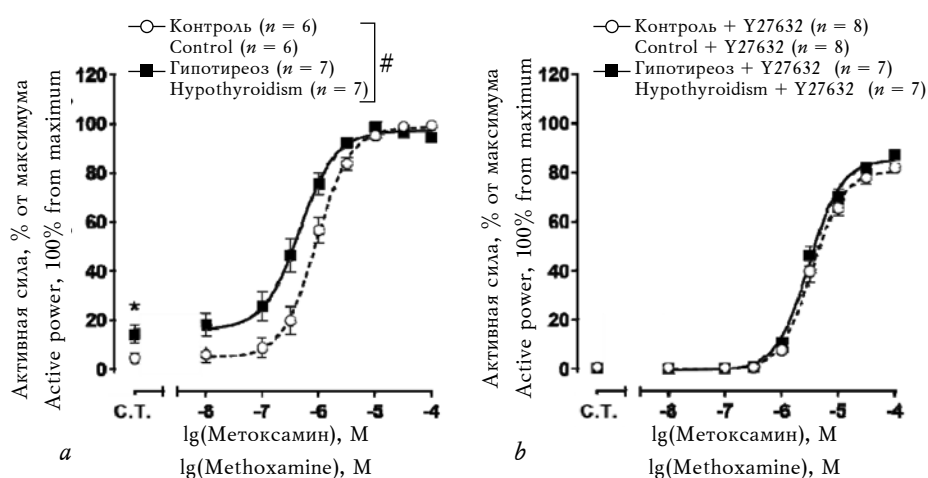


Рис. 2. Эффекты хронического гипотиреоза на сократительные ответы артерий икроножной мышцы. Уровень спонтанного тонуса (С.Т.) и сократительные ответы артерий на метоксамин в присутствии растворителя (а) или ингибитора Rho-киназы Y27632 (б). \*  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента), #  $p < 0,05$  (двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений) по сравнению с соответствующим контролем

Fig. 2. Effects of chronic hypothyroidism on the contractile responses of gastrocnemius muscle arteries. Basal tone level (Tone) and methoxamine-induced contractile responses in the presence of vehicle (a) or Rho-kinase inhibitor Y27632 (b). \*  $p < 0.05$  (Student's unpaired t-test), #  $p < 0.05$  (repeated measures ANOVA)

Ингибирование Rho-киназы с помощью Y27632 устраняло спонтанный тонус артерий, а также приводило к уменьшению сократительных ответов на метоксамин в обеих группах животных, что видно по снижению чувствительности артерий к агонисту (см. табл. 2). Важно, что в присутствии

Y27632 сократительные ответы артерий двух групп крыс не различались (рис. 2, б). Этот результат позволяет связать обусловленное гипотиреозом повышение реактивности артерий на метоксамин с увеличением вклада Rho-киназы в регуляцию сокращения.

Эффекты хронического гипотиреоза на сократительные ответы артерий сердца. Коронарные артерии крыс с гипотиреозом также демонстрировали уменьшение внутреннего диаметра и максимальной силы сокращения по сравнению с артериями контрольных крыс (см. табл. 2). Артерии гипотиреодных крыс развивали спонтанный тонус (около 20% от максимальной силы сокращения), в артериях контрольных крыс уровень спонтанного тонуса был намного ниже (рис. 3, а). Сократительные ответы артерий сердца на U46619 были увеличены у животных с гипотиреозом по сравнению с контролем, особенно при действии низких концентраций агониста (рис. 3, а), хотя чувствительность арте-

рий к U46619 у двух групп крыс не различалась (см. табл. 2).

Ингибирование Rho-киназы подавляло спонтанный тонус в артериях крыс с гипотиреозом (рис. 3, б), а также приводило к уменьшению сократительных ответов на U46619 (рис. 3, б) и чувствительности артерий к U46619 (см. табл. 2) у обеих групп крыс. В присутствии Y27632 сократительные ответы на U46619 статистически значимо не различались между группами «Контроль» и «Гипотиреоз» (рис. 3, б). Таким образом, в артериях сердца, как и скелетных мышц, острый гипотиреоз приводил к усилению сократительных реакций, что было связано с увеличением вклада Rho-киназы.

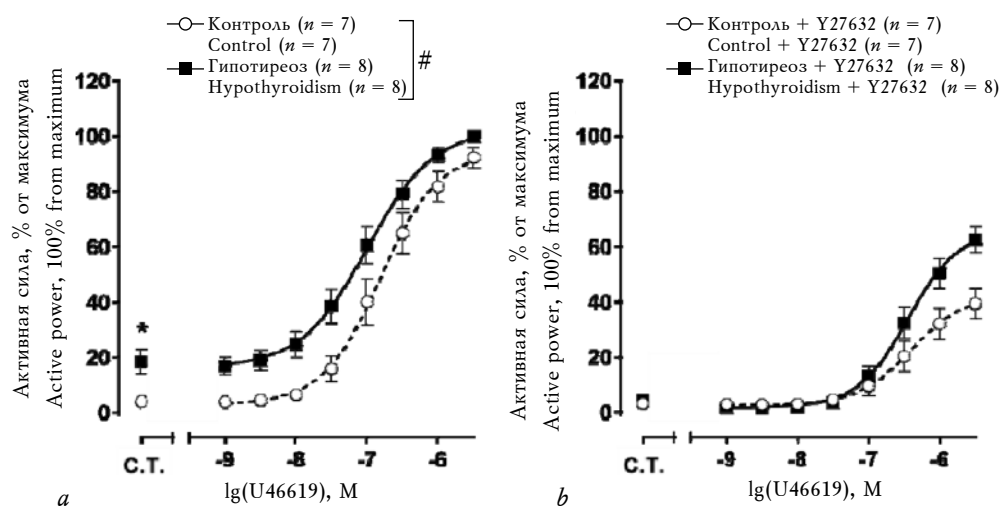


Рис. 3. Эффекты хронического гипотиреоза на сократительные ответы артерий сердца. Уровень спонтанного тонуса (С.Т.) и сократительные ответы артерий на U46619 в присутствии растворителя (а) или ингибитора Rho-киназы Y27632 (б). \*  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента), #  $p < 0,05$  (двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений)

Fig. 3. Effects of chronic hypothyroidism on the contractile responses of coronary arteries. Basal tone level (Tone) and U46619-induced contractile responses in the presence of vehicle (a) or Rho-kinase inhibitor Y27632 (b). \*  $p < 0.05$  (Student's unpaired t-test), #  $p < 0.05$  (repeated measures ANOVA)

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе впервые выявлено увеличение вклада Rho-киназы в регуляцию сокращения артерий разных органов при гипотиреозе у взрослых крыс, индуцированном хроническим потреблением пропилтиоурацила. Это вещество ингибирует активность тиреопероксидазы и дейодиназы I-го типа, что уменьшает как общую продукцию тиреоидных гормонов, так и превращение  $T_4$  в более активный  $T_3$  [20]. Следует отметить, что концентрация тиреостатика в питьевой воде в нашей работе не превышала использовавшуюся в раннее

проведенных исследованиях [6, 11, 14]. Потребление пропилтиоурацила взрослыми крысами уже через 2 нед приводило к существенному падению содержания  $T_4$  и  $T_3$  в крови, причем уровень гормонов оставался пониженным на протяжении всего периода потребления тиреостатика, что свидетельствует о стойком подавлении тиреоидного статуса в нашей экспериментальной модели. Помимо этого, при экспериментальном гипотиреозе у крыс отсутствовал прирост массы тела и повышалось содержание холестерина в крови, что характерно для гипотиреоидных состояний [21]. Таким образом, после 14 нед потребления

пропилтиоурацила крысы демонстрировали ярко выраженные признаки гипотиреоза.

Масса скелетной мышцы и сердца у крыс с гипотиреозом уменьшалась, однако это изменение было пропорционально снижению массы тела; сходные эффекты продолжительного гипотиреоза на массу органов были описаны ранее [14]. Кроме того, у крыс с гипотиреозом наблюдалось уменьшение внутреннего диаметра и максимальной сократимости артерий скелетной мышцы и сердца. Эти изменения могут быть обусловлены как общим снижением массы тела в результате потребления тиреостатика, так и специфическим влиянием гипотиреоза на артерии. Уменьшение внутреннего диаметра может отражать структурное ремоделирование артерий в результате хронического уменьшения скорости кровотока [11–13], а уменьшение максимальной силы артериальных препаратов – уменьшение толщины меди или же снижение содержания сократительных белков в гладкомышечных клетках.

Несмотря на снижение максимальной сократимости мелкие артерии крыс с гипотиреозом демонстрировали повышение сократительных ответов при умеренном уровне активации, который, по нашему мнению, лучше соответствует условиям функционирования артерий *in vivo*, чем максимальный уровень сократительной активности. Примечательно, что для артерий эластического типа при хроническом гипотиреозе характерно снижение как максимальной силы сокращения, так и чувствительности к агонистам [5, 6].

Сопоставление наших результатов с данными литературы позволяет заключить, что эффекты длительного гипотиреоза на артерии эластического типа (аорта) и более мелкие артерии резистивного типа могут качественно различаться или же повышение чувствительности артерий к агонистам наблюдается лишь при длительном гипотиреозе. Второе предположение согласуется с данными об отсутствии подобных изменений и на резистивном участке артериального русла при гипотиреозе длительностью всего 4–6 нед [7, 10]. По нашему опыту, изменение вклада сигнального пути Rho-киназы, например в результате денервации сосудов, происходит более медленно, чем адаптация других механизмов регуляции гладкомышечного сокращения [22, 23].

Следует отметить, что сходные с хроническим гипотиреозом во взрослом возрасте изменения реактивности артерий были обнаружены нами при исследовании сосудистых эффектов антенатального гипотиреоза, который также сопровождается увеличением сократительных от-

ветов артерий икроножной мышцы и сердца во взрослом возрасте, через много недель после нормализации тиреоидного статуса [18, 24]. Таким образом, дефицит тиреоидного влияния как в раннем периоде онтогенеза, так и во взрослом возрасте приводит к усилению роли Rho-киназы в регуляции сокращения.

Повышение активности сигнального пути Rho-киназы при хроническом гипотиреозе может происходить по нескольким механизмам. Например, оно может быть сопряжено с изменением липидного обмена [21] и повышением содержания холестерина в крови, что может приводить к активации Rho-киназы RhoA-независимым способом [25]. Еще одним стимулом к повышению активности Rho-киназы может быть влияние активных форм кислорода, поскольку известно, что гипотиреоз провоцирует развитие окислительного стресса [15, 26]. Наконец, можно предположить, что тиреоидные гормоны негативно регулируют экспрессию или активность белковых участников Rho-киназного каскада в клетках сосудистой стенки и, следовательно, при гипотиреозе происходит растормаживание такого влияния. Несмотря на привлекательность этого объяснения, экспериментальные подтверждения в его пользу пока отсутствуют.

Наконец, следует отметить, что Rho-киназа может служить фактором повышения сосудистой сократимости путем влияния на функционирование как гладкомышечных, так эндотелиальных клеток сосудистой стенки. В гладкомышечных клетках действие Rho-киназы в основном направлено на повышение чувствительности сократительного аппарата к  $Ca^{2+}$ , а в эндотелиальных – на снижение активности и экспрессии NO-синтазы [16]. В связи с этим повышение активности Rho-киназы может служить одним из механизмов снижения продукции NO и его антиконстрикторного влияния, которые характерны для хронического гипотиреоза [14, 15].

Поскольку Rho-киназа вовлечена в регуляцию сосудистых ответов практически на любые вазоконстрикторные стимулы [16], закономерности, показанные нами с использованием метоксаминна и U46619, могут иметь более общее и даже глобальное значение для регуляции тонуса резистивных сосудов при хроническом гипотиреозе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический гипотиреоз приводит к повышению влияния сигнального пути Rho-киназы в артериях икроножной мышцы и сердца, что

проявляется в увеличении спонтанного тонуса этих артерий и их реактивности на констрикторные стимулы. Следует отметить, что повышение вазомоторного влияния Rho-киназы является маркером многих патологий сердечно-сосудистой системы [16]. Повышение активности этого сигнального пути может служить одной из причин нарушения кровоснабжения скелетных мышц и сердца при хроническом гипотиреозе [11–13], что неизбежно ведет к снижению работоспособности и качества жизни.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект №14-15-00704.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 472 от 29.05.2018 г.).

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96: 257–268. DOI:10.1016/j.mcna.2012.01.006.
- Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan CM, Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14: 301–316. DOI:10.1038/nrendo.2018.18.
- Owen P.J.D., Sabit R., Lazarus J.H. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid.* 2007; 17 (6): 519–524. DOI: 10.1089/thy.2007.0051.
- Vargas F., Moreno J.M., Rodriguez-Gomez I., Wangenstein R., Osuna A., Alvarez-Guerra M., Garcia-Estac J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154 (2): 197–212. DOI: 10.1530/eje.1.02093.
- Gunasekera R.D., Kuriyama H. The influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines. *Br. J. Pharmacol.* 1990; 99 (3): 541–547.
- Bacos G., Martinez F., Grimaldo J.L., Franco M. Adenosine participates in regulation of smooth muscle relaxation in aortas from rats with experimental hypothyroidism. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80 (6): 507–514. DOI: 10.1139/Y02-064.
- Sabio J.M., Rodriguez-Maresca M., Luna J.D., Garcia del Rno C., Vargas F. Vascular reactivity to vasoconstrictors in aorta and renal vasculature of hyperthyroid and hypothyroid rats. *Pharmacology.* 1994; 49 (4): 257–264.
- Pantos C., Mourouzis C., Katramadou M., Saranteas T., Mourouzis I., Karageorgiou H., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Asimacopoulos P., Cokkinos D.V. Decreased vascular reactivity to alpha1 adrenergic stimulation in the presence of hypothyroid state: a part of an adaptive response? *Int. Angiol.* 2006; 25 (2): 216–220.
- Rahmani M.A., Cheema I.R., Sen S., Peoples B., Riley S.R. The effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha 1- and alpha 2-adrenergic responsiveness in rat aortic smooth muscle. *Artery.* 1987; 14 (6): 362–383.
- Ishac E.J., Pennefather J.N. The influence of the thyroid state upon responses to noradrenaline and phentolamine in perfused mesenteric arterioles from the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 1983; 35 (7): 466–468.
- McAllister R.M., Delp M.D., Thayer K.A., Laughlin M.H. Muscle blood flow during exercise in sedentary and trained hypothyroid rats. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (6 Pt 2): H1949–1954.
- Traub-Weidinger T., Graf S., Beheshti M., Ofluoglu S., Zetting G., Khorsand A., Nekolla S.G., Kletter K., Dudczak R., Pirich C. Coronary vasoreactivity in subjects with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism before and after supplementation with thyroxine. *Thyroid.* 2012; 22 (3): 245–251. DOI: 10.1089/thy.2011.0183.
- Sara J.D., Zhang M., Gharib H., Lerman L.O., Lerman A. Hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction in women. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (8): e002225. DOI: 10.1161/JAHA.115.002225.
- McAllister R.M., Albarracin I., Price E.M., Smith T.K., Turk J.R., Wyatt K.D. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. *J. Endocrinol.* 2005; 185 (1): 111–119. DOI: 10.1677/joe.1.06022.
- La Vignera S., Condorelli R., Vicari E., Calogero A.E. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *J. Endocrinol. Invest.* 2012; 35 (1): 96–103. DOI: 10.3275/8190.
- Shimokawa H., Sunamura S., Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2016; 118 (2): 352–366. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306532.
- Sofronova S.I., Gaynullina D.K., Shvetsova A.A., Borzykh A.A., Selivanova E.K., Sharova A.P., Martyanov A.A., Tarasova O.S. Antenatal/early postnatal hypothyroidism alters arterial tone regulation in 2-week-old rats. *J. Endocrinol.* 2017; 235 (2): 137–151. DOI: 10.1530/JOE-17-0225.
- Gaynullina D.K., Sofronova S.I., Shvetsova A.A., Selivanova E.K., Sharova A.P., Martyanov A.A., Tarasova O.S. Antenatal/early postnatal hypothyroidism increases the contribution of Rho-kinase to contractile responses of mesenteric and skeletal muscle arteries in adult rats. *Pediatr. Res.* 2018. May 23. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41390-018-0029-5.
- Mulvany M.J., Halpern W. Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Circ. Res.* 1977; 41 (1): 19–26.

20. Manna D., Roy G., Muges G. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46 (11): 2706–2715. DOI: 10.1021/ar4001229.
21. Duntas L.H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96 (2): 269–281. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.01.012.
22. Puzdrova V.A., Kudryashova T.V., Gaynullina D.K., Mochalov S.V., Aalkjaer C., Nilsson H., Vorotnikov A.V., Schubert R., Tarasova O.S. Trophic action of sympathetic nerves reduces arterial smooth muscle Ca<sup>2+</sup>-sensitivity during early post-natal development in rats. *Acta Physiol. (Oxf).* 2014; 212 (2): 128–141. DOI: 10.1111/apha.12331.
23. Tarasova O.S., Mochalov S.V., Tarasova N.V., Vorotnikov A.V., Schubert R. Rho-kinase is particularly important for vascular smooth muscle contraction in newborn and sympathectomized rats. *Acta Physiol.* 2010; 199: 27–28.
24. Gaynullina D.K., Sofronova S.I., Selivanova E.K., Shvetsova A.A., Borzykh A.A., Sharova A.P., Kostyunina D.S., Martyanov A.A., Tarasova O.S. NO-mediated anticontractile effect of the endothelium is abolished in coronary arteries of adult rats with antenatal/early postnatal hypothyroidism. *Nitric. Oxide.* 2017; 63: 21–28. DOI: 10.1016/j.niox.2016.12.007.
25. Morikage N., Kishi H., Sato M., Guo F., Shirao S., Yano T., Soma M., Hamano K., Esato K., Kobayashi S. Cholesterol primes vascular smooth muscle to induce Ca<sup>2+</sup>-sensitization mediated by a sphingosylphosphorylcholine-Rho-kinase pathway: possible role for membrane raft. *Circ. Res.* 2006; 99: 299–306. DOI: 10.1161/01.RES.0000235877.33682.e9.
26. Engin A.B., Sepici-Dincel A., Gonul I.I., Engin A. Oxidative stress-induced endothelial cell damage in thyroidectomized rat. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2012; 64: 481–485. DOI: 10.1016/j.etp.2010.11.002.

Поступила в редакцию 01.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Гайнуллина Дина К., канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, кафедра физиологии человека и животных биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова; ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии мышечной деятельности, ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва.

Селиванова Екатерина Константиновна, аспирант, кафедра физиологии человека и животных биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова; мл. науч. сотрудник, лаборатория физиологии мышечной деятельности, ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва.

Шарова Анна Петровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория физиологии мышечной деятельности, ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва.

Тарасова Ольга Сергеевна, д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова; вед. науч. сотрудник, лаборатория физиологии мышечной деятельности, ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва. ORCID ID 0000-0002-4230-3849.

✉ Тарасова Ольга Сергеевна, e-mail: ost.msu@gmail.com.

УДК 616.441-008.64-036.12-06:57.052.6]-092.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-23-32>

For citation: Gaynullina D.K., Selivanova E.K., Sharova A.P., Tarasova O.S. Increase in the constrictor effects of Rho-kinase in skeletal muscle and coronary arteries of rats with chronic hypothyroidism. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 23–32.

## Increase in the constrictor effects of Rho-kinase in skeletal muscle and coronary arteries of rats with chronic hypothyroidism

Gaynullina D.K.<sup>1,2</sup>, Selivanova E.K.<sup>1,2</sup>, Sharova A.P.<sup>2</sup>, Tarasova O.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University  
1, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russian Federation

<sup>2</sup> State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences  
76A, Khoroshevskoe Shosse, Moscow, 123007, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** The deficit of thyroid function is known to be accompanied by an increase in the overall peripheral vascular resistance. This work tested the hypothesis that long-term hypothyroidism leads to an increase in the vasoconstrictor effect of Rho-kinase in skeletal muscle and heart resistance arteries of adult rats.

**Materials and methods.** Male Wistar rats consumed the antithyroid drug propylthiouracil (PTU) in drinking water (0.025%), starting at 10 weeks of age. The rats of the control group received PTU-free water. After 14 weeks, the contractile responses of the gastrocnemius muscle arteries (to the  $\alpha_1$ -adrenoceptor agonist methoxamine) and the septal coronary artery (to the thromboxane  $A_2$  receptor agonist U46619) were isometrically recorded. The contribution of the Rho-kinase to the arterial contractile responses was assessed using inhibitor Y27632 (3  $\mu$ M).

**Results.** The consumption of propylthiouracil was accompanied by a marked decrease of thyroid hormone concentrations and an increase in total cholesterol serum level as well as a decrease in body weight. Maximal contractile responses of studied arteries were also reduced in hypothyroid rats. However, basal tone and reactivity to the moderate concentrations of agonists in arteries of hypothyroid rats were increased compared to control animals. Y27632 significantly weakened the contractile responses of the arteries and negated the differences between the two groups of rats.

**Conclusion.** Chronic hypothyroidism leads to an increase in the activity of the Rho-kinase signaling pathway in the arteries of the gastrocnemius muscle and heart, which results in the increase of the spontaneous tone of the arteries and their reactivity to agonists.

**Key words:** thyroid gland, propylthiouracil, small arteries,  $\alpha_1$ -adrenoceptors, thromboxane  $A_2$  receptors.

#### 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 study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 14-15-00704).

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 472 от 29.05.2018).

Received 01.08.2018  
Accepted 09.11.2018

**Gaynullina Dina K.**, PhD, Senior Researcher, Department of Human and Animal Physiology, M.V. Lomonosov Moscow State University; Senior Researcher, Laboratory of Exercise Physiology, State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

**Selivanova Ekaterina K.**, PhD Student, Department of Human and Animal Physiology, M.V. Lomonosov Moscow State University; Junior Researcher, Laboratory of Exercise Physiology, State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

**Sharova Anna P.**, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Exercise Physiology, State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

**Tarasova Olga S.**, DBSc, Professor, Department of Human and Animal Physiology, M.V. Lomonosov Moscow State University; Leading Researcher of the Laboratory of Exercise Physiology, State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation. ORCID ID 0000-0002-4230-3849.

(✉) **Tarasova Olga S.**, e-mail: ost.msu@gmail.com.

УДК 616.12-053.81-07:159.942.22

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-33-41>

Для цитирования: Григорьев П.Е., Васильева И.В. Связь экзистенциальных характеристик и жизнестойкости с психосоматической кардиосимптоматикой у лиц молодого возраста. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 33–41.

## Связь экзистенциальных характеристик и жизнестойкости с психосоматической кардиосимптоматикой у лиц молодого возраста

Григорьев П.Е.<sup>1,2</sup>, Васильева И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского  
Россия, 295007, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4

<sup>2</sup> Тюменский государственный университет  
Россия, 625003, г. Тюмень, ул. Семакова, 10

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценка особенностей психологического благополучия и жизнестойкости у лиц юношеского возраста с психосоматической кардиосимптоматикой.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 80 человек в возрасте 18–24 лет, условно здоровая выборка. Для оценки экзистенциальных характеристик использовалась шкала психологического благополучия К. Рифф в адаптации Н.Н. Лепешинского. Для оценки психологического качества «жизнестойкость» использовался опросник С. Мадди в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой. Для оценки психосоматического компонента кардиосимптоматики – Гиссенский опросник психосоматических жалоб (Bluhner E., Sner G., адаптация В.М. Абабкова, С.М. Бабина, Г.А. Исуриной и др.). Использовались методы описательной статистики, критерий Манна – Уитни для независимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным попарным сравнением с помощью критерия Ньюмена – Кейлса.

**Результаты.** Для представителей условно здоровой выборки в возрасте 18–24 лет выраженность психосоматических кардионарушений относительно гомогенна по полу и по возрасту; наиболее значимые различия по экзистенциальным характеристикам и жизнестойкости в связи с выраженностью психосоматической кардиосимптоматики приходится на показатели «вовлеченности», «контроля», «управления средой».

**Заключение.** Наиболее значимый и дискриминирующий вклад в профилактику психосоматических кардионарушений вносят такие экзистенциальные и стресс-совладающие характеристики личности, как способность эффективно использовать жизненные ситуации для достижения собственных целей, бороться за достижение успеха и получать результат от своих действий, стремиться к максимальному вовлечению в интересующие виды деятельности во имя отрефлексированного, осознанного смысла в жизни.

**Ключевые слова:** кардиосимптомы, жизнестойкость, психологическое благополучие, психосоматика.

### ВВЕДЕНИЕ

Связь между психическим и соматическим – важнейший компонент психологической саморегуляции человека. Кардиопатология является ве-

дущим фактором смертности в развитых странах: «800,9 умерших на 100 000 населения» [1], тогда как следующий по распространенности фактор смертности – внешние воздействия (несчастные случаи, убийства, самоубийства) – 212,7. В РФ по состоянию на 2005 г. смертность от сердечно-

✉ Григорьев Павел Евгеньевич, e-mail: grigorievpe@cfuv.ru.

сосудистых заболеваний составляет 56% от общих причин смертности [2]. По данным В.И. Харченко и соавт. [1], смертность в РФ от болезней системы кровообращения выше среди мужчин и женщин, чем в западных странах. С.А. Шальнова и соавт. [3] установили положительную связь смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровня доходов. Однако анализ доходов и уровня смертности в менее развитых странах показывает, что смертность зависит в данном случае от доходов опосредованно. Выживаемость обеспечивает доступность компонентов здорового образа жизни: правильного питания, дозированной физической активности, способности конструктивно справляться с повседневным стрессом. В частности, в работе [4] показано, что физическая нагрузка опосредованно снижает стрессовые переживания. Одним из факторов патогенеза психосоматических нарушений являются личностные особенности [5], они могут способствовать уязвимости индивида к воздействию острых или хронических психотравмирующих ситуаций. Исследования [6] показывают, что наложение психосоциальных стрессов резко увеличивает риск кардиозаболеваний. D.J. Wiebe [7] описывает модели так называемого стресс-модерирования, исходя из положений о том, что личность влияет на здоровье через особенности практики отношения к своему здоровью. И в отношении болезни личность влияет на особенности проявления болезни (поведенческие, когнитивные, эмоциональные характеристики личности, переживающей эту болезнь), но не на фактическую болезнь.

Основные психологические компоненты кардиосимптомов связаны со страхами, негативным, угнетенным или, наоборот, ажитированным эмоциональным фоном: эти факторы оказывают негативное влияние на течение и развитие кардиосимптомов [8]. Насколько комфортно чувствуют себя пациенты с выраженной кардиосимптоматикой, каковы их самоощущения целостности и осмысленности своей жизни, готовности и способности справляться со стрессорами? Ответы на эти вопросы важны для адекватного представления лечащими врачами психологической картины мира и самоощущений таких пациентов и выбора эффективного взаимодействия в терапевтическом процессе.

Модель психологического благополучия К. Рифф [9] включает в себе следующие компоненты: 1) позитивные, доверительные отношения с окружающими людьми; готовность соперничать и строить близкие отношения (шкала «позитивные отношения»); 2) способность отстаивать

свою социальную позицию, оценка своего поведения исходя из внутренних критериев, связанных с выработанными самостоятельно ценностями, но не антисоциальными (шкала «автономия»); 3) способность эффективно использовать социальные ситуации, управлять ими для достижения собственных целей (шкала «управление средой»); 4) восприятие себя постоянно самореализовывающимся, готовность принимать новый опыт, меняться в соответствии с ним (шкала «личностный рост»); 5) наличие цели в жизни, которая пронизывает прошлую, настоящую и будущую жизнь человека и организует ее (шкала «цели в жизни»); 6) позитивное принятие себя как человека со своими возможностями и ограничениями (шкала «самопринятие»).

Совокупность этих характеристик дает комплексное представление о психологическом благополучии человека (шкала «психологическое благополучие»). Модель жизнестойкости С. Мадди [10] состоит из трех компонентов, складывающихся в комплексную систему убеждений о себе и о мире, препятствующих стрессовому реагированию: 1) вовлеченность как получение удовольствия от реализуемой деятельности: учебы, работы, любой активности, которая приносит человеку удовольствие и занимает значимую часть его жизни (шкала «вовлеченность»); 2) контроль как убежденность в возможности влиять на происходящие с человеком ситуации (шкала «контроль»); 3) принятие риска как убежденность в том, что все произошедшее идет на пользу, для развития самого человека, его возможностей (шкала «принятие риска»). Совокупность этих характеристик описывает способность человека препятствовать возникновению внутреннего напряжения, воспринимать стрессоры как менее значимые (шкала «жизнестойкость»). Цель настоящей работы – анализ связи выраженности психосоматической кардиосимптоматики с факторами психологического благополучия и жизнестойкости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У испытуемых была проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы методом снятия и анализа электрокардиограммы; по каждому из обследованных получали заключение терапевта на основании осмотра и сбора анамнеза. Условно здоровую выборку для исследования составили 80 человек, 19 лиц мужского пола и 61 – женского, 18–24 лет.

Для проведения исследования были использованы следующие методики: шкала психоло-

гического благополучия К. Рифф в адаптации Н.Н. Лепешинского [9]; тест жизнестойкости С. Мадди в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Расказовой [10]; Гиссенский опросник психосоматических жалоб [11].

Эти психодиагностические инструменты позволили оценить, с одной стороны, именно психосоматический компонент жалоб респондентов, поскольку в Гиссенский опросник включены указания только на соматические симптомы, входящие в картину психосоматических расстройств. С другой стороны, оценить субъективное ощущение психологического благополучия как целостности и осмысленности своей экзистенции и собственной жизнестойкости как экзистенциальной готовности преодолевать источники стресса из окружающего мира. Данные Гиссенского опросника были проанализированы по шкалам «истощение» (общая потеря жизненного тонуса, постоянное ощущение потребности в помощи) и «сердечные жалобы» (основные недомогания, по мнению респондентов, локализируются в сердечно-сосудистой сфере). Шкалу «сердечные жалобы» используют для выявления интенсивности субъективных недомоганий, связанных с частотой таких проявлений, как сердечные приступы, приступы одышки, колющие или тянущие боли в груди, ощущение кома в горле, сужение горла, спазмы, головокружения, учащение сердцебиения, перебои в работе сердца, замирание сердца. Шкала «истощение» значима тем, что является базовой для выявления всех психосоматических нарушений.

Методы статистической обработки данных: описательные статистики (данные представлены как выборочное среднее и стандартная ошибка выборочного среднего  $M \pm m$ ), критерий Манна – Уитни  $U$  для независимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными сравнения с помощью критерия Ньюмена – Кейлса (Newman – Keuls test). Перед применением параметрических методов нормальность распределения анализируемых рядов данных проверялась с помощью

критерия Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk test of normality).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде всего, были проанализированы возможные половые различия по параметру «сердечные жалобы». Так, в подвыборках мужчин и женщин медианные значения этого параметра одинаковы и составили по 3, статистические различия центральной тенденции по критерию Манна – Уитни статистически не значимы ( $U = 536$ ;  $p = 0,6269$ ). Это позволило нам принять решение об анализе выборки в совокупности, без разделения по полу, и сделать вывод о том, что в юношеском возрасте выраженность психосоматической кардиосимптоматики не связана с полом. Кроме того, в концептуально близком исследовании [12] было показано, что для показателей воспринимаемого стресса и жизнестойкости эффектов для переменной «пол» не обнаружено.

Далее выборка была разделена по уровням сердечных жалоб, исходя из квартильных значений вариационного ряда сердечных жалоб для данной выборки. Нижний квартиль равен 1, верхний – 4. Первый (0–1 балл) – жалобы отсутствуют или незначительны; второй (2–3 балла) – присутствуют жалобы средней интенсивности; третий (более 4 баллов) – жалобы высокой или очень высокой интенсивности в пределах значений данной выборки. В этой связи следует отметить, что, поскольку выборка испытуемых является условно здоровой, показатели психосоматических нарушений по шкалам «истощение» и «сердечные жалобы» находятся в пределах нормативного коридора (табл. 1), хотя и наблюдается связанный рост уровня сердечных жалоб и снижения жизненной энергии. Представления испытуемых о том, каков источник кардиосимптомов – в соматическом или в психологическом состоянии, также равномерно распределяются: люди одинаково часто полагают, что причины и в той, и в другой сфере.

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Описательные статистики для оцениваемых параметров, $M \pm m$ Descriptive statistics for estimated parameters, $M \pm m$				
Показатель Characteristic	Вся выборка Complete sample	Уровень сердечных жалоб, баллы Level of cardiac complaints, points		
		0–1	2–3	≥4
Возраст Age	20,41 ± 0,36	20,14 ± 0,40	20,78 ± 0,85	20,48 ± 0,79
Истощение Exhaustion	7,84 ± 0,59	5,78 ± 0,71	8,17 ± 1,08	11,00 ± 1,18

О к о н ч а н и е т а б л . 1  
E n d o f t a b l e 1

Показатель Characteristic	Вся выборка Complete sample	Уровень сердечных жалоб, баллы Level of cardiac complaints, points		
		0–1	2–3	≥4
Сердечные жалобы Heart complaints	2,89 ± 0,37	0,50 ± 0,08	2,48 ± 0,11	7,43 ± 0,67
Физические причины Physical reasons	1,79 ± 0,11	1,53 ± 0,17	2,13 ± 0,18	1,86 ± 0,21
Психологические причины Psychological reasons	2,03 ± 0,11	1,78 ± 0,19	2,09 ± 0,18	2,38 ± 0,16
Вовлеченность Engagement	31,51 ± 1,09	35,50 ± 1,38	30,48 ± 2,00	25,81 ± 2,07
Контроль Control	28,10 ± 0,86	31,03 ± 1,17	25,35 ± 1,63	26,10 ± 1,56
Принятие риска Risk acceptance	17,55 ± 0,56	18,86 ± 0,75	16,65 ± 1,18	16,29 ± 1,06
Жизнестойкость Resilience	77,29 ± 2,24	85,39 ± 2,91	72,48 ± 4,38	68,67 ± 4,05
Положительные отношения с другими Positive relationships with others	59,00 ± 1,15	61,64 ± 1,78	58,61 ± 1,68	54,90 ± 2,33
Автономия Autonomy	58,44 ± 1,21	60,14 ± 1,97	54,74 ± 2,09	59,57 ± 1,96
Управление окружением Management of surrounding persons	56,24 ± 1,24	60,75 ± 1,75	54,70 ± 2,21	50,19 ± 2,06
Личностный рост Personal growth	66,23 ± 1,11	67,78 ± 1,70	63,26 ± 2,18	66,81 ± 1,86
Цель в жизни Aims in life	62,28 ± 1,42	65,53 ± 2,12	60,61 ± 2,56	58,52 ± 2,65
Самопринятие Self-acceptance	56,74 ± 1,36	60,22 ± 1,63	54,39 ± 2,83	53,33 ± 2,90
Психологическое благополучие Mental well-being	344,23 ± 5,30	361,17 ± 8,03	331,74 ± 10,14	328,86 ± 7,82

Показатели жизнестойкости для подгрупп с низким и средним уровнем кардиосимптоматики являются средненормативными. Для подгрупп с высокими показателями кардиосимптоматики по шкалам «вовлеченность» и «контроль» и по комплексной шкале «жизнестойкость» происходит снижение этих характеристик.

Экзистенциальные показатели психологического благополучия также для подгрупп с низким и средним уровнем кардиосимптоматики являются средненормативными. Для подгрупп с высокими показателями кардиосимптоматики по шкале «управление окружением» и комплексной шкале «психологическое благополучие» наблюдается снижение характеристик. Комплексный показатель «психологическое благополучие» образуется шестью параметрами, и, несмотря на то, что большинство респондентов остались на средненормативном уровне, именно шкала «управление окружением» оказала влияние на изменение их общего экзистенциального состояния.

После этого был проведен однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве группирующей переменной были уровни сердечных жалоб, а в качестве зависимых переменных – остальные оцениваемые параметры (табл. 2).

В исследуемой группе наблюдается ожидаемая зависимость роста истощения от выраженности психосоматических кардиосимптомов (рис. 1). Среди компонентов жизнестойкости вклад в различия между подвыборками испытуемых студентов вносит показатель вовлеченности (рис. 2).

Такой компонент, как контроль в структуре жизнестойкости, также является дискриминирующим между уровнями выраженности психосоматических кардиосимптомов (рис. 3). Экзистенциальные характеристики, описывающие психологическое благополучие у молодых людей, указывают на то, что респондентам с минимальной выраженностью кардиосимптоматики чаще удается использовать складывающиеся ситуации в свою пользу или создавать таковые, чтобы успешнее достигать собственных целей (рис. 4).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа и апостериорных сравнений оцениваемых параметров в зависимости от уровня сердечных жалоб

The results of the one-way analysis of variance (ANOVA) and post hoc tests of the parameters assessed depending on the level of cardiac complaints

Показатель Characteristic	Уровень сердечных жалоб Level of cardiac complaints		Попарные сравнения, Newman – Keuls test, <i>p</i> Pair-wise comparison, Newman – Keuls test, <i>p</i>	ANOVA, F(2, 77); <i>p</i>
	Баллы Points	<i>M</i> ± <i>m</i>		
Возраст Age	(1) 0–1	20,14 ± 0,40	(12) 0,7661	0,27528; 0,76010
	(2) 2–3	20,78 ± 0,85	(23) 0,7411	
	(3) ≥4	20,48 ± 0,79	(31) 0,7162	
Истощение Exhaustion	(1) 0–1	5,78 ± 0,71	(12) 0,0830	7,7821; 0,00084*
	(2) 2–3	8,17 ± 1,08	(23) 0,0417	
	(3) ≥4	11,00 ± 1,18	(31) 0,0008*	
Физические причины Physical reasons	(1) 0–1	1,53 ± 0,17	(12) 0,0756	2,7934; 0,06742
	(2) 2–3	2,13 ± 0,18	(23) 0,3191	
	(3) ≥4	1,86 ± 0,21	(31) 0,2305	
Психологические причины Psychological reasons	(1) 0–1	1,78 ± 0,19	(12) 0,2563	2,6838; 0,07469
	(2) 2–3	2,09 ± 0,18	(23) 0,2802	
	(3) ≥4	2,38 ± 0,16	(31) 0,0723	
Вовлеченность Engagement	(1) 0–1	35,50 ± 1,38	(12) 0,0508	7,9229; 0,00074*
	(2) 2–3	30,48 ± 2,00	(23) =0,0689	
	(3) ≥4	25,81 ± 2,07	(31) 0,0008*	
Контроль Control	(1) 0–1	31,03 ± 1,17	(12) 0,0192	5,3392; 0,00674*
	(2) 2–3	25,35 ± 1,63	(23) 0,7167	
	(3) ≥4	26,10 ± 1,56	(31) 0,0187*	
Принятие риска Risk acceptance	(1) 0–1	18,86 ± 0,75	(12) 0,1166	2,3322; 0,10391
	(2) 2–3	16,65 ± 1,18	(23) 0,7931	
	(3) ≥4	16,29 ± 1,06	(31) 0,1603	
Жизнестойкость Resilience	(1) 0–1	85,39 ± 2,91	(12) 0,0172	6,2881; 0,00295*
	(2) 2–3	72,48 ± 4,38	(23) 0,4742	
	(3) ≥4	68,67 ± 4,05	(31) 0,0065*	
Положительные отношения с другими Positive relationships with others	(1) 0–1	61,64 ± 1,78	(12) 0,2852	3,0314; 0,05404
	(2) 2–3	58,61 ± 1,68	(23) 0,1923	
	(3) ≥4	54,90 ± 2,33	(31) 0,0498	
Автономия Autonomy	(1) 0–1	60,14 ± 1,97	(12) 0,1766	1,9616; 0,14760
	(2) 2–3	54,74 ± 2,09	(23) 0,1115	
	(3) ≥4	59,57 ± 1,96	(31) ,8506	
Управление окружением Management of surrounding persons	(1) 0–1	60,75 ± 1,75	(12) 0,0396*	7,3769; 0,00117*
	(2) 2–3	54,70 ± 2,21	(23) 0,1233	
	(3) ≥4	50,19 ± 2,06	(31) 0,0014*	
Личностный рост Personal growth	(1) 0–1	67,78 ± 1,70	(12) 0,2406	1,5218; 0,22481
	(2) 2–3	63,26 ± 2,18	(23) 0,2051	
	(3) ≥4	66,81 ± 1,86	(31) 0,7283	
Цель в жизни Aims in life	(1) 0–1	65,53 ± 2,12	(12) 0,1648	2,3846; 0,09890
	(2) 2–3	60,61 ± 2,56	(23) 0,5540	
	(3) ≥4	58,52 ± 2,65	(31) 0,1198	
Самопринятие Self-acceptance	(1) 0–1	60,22 ± 1,63	(12) 0,0863	2,8419; 0,06445
	(2) 2–3	54,39 ± 2,83	(23) 0,7534	
	(3) ≥4	53,33 ± 2,90	(31) 0,1066	
Психологическое благополучие Mental well-being	(1) 0–1	361,17 ± 8,03	(12) 0,0242*	4,5724; 0,01329*
	(2) 2–3	331,74 ± 10,14	(23) 0,8224	
	(3) ≥4	328,86 ± 7,82	(31) 0,0359*	

Примечание. В скобках указаны сравниваемые группы по уровням сердечных жалоб.

\**p* < 0,05.

Note. Compared groups by levels of cardiac complaints are indicated in parentheses.

\* *p* < 0.05.

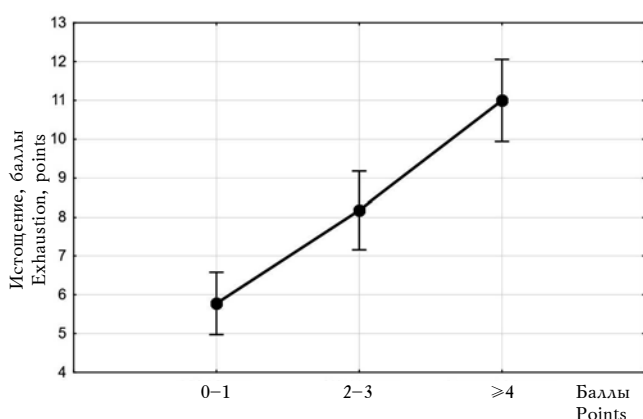


Рис. 1. Зависимость истощения от уровня сердечных жалоб (однофакторный дисперсионный анализ)

Fig. 1. Dependence of exhaustion on the level of cardiac complaints (one-way ANOVA test)

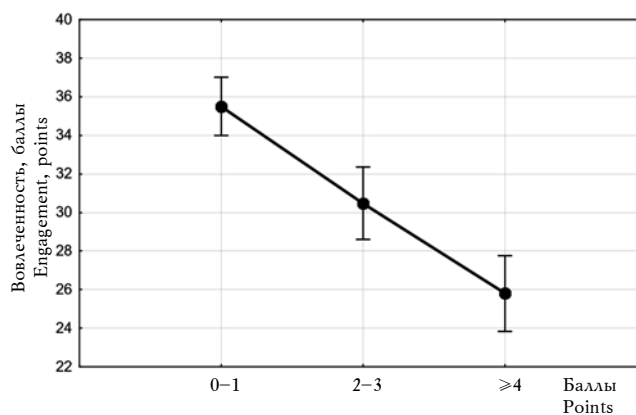


Рис. 2. Зависимость вовлеченности от уровня сердечных жалоб (однофакторный дисперсионный анализ)

Fig. 2. The dependence of engagement on the level of cardiac complaints (one-way ANOVA test)

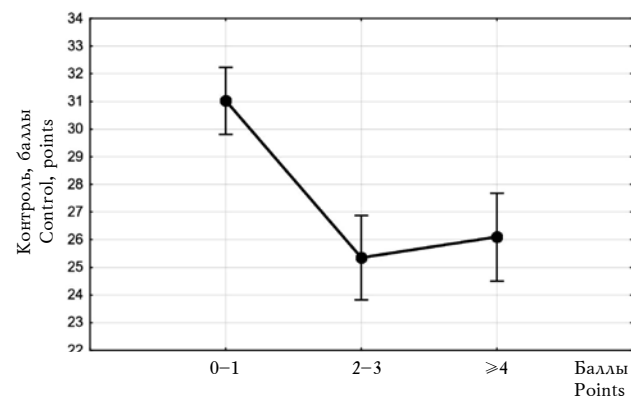


Рис. 3. Зависимость контроля от уровня сердечных жалоб (однофакторный дисперсионный анализ)

Fig. 3. Dependence of control on the level of cardiac complaints (one-way ANOVA test)

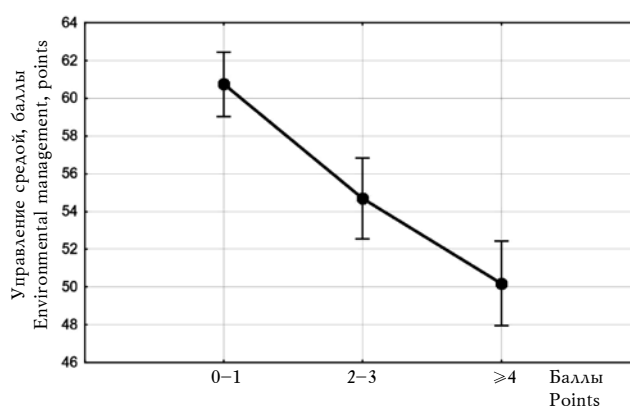


Рис. 4. Зависимость управления средой от уровня сердечных жалоб (однофакторный дисперсионный анализ)

Fig. 4. Dependence of environmental management on the level of cardiac complaints (one-way ANOVA test)

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследуемой выборки характерна однородность по возрастным характеристикам. Зависимость выраженности психосоматической кардиосимптоматики от возраста не выявлена, как было показано выше. Одинаковыми оказались представления испытуемых о том, какими причинами вызвано их недомогание: физическими или психологическими.

Дискриминирующими параметрами по уровням выраженности психосоматических кардиосимптомов для жизнестойкости являются показатели «вовлеченность» и «контроль»; для экзистенциальных характеристик психологического благополучия – показатель «управление окружением». Базовым компонентом психосоматических кардионарушений, как прочих психосо-

матических синдромов, является истощение (см. рис. 1). Это психологический компонент кардиосимптоматики, выражающийся в повышенной тревожности, эмоциональной нестабильности, склонности к страхам снижается психоэнергетический тонус.

Респонденты с минимальными показателями кардиосимптомов активно ищут то, что является для них подлинно интересным, стремятся получать удовольствие от этой деятельности. Это позволяет им чувствовать себя нужными, ценными и воспринимать стрессовые ситуации с позиций поиска нового для себя. Респонденты с более выраженной симптоматикой скорее ощущают себя в жизненных ситуациях отвергаемыми, что порождает и усугубляет имеющиеся негативные переживания (см. рис. 2).

Респонденты с минимальным уровнем кардиосимптоматики демонстрируют убежденность в том, что за успех можно и нужно бороться; собственные действия обязательно дадут результат, позволят выбрать нужный путь (см. рис. 3). Увеличение кардиосимптоматики резко снижает выраженность этой установки. Люди, напротив, чаще воспринимают себя беспомощными, не способными контролировать происходящие с ними события, действующими чаще вынужденно. Таким образом, более высокий уровень жизнестойкости как убежденности о возможности эффективно справляться со стрессорами у людей с разным уровнем выраженности психосоматических кардиосимптомов (в рамках условно здоровой выборки) обеспечивается возможностью получения удовольствия от своей деятельности и убежденностью в том, что происходящее является подконтрольным, управляемым.

Респонденты с более выраженной кардиосимптоматикой чаще испытывают трудности с организацией своей повседневной жизнедеятельности, ощущают себя не способными контролировать текущую ситуацию, упускают благоприятные возможности для улучшения условий собственной жизни (см. рис. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У представителей условно здоровой выборки респондентов 18–24 лет выраженность психосоматических кардионарушений остается неизменной в пределах возрастного диапазона. Выраженность психосоматической кардиосимптоматики не связана с полом. Наиболее значимый и дискриминирующий вклад в профилактику психосоматических кардионарушений вносят такие экзистенциальные и стресс-совладающие характеристики личности, как способность эффективно использовать жизненные ситуации для достижения собственных целей, бороться за достижение успеха и получать результат от своих действий, стремиться к максимальному вовлечению в интересующие виды деятельности во имя отрефлексируемого, осознанного смысла в жизни.

## 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

Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского государственного университета (протокол № 4 от 18.04.2018).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундрицов В.М., Смирнова Н.А., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). *Российский кардиологический журнал*. 2005; 10 (2): 5–17. [Kharchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V., Virin M.M., Undrytsov V.M., Smirnova N.L., Onischenko P.I., Potievsky B.G., Mikhailova R.Yu. Mortality from diseases of the cardiocirculatory system in Russia and in economically developed countries. The need to strengthen the cardiological service and modernize medical statistics in the Russian Federation (Analytical review of official data of Goskomstat, MOH and SR of Russia, WHO and expert assessments on the problem). *Russian Cardiology Journal*. 2005; 10 (2): 5–17 (in Russ.).]
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (1): 4–9. [Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors affecting mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2005; 4 (1): 4–9 (in Russ.).]
3. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*. 2012; 17 (5): 6–11. [Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., Kontsevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study “Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia.” *Russian Cardiology Journal*. 2012; 5: 6–11 (in Russ.).]
4. Kobasa S.C., Maddi S.R., Puccetti M.C. Personality and exercise as buffers in the stress-illness relationship. *Journal of Behavioral Medicine*. 1982; 5 (4): 391–404. <https://doi.org/10.1007/BF00845369>.
5. Литвинова Н.Ю. Психологические ресурсы совладающего поведения в жизнедеятельности человека. Владимир: Изд-во ВлГУ, 2015: 88. [Litvinova N.Yu. Psychological resources of coping behavior in human life. Vladimir: VGU Publ., 2015: 88 (in Russ.).]

6. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999; 99 (16): 2192–2217. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.16.2192>.
7. Wiebe D.J., Smith T.W. Personality and health: Progress and problems in psychosomatics. In Handbook of personality psychology. Edited by: R. Hogan, J. Johnson and S. Briggs. Elsevier Inc., 1997: 891–918. <https://doi.org/10.1016/B978-012134645-4/50035-4>.
8. Волель Б.А., Терновая Е.С., Ермушева А.А., Сыркина Е.А. Клинико-психологические аспекты реабилитации больных инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 7 (2): 4–9. [Volel B.A., Ternovaya E.S., Ermusheva A.A., Syrkina E.A. Clinical and psychological aspects of rehabilitation of patients with myocardial infarction. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014; 7 (2): 4–9 (in Russ.)].
9. Шевеленкова Т.Д., Фесенко Т.П. Психологическое благополучие личности. *Психологическая диагностика*. 2005; 3: 95–121. [Shevelenkova T.D., Fesenko T.P. Psychological well-being of the individual. *Psychological diagnostics*. 2005; 3: 95–121 (in Russ.)].
10. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. М.: Смысл, 2006: 63. [Leontiev D.A., Rasskazova E.I. Test of life-resistance. M.: Smysl, 2006: 63 (in Russ.)].
11. Абабков В.А., Бабин С.М., Исурина Г.Л., Кайдановская Е.В., Карвасарский Б.Д., Крылова Г.С., Малкова Л.Д., Трегубов И.Б., Чехлатый Е.И. Методические рекомендации. Применение Гиссенского опросника соматических жалоб в клинике пограничных нервно-психических и психосоматических расстройств: СПб.: Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 1993: 24. [Ababkov V.A., Babin S.M., Isurina G.L., Kaidanovskaya E.V., Karvasarskii B.D., Krylova G.S., Malkova L.D., Tregubov I.B., Chekhlaty E.I. Guidelines. The application of the Giessen questionnaire of somatic complaints in the clinic for borderline neuropsychic and psychosomatic disorders: St. Petersburg: V.M. Bechterew Scientific Research Psychoneurological Institute, 1993: 24 (in Russ.)].
12. Soderstrom M., Dolbier C., Leiferman J., Steinhardt M. The relationship of hardiness, coping strategies, and perceived stress to symptoms of illness. *Journal of Behavioral Medicine*. 2000; 23 (3): 311–328. <https://doi.org/10.1023/A:1005514310142>.

Поступила в редакцию 09.05.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Григорьев Павел Евгеньевич, д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской физики и информатики, Физико-технический институт, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь; профессор, кафедра общей и социальной психологии, Институт психологии и педагогики, Тюменский государственный университет, г. Тюмень. ORCID iD 0000-0001-7390-9109.

Васильева Инна Витальевна, канд. псих. наук, доцент, кафедра общей и социальной психологии, Институт психологии и педагогики, Тюменский государственный университет, г. Тюмень. ORCID iD 0000-0003-0740-7260.

✉ Григорьев Павел Евгеньевич, e-mail: grigorievpe@cfuv.ru.

УДК 616.12-053.81-07:159.942.22

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-33-41>

For citation: Grigoriev P.E., Vasilieva I.V. Relations of existential characteristics and hardiness with psychosomatic cardiac symptoms in young people. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 33–41.

## Relations of existential characteristics and hardiness with psychosomatic cardiac symptoms in young people

Grigoriev P.E.<sup>1,2</sup>, Vasilieva I.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University  
4, Vernadsky Av., Simferopol, 295007, Russian Federation

<sup>2</sup> Tyumen State University  
10, Semakova Str., Tyumen, 625003, Russian Federation

### ABSTRACT

**Objective.** Evaluation of the psychological well-being and hardiness in adolescents with cardiac symptoms.

**Materials and methods.** The study involved 80 people aged 18–24 years, a relatively healthy sample. To assess the existential characteristics, the scale of psychological well-being of C. Ryff in the adaptation of N.N. Lepeshinsky. To assess the psychological quality of hardiness, the S. Maddi questionnaire was used in adaptation D.A. Leontiev, E.I. Rasskazova. To assess the psychosomatic component of cardiac symptoms the Giessen questionnaire of psychosomatic complaints was used. Descriptive statistics methods, the Mann – Whitney test for independent samples, a one-way analysis of variance with a posteriori pairwise comparison using the Newman-Keuls test were used.

**Results.** For members of the healthy sample at the age of 18–24 years, the severity of psychosomatic cardiac complaints is relatively homogeneous by sex and age; the most significant differences in existential characteristics and hardiness in connection with the severity of psychosomatic cardiac symptoms fall on indicators of “commitment”, “control”, “environmental management”.

**Conclusion.** The most significant and discriminating contribution to the prevention of psychosomatic cardiac complaints is such existential and stress-coping characteristics of personality as the ability to effectively use life situations to achieve one’s own goals, to fight for success and get results from their actions, to strive for maximum involvement in the activities of interest for the reflected, conscious meaning in life.

**Key words:** cardiac symptoms, hardiness, psychological well-being, psychosomatics.

#### 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

The authors state that there is no funding for the study.

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the Tyumen State University.

Received 09.05.2018

Accepted 09.11. 2018

**Grigoriev Pavel E.**, DBSc, Assistant Professor, Head of the Department Medical Physics and Informatics Department, Physical and Technical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; Professor, General and Social Psychology Department, Institute of Psychology and Pedagogy, Tyumen State University, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7390-9109.

**Vasilieva Inna V.**, PhD, Assistant Professor, Assistant Professor, General and Social Psychology Department, Institute of Psychology and Pedagogy, Tyumen State University, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0740-7260.

(✉) **Grigoriev Pavel E.**, e-mail: grigorievpe@cfuv.ru.

УДК 616.1-008:611.018.74]-055.1-056.2

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-42-46>

For citation: Kologrivova V.V., Zakharova A.N., Pakhomova E.V., Vasilyev V.N., Kapilevich L.V. The characteristic of endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained volunteers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 42–46.

## The characteristic of endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained volunteers

Kologrivova V.V.<sup>1</sup>, Zakharova A.N.<sup>1</sup>, Pakhomova E.V.<sup>1</sup>, Vasilyev V.N.<sup>2</sup>, Kapilevich L.V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk State University (NR TSU)  
36, Lenin Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)  
30, Lenin Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Relevance.** It is shown that strength-trained athletes and track and field athletes have endothelial dysfunction. However the vascular endothelium activity is not related to the type of physical exercises.

**The aim of the study** is to characterize the endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained persons during the physical activity. Apparently, it can be the adaptive response to regular high-intensity physical exercises or a risk factor for acute vascular disorders.

**Materials and methods.** The study involved 27 young man aged 18 to 25 years. None of the subjects had acute or chronic pathologies and cardiovascular disorders in their anamneses. This study employed three groups of young men:

Group 1: elite endurance-trained athletes – track and field (middle-distance running) (N = 10).

Group 2: elite strength-trained athletes – weightlifting (N = 7).

Group 3: control group – healthy untrained volunteers (N = 10).

A Doppler study was performed using the Angiodin-PC. We also carried out background measurement of blood flow indicators in the brachial artery during exercise, and did an occlusive test.

**Results.** In athletes of high qualification, the functional activity of the endothelium is inhibited, and these changes are not related to the nature and direction of physical exertion. At the same time, a single physical exercise of a dynamic nature potentiates the vasodilatation function of the endothelium in all the examined groups.

**Key words:** high-intensity physical exertion, acute vascular disorders, adaptive reactions.

### INTRODUCTION.

Regular physical exercises stimulate phenotypic modifications of the vascular endothelium and smooth muscles. Also physical exercises induce the

processes of the vascular adaptation [1,2]. Physical exercises have a positive effect on the cardiovascular system and reduce the risk of cardiovascular diseases. Also physical exercises activate the endothelial function [3-8]. At the same time, regular high-intensity physical loads morphofunctional changes, can

✉ Anna N. Zakharova, e-mail: azakharova91@gmail.com.

increase the risk of cardiovascular pathologies. The factors can stimulate such changes is unclear nowadays. It is also unclear whether the changes in the vascular system depend on the type, direction and intensity of physical exercises.

The aim of the study is to characterize the endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained persons during the physical activity.

## MATERIALS AND METHODS

The study involved 27 young man aged 18 to 25 years. None of the subjects had acute or chronic pathologies and cardiovascular disorders in their anamneses. This study employed three groups of young men:

Group 1: elite endurance-trained athletes – track and field (middle-distance running) (N = 10).

Group 2: elite strength-trained athletes – weightlifting (N = 7).

Group 3: control group – healthy untrained volunteers (N = 10).

We measured brachial artery blood flow by Doppler (Angiodin-PC). The right hands of volunteers were subjected to 5 min ischemia followed by a postocclusive hyperemia test. The pressure rose above the level of systolic blood pressure by 50 mm Hg. in subject at rest. After 5 minutes, the pressure was quickly relieved and the diameter of the artery was measured immediately after the ischemia, after 15, 30, 60 and 90 seconds. All the time of the study, the ultrasonic sensor was located strictly in one position. To assess the degree of growth in the diameter of the brachial artery, we took the ratio of the original diameter to the maximum at 0, 15, 30.60 or 90 seconds. Then, all subjects performed PWC170 test. The postocclusive hyperemia test was performed again after the physical exercise.

For statistical analysis the STASTIKA 8.0 application software package was used. A non-parametric Wilcoxon test for coupled samples was used. A statistically significant level was  $p < 0.05$ . Data are

presented as a median (Me), the 25th and 75th percentiles (Q25, Q75).

## RESULTS AND DISCUSSION

The results are shown in the table 1. In the control group, we identified the vasodilatation of the brachial artery after the hyperemia test by 13.6% before dynamic exercise and by 17% after the dynamic exercise. According to the literature, in healthy people vasodilatation after the hyperemia test is 10-14% or more, a lesser degree of vasodilatation is pathological [10]. Thus, in the control group was a normal reaction to a test with reactive hyperemia. Dynamic exercise promotes the endothelial function. Dynamic exercises have a positive effect on the vascular system.

In groups of athletes we observed the abnormal reaction of vascular endothelium before and after dynamic exercise [10]. Probably, athletes have endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is characterized by a decrease of vasodilatation, proinflammatory state and prothrombotic properties. In the group of strength-trained athletes there was no change in the diameter of the brachial artery before exercise. After the dynamic exercise the diameter of the brachial artery was decreased by 5.3%. In the group of athletes before exercise, the diameter of the brachial artery increased by 2.9%. After the physical exercise, the vasodilatation was over 4.1%.

The vascular endothelium in strength-trained athletes adapts to the regular force loads with the phenomenon of straining. During this state muscles compress the vessels and cause temporary ischemia. Significant endothelium-dependent vasodilatation in such conditions would lead to the steal syndrome.

Endurance-trained athletes also showed a decrease in endothelial activity. According to the literature, cyclic sportsmen (rowing, cross-country skiing, cycling) have the signs of early atherosclerosis and a tendency to thrombosis in 60.5% of cases [11].

Table

The change of brachial artery diameter during the hyperemia test (% of basal level). Data are presented as a median (Me), the 25th and 75th percentiles (Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )			
Characteristic	Тяжелотлеты, n = 7 Weightlifters, n = 7	Легкоатлеты, n = 10 Track and field athletes, n = 10	Контроль, n = 10 Controls, n = 10
Before physical exertion	1,0 (0,5; 2,8)	2,9 (1,3; 4,8)*	13,6 (10,4; 15,7)*
After physical exertion	-5,3 (2,5; 9,7)*#	4,1 (3,5; 6,9)*#	17,0 (13,9; 19,6)*#

\* statistically significant changes after the occlusion test ( $p < 0.05$ ).

# statistically significant changes after physical exercise ( $p < 0.05$ ).

The data obtained the decreased endothelial reaction and endothelial dysfunction in athletes. However, it is important that dynamic exercise activates the endothelial function.

The endothelial and vascular system adaptation may be due to a number of factors. Physical exercise induces the increases of systolic pressure [12]. The pressure in the vessels can affect the endothelial cells. First, the change in pressure can affect the growth rate of endothelial cells [13]. Secondly, the pressure stretches the arteries, thereby stretching the endothelial cells. In response shear stress and mechanical stimuli in endothelial cells activates the intracellular signaling pathways, which leads to the activation of transcription factors and can affect endothelium and smooth muscle cells [13].

According to some researchers, mechanical stress, blood pressure alteration, endothelium-dependent factors can stimulate the atherosclerosis [14]. Shear stress and arterial pressure induce the NO and ROS expression, which can cause disadaptation [13].

eNOS induce the production of NO. In earlier studies, it was shown athletes in power and cyclic sports have difference eNOS production [15]. Strength-trained athletes have the decrease of eNOS expression after the physical exercise, and endurance-trained athletes increased eNOS plasma content. In addition, studies have shown that after a test with reactive hyperemia, NO-mediated vasodilatation in the brachial artery is induced [16]. The differences of eNOS expression can explain the various reactions to the hyperemia test before and after physical exercise in strength-trained and endurance-trained athletes.

## CONCLUSION

The results of the study show that elite athletes have the inhibition of endothelial function. These changes in athlete's endothelial function are not related to the direction of physical exercise. In this case, a single dynamic exercise induces the endothelium-dependent vasodilatation in all groups. Apparently, it can be the adaptive response to regular high-intensity physical exercise. At the same time it is a risk factor for acute vascular disorders. There are numerous studies described the beneficial effect of physical exercise on the vascular endothelium and the prevention of diseases [3, 17]. However, given our results the intensity and regularity of physical exercise is the most important factor. It is also possible to recommend using acute exercise test for the endothelium characteristic in the athletes.

## 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

The authors state that there is no funding for the study.

## CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the SSMU.

## REFERENCES

1. Green D.J., Spence A., Rowley N., Thijssen D.H., Naylor L.H. Vascular adaptation in athletes: is there an athlete's artery? *Exp Physiol.* 2012. 97(3). P. 295–304. doi: 10.1113/expphysiol.2011.058826
2. Laughlin M.H. Endothelium-mediated control of coronary vascular tone after chronic exercise training. *Med Sci. Sports. Exerc.* 1995. 27(8). P. 1135–44.
3. Manson J.E., Hu F.B., Rich-Edwards J.W., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Speizer F.E., Hennekens C.H. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl. J. Med.* 1999. 341(9). P. 650 – 658.
4. Paffenbarger R.S. Jr, Hyde R.T., Wing A.L., Hsieh C.C. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N. Engl. J. Med.* 1986. 314(10). P. 605–613.
5. Paffenbarger R.S. Jr, Kampert J.B., Lee I.M., Hyde R.T., Leung R.W., Wing A.L. Changes in physical activity and other lifeway patterns influencing longevity. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1994. 26(7). P. 857– 865.
6. Blair S.N., Kohl H.W., 3rd Barlow C.E., Paffenbarger R.S. Jr, Gibbons L.W., Macera C.A. Changes in physical fitness and all-cause mortality A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995. □ 273. P. 1093–109.
7. Lee D.C., Sui X., Artero E.G., Lee I.M., Church T.S., McAuley P.A., Stanford F.C., Kohl H.W., Blair S.N. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation.* 2011. 124(23). P. 2483–2490. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038422.
8. Montero D., Walther G., Diaz-Cacestro C., Pyke K.E., Padilla J. Microvascular dilator function in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Med. Sci Sports Exerc.* 2015 47(7). P. 1485-1494. doi: 10.1249/MSS.0000000000000567.
9. Kosheleva N.YA., Rebrova A.P. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2009; 2 (1): 9–14 (in Russ.).
10. Petrishchev N.N., Vasina L.V., Vlasov T.D., Gavrisheva N.A., Menshutina M.A. Typical forms of endothelial dysfunction. *Kliniko-laboratornyy konsilium.* 2007; 18: 31–35 (in Russ.)
11. Green D.J., Hopman M.T., Padilla J., Laughlin M.H.,

- Thijssen D.H. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiol Rev.* 2017. № 97(2). P.495-528. doi: 10.1152/physrev.00014.2016.
12. Hawley J.A., Hargreaves M., Joyner M.J., Zierath J.R. Integrative biology of exercise. *Cell* 2014. 159 (4). P. 738–749. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.029.
13. Laughlin M.H., Newcomer S.C., Bender S.B. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol.* 2008. 104(3). P. 588–600.
14. Dzau V.J., Gibbons G.H., Morishita R., Pratt R.E. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension.* 1994. □ 23. P. 1132–1140.
15. D'yakova Ye.YU., L.V. Kapilevich, Zakharova A.N., Kambachkova A.V., Kironenko T.A., Orlov S.N. Endothelial synthase nitric oxide in the plasma after exercise of various kinds. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 20–26 (in Russ.).
16. Green D.J., Dawson E.A., Groenewoud H.M., Jones H., Thijssen D.H. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. *Hypertension.* 2014. 63(2). P. 376–82. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044.
17. Mestek M.L., Westby C.M., Van Guilder G.P., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Regular aerobic exercise, without weight loss, improves endothelium-dependent vasodilation in overweight and obese adults. *Obesity.* 2010. 18(8). P. 1667–1669. doi: 10.1038/oby.2009.467.

Received 20.07.2018  
Accepted 09.11. 2018

Kologrivova Valeriya V., Postgraduate Student, Department of Sport Tourism, Sport Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

Zakharova A.N., Associate Professor, Department of Sport Tourism, Sport Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1102-2830.

Pakhomova Elizaveta V., Student, Department of Sport Tourism, Sport Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

Vasilyev Vladimir N., DBSc, Professor, Department of Physical Culture, SSMU, Tomsk.

Kapilevich Leonid V., Head of the Department of Sport Tourism, Sport Physiology and Medicine, NR TSU; Head of the Department of Physical Culture, NR TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2316-576X.

(✉) Zakharova Anna N., e-mail: azakharova91@gmail.com.

УДК 616.1-008:611.018.74]-055.1-056.2

[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2018-4-42-46](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-42-46)

Для цитирования: Кологривова В.В., Захарова А.Н., Пахомова Е.В., Васильев В.Н., Капилевич Л.В. Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации у спортсменов и нетренированных мужчин. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 42–46.

## Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации у спортсменов и нетренированных мужчин

Кологривова В.В.<sup>1</sup>, Захарова А.Н.<sup>1</sup>, Пахомова Е.В.<sup>1</sup>, Васильев В.Н.<sup>2</sup>, Капилевич Л.В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина 36

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина 30

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Показано, что у спортсменов тяжелоатлетов и легкоатлетов имеет место эндотелиальная дисфункция, при этом активность сосудистого эндотелия не связана с характером и направленностью физических нагрузок.

**Цель исследования** – оценить характер эндотелий-зависимой вазодилатации у спортсменов различных специализаций и нетренированных лиц на фоне физической нагрузки. По-видимому, это можно рассматривать как приспособительную реакцию к регулярным высокоинтенсивным нагрузкам и одновременно – как фактор риска острых сосудистых расстройств.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 27 мужчин в возрасте 18–25 лет, условно здоровые, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Было сформировано три группы: высококвалифицированные спортсмены циклических видов спорта – легкая атлетика,  $n = 10$  (группа 1); высококвалифицированные спортсмены силовых видов спорта – тяжелая атлетика,  $n = 7$  (группа 2); нетренированные мужчины,  $n = 10$  (группа 3). Выполнялись доплерографическое исследование на аппарате «Ангиодин-ПК», фоновое измерение показателей кровотока на плечевой артерии при физической нагрузке, окклюзионная проба.

**Результаты.** У спортсменов высокой квалификации имеет место угнетение функциональной активности эндотелия, причем эти изменения не связаны с характером и направленностью физических нагрузок. При этом однократная физическая нагрузка динамического характера потенцирует вазодилатационную функцию эндотелия во всех обследованных группах.

**Ключевые слова:** высокоинтенсивные физические нагрузки, острые сосудистые расстройства, приспособительные реакции.

Поступила в редакцию 20.07.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Кологривова Валерия Викторовна**, аспирант, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск.

**Захарова Анна Николаевна**, доцент, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1102-2830.

**Пахомова Елизавета Владимировна**, студент, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск.

**Васильев Владимир Николаевич**, д-р биол. наук, профессор, кафедра физической культуры, СибГМУ, г. Томск.

**Капелевич Леонид Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ; руководитель отделения физической культуры, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2316-576X.

(✉) Захарова Анна Николаевна, e-mail: azakharova91@gmail.com.

УДК 616.155.392-06:616.133-073.432.1

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-47-53>

Для цитирования: Коптев В.Д., Нимаев В.В., Горчаков В.Н. Ремоделирование общей сонной артерии при онкогематологической патологии по данным УЗИ. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 47–53.

## Ремоделирование общей сонной артерии при онкогематологической патологии по данным УЗИ

Коптев В.Д.<sup>1</sup>, Нимаев В.В.<sup>2</sup>, Горчаков В.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (ННИГУ)  
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ)  
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценить структурно-функциональное состояние общей сонной артерии по данным ультразвукового исследования у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) до и после полихимиотерапии.

**Материалы и методы.** У 111 пациентов обследована общая сонная артерия на разных стадиях НХЗЛ методом ультразвукового исследования на аппарате LOGIC 400 (США).

**Результаты.** У больных с НХЗЛ общая сонная артерия претерпевает морфофункциональную модификацию с изменением толщины стенки и диаметра сосуда, соответствуя гипертрофическому типу ремоделирования. Имеет место увеличение толщины комплекса «интима – медиа» и индекса Керногана при уменьшении внутреннего диаметра в сравнении с контрольной группой. Полихимиотерапия улучшает параметры общей сонной артерии при уменьшении толщины комплекса «интима – медиа» и индекса Керногана на разных стадиях НХЗЛ.

**Заключение.** Ремоделирование общей сонной артерии ассоциировано со стадией развития НХЗЛ. Полихимиотерапия приводит к улучшению морфологических параметров общей сонной артерии, что положительно оценивает эффективность лечения.

**Ключевые слова:** полихимиотерапия, неходжкинские злокачественные лимфомы, комплекс «интима – медиа».

### ВВЕДЕНИЕ

Лимфопролиферативные заболевания составляют наиболее сложную область онкогематологии из-за их распространенности, прогрессивного течения и осложнений. Наиболее важными представляются поражения внутренних органов, особенно сердечно-сосудистой системы. У пациентов с лимфомами сердечно-сосудистые поражения выявляются в 8,7–20% аутопсий [1, 2] и

описываются как экстранодальные процессы. Характерным морфологическим признаком неходжкинской злокачественной лимфомой (НХЗЛ) является инфильтрация опухолевыми клетками стенки крупных кровеносных сосудов [3], что отражается на их морфофункциональных свойствах. Изменения стенки сосудов, отмеченные при ультразвуковом исследовании, коррелируют с данными, полученными при аутопсии. В доступной литературе имеются отдельные публикации, посвященные исследованию ремоделирования артерий при онкогематологических заболеваниях [4].

✉ Коптев Владимир Дмитриевич, e-mail: chaton06@rambler.ru.

Оправданным считается использование ультразвукового исследования, которое позволяет прижизненно и неинвазивно оценить морфофункциональные свойства артерий [5–7]. Исследование стенки сонных артерий является важным в прогностическом плане для оценки осложнений при НХЗЛ и эффективности терапии.

Целью работы являлась оценка структурно-функционального состояния общей сонной артерии по данным ультразвукового исследования у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами до и после полихимиотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу обследуемых составили 111 пациентов (62 мужчины и 49 женщин) с неходжкинскими злокачественными лимфомами на разных стадиях заболевания. Средний возраст больных ( $54,4 \pm 4,5$ ) года. Больные с НХЗЛ находились под постоянным динамическим наблюдением с 2008 по 2015 г. после установления диагноза до начала (первичные больные) и после полихимиотерапии и достижения клинико-гематологической ремиссии. Средний срок наблюдения пациентов составил 64,8 мес. В зависимости от стадии заболевания после завершения лечения ультразвуковое исследование проводили каждые 6 мес первые два года, затем один раз в год (при необходимости чаще) наряду с другими лабораторными и инструментальными методами исследования.

В зависимости от стадии заболевания лечение осуществляли по протоколам I–II линии полихимиотерапии и лучевой терапии. Среднее количество курсов полихимиотерапии составило  $8,3 \pm 0,74$ . В качестве цитостатиков использовали циклофосфан, рубомицин, винкристин, преднизолон (программа СНОР) либо модификации с добавлением ритуксимаба (R-СНОР) и других препаратов в схемах последних поколений [8, 9].

Контрольную группу составили 67 практически здоровых лиц обоего пола (37 мужчин и 30 женщин), средний возраст ( $55,2 \pm 6,2$ ) года. Они не имели в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы, приводящей к снижению показателей сердечного выброса и нарушению периферического артериального кровотока. В исследование не включали пациентов с высоким и очень высоким риском сосудисто-сердечных заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт, гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение сосудов). Это исключало доминирующее влияние основных предикторов на изменение толщины

комплекса «интима – медиа». Толщина комплекса «интима – медиа» в контрольной группе не превышала возрастной нормы, известной по данным Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, 1987–1993) [10] и популяционного исследования в г. Новосибирске [11, 12], что дает возможность патогенетически связать изменения стенки общей сонной артерии с онкогематологическим процессом. Из числа лиц групп контроля и сравнения формировали выборки, отвечающие задачам исследования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудистой стенки магистральных артерий шеи выполнено на аппарате LOGIC 400 (США) с использованием ультразвукового сосудистого линейного датчика высокого разрешения (7,5 МГц) по общепринятой методике при сканировании в трех плоскостях [6]. Измерение внутреннего диаметра и толщины комплекса «интима – медиа» общей сонной артерии производили в стандартизованной точке, расположенной на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии, при расположении ее продольной оси под углом, близким к  $90^\circ$ , по отношению к плоскости распространения ультразвукового луча [7]. Толщина комплекса «интима – медиа» соответствовала расстоянию между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью меди [6, 13, 14].

Определяли среднее значение максимальной толщины комплекса «интима – медиа», вычисленное на основании четырех измерений дальней от датчика стенки общей сонной артерии. Нормальными считали значения толщины комплекса «интима – медиа»  $< 0,9$  мм, большая величина указывала на ее утолщение, что соответствует гипертрофическому типу ремоделирования [15–19]. Для интегральной характеристики общей сонной артерии и ее пропускной способности использовали модифицированный индекс Керногана, который рассчитывали как отношение толщины комплекса «интима – медиа» к внутреннему диаметру сосуда.

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 10.0 для Windows. Рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку  $M \pm m$ . Проверку принадлежности к нормальному распределению, как наиболее часто встречаемому на практике, осуществляли с помощью построения гистограммы и для большей уверенности производили расчет критерия Колмогорова – Смирнова и сопутствующих показателей. В работе использовали

корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Брауэ – Пирсона. При интерпретации результатов рассматривали коэффициенты корреляции средней и сильной связи, вероятность проявления которых была не ниже 99,5 ( $p < 0,05$ ). Применяли t-критерий для оценки уровня статистической значимости различий при нормальном распределении или близком к нему. Принцип расчета t-критерия заключался в сравнении экспериментально рассчитанного значения критерия с его критическим значением, взятым из таблицы, с учетом уровня значимости. Уровень статистической значимости различий между данными двух групп признается при  $p \leq 0,05$ , что является достаточным для медико-биологических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфофункциональная характеристика общей сонной артерии в зависимости от стадии НХЗЛ, по данным УЗИ, представлена в табл. 1, 2.

Морфофункциональные показатели выявляют способность общей сонной артерии изменять структуру и геометрию в ответ на развитие НХЗЛ, отражая суть происходящего ремоделирования. Ремоделирование сосудов – это важный механизм для увеличения сосудистого резерва и обеспечения ауторегуляции кровотока в динамике онкогематологического процесса.

В результате исследования отмечено ремоделирование общей сонной артерии, которое начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики. Уже на I–II стадиях НХЗЛ отмечены структурно-морфологические признаки изменения сосудистой стенки общей сонной артерии. Это проявляется в увеличении в 1,7 раза толщины комплекса «интима – медиа» и в 2,1 раза индекса Керногана при уменьшении внутреннего диаметра на 17,34% в сравнении с контрольной группой (см. табл. 1).

С прогрессированием заболевания происходит нарастание структурных изменений общей сонной артерии (см. табл. 2).

Т а б л и ц а 1  
Table 1

Параметры общей сонной артерии у больных I–II стадий НХЗЛ до и после полихимиотерапии в сравнении с контрольной группой				
Characteristics of common carotid artery in patients with stage 1–2 Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) before and after multi-agent chemotherapy in comparison with a control group				
Показатель Characteristic	Контрольная группа, $n = 67$ Control group, $n = 67$	До лечения, $n = 17$ Before treatment, $n = 17$	После полихимиотерапии, $n = 17$ After multi-agent, chemotherapy	$p$
Толщина комплекса «интима – медиа», мм Carotid intima-media thickness, mm	0,68 ± 0,13	1,18 ± 0,09	0,83 ± 0,14	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Диаметр, мм Diameter, mm	6,11 ± 0,71	5,05 ± 0,17	5,31 ± 0,14	$p_{1-2} > 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Индекс Керногана Kernogan's index	0,11 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,16 ± 0,02	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Т а б л и ц а 2  
Table 2

Параметры общей сонной артерии у больных III–IV стадий НХЗЛ до и после полихимиотерапии в сравнении с контрольной группой				
Characteristics of common carotid artery in patients with stage 3–4 NHL before and after multi-agent chemotherapy in comparison with a control group				
Показатель Characteristic	Контрольная группа, $n = 67$ Control group, $n = 67$	До лечения, $n = 94$ Before treatment, $n = 94$	После полихимиотерапии, $n = 94$ After multi-agent chemotherapy, $n = 94$	$p$
Толщина комплекса «интима – медиа», мм Carotid intima-media thickness, mm	0,68 ± 0,13	1,68 ± 0,07	1,15 ± 0,12	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$

О к о н ч а н и е т а б л . 2  
E n d o f t a b l e 2

Показатель Characteristic	Контрольная группа, <i>n</i> = 67 Control group, <i>n</i> = 67	До лечения, <i>n</i> = 94 Before treatment, <i>n</i> = 94	После полихимиотерапии, <i>n</i> = 94 After multi-agent chemotherapy, <i>n</i> = 94	<i>p</i>
Диаметр, мм Diameter, mm	6,11 ± 0,71	4,91 ± 0,12	5,12 ± 0,11	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Индекс Керногана Kernogan's index	0,11 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,22 ± 0,03	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$

Разница индекса Керногана составила 47,8% ( $p < 0,01$ ) между стадиями заболевания, и возрастание его в большей степени на III–IV стадиях указывает на ухудшение пропускной способности общей сонной артерии. Подтверждением этого является уменьшение просвета в 1,2 раза в сравнении с контролем. Степень увеличения индекса Керногана имеет сильную прямую связь со стадией НХЗЛ ( $r = +0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Ключевым показателем ремоделирования сосудов считается показатель толщины комплекса «интима – медиа», измеряемый при проведении УЗИ [11, 14]. Показатель толщины комплекса «интима – медиа» общей сонной артерии увеличен в 2,5 раза на III–IV стадии НХЗЛ в сравнении с контрольной группой (см. табл. 2). Утолщение сосудистой стенки, диагностированное нами у больных НХЗЛ, по-видимому, связано с инфильтрацией опухолевыми клетками субинтимы и всей стенки крупных кровеносных сосудов [3]. Наблюдаемые изменения общей сонной артерии, связанные с уменьшением просвета и увеличением мышечного слоя, характеризуют концентрический и гипертрофический типы ремоделирования [16–20], обусловленные развитием НХЗЛ. Сосуды обладают высокой пластичностью и могут претерпевать приспособительную перестройку при меняющихся условиях гемодинамики [19, 21, 22]. Можно утверждать, что выявленный характер изменений общей сонной артерии связан с изменением сердечного выброса и наличием опухолевой инфильтрации стенки сосудов, что обеспечивает прогрессивное течение НХЗЛ.

До настоящего времени отсутствует единое мнение о влиянии полихимиотерапии на сердечно-сосудистую систему при развитии онкогематологического процесса, и оценка его последствий весьма противоречива [1]. По нашим данным, полихимиотерапия меняет ремоделирование общей сонной артерии при НХЗЛ. При ультразвуковом исследовании отмечены изменения толщины стенки и внутреннего диаметра

общей сонной артерии в зависимости от стадии заболевания.

После полихимиотерапии на I–II стадиях НХЗЛ толщина комплекса «интима – медиа» и индекс Керногана уменьшились в 1,4 раза в сравнении с группой без лечения (см. табл. 1). Судя по величине диаметра, пропускная функция артерии, отвечающей за доставку крови, осталась на прежнем уровне после полихимиотерапии. При этом показатели не достигли контрольных величин после полихимиотерапии.

Аналогичный эффект наблюдается после полихимиотерапии, проведенной на III–IV стадиях онкогематологического заболевания (см. табл. 2). После полихимиотерапии толщина комплекса «интима – медиа» и индекс Керногана уменьшились в 1,5 раза в сравнении с группой больных НХЗЛ, но показатели не достигли уровня контроля.

После полихимиотерапии у больных с НХЗЛ стали лучше морфофункциональные показатели общей сонной артерии, что можно связать с уменьшением опухолевой инфильтрации сосудистой стенки на фоне измененного экстрацеллюлярного матрикса [23, 24]. Различия, хотя и менее выраженные, между значениями морфометрических показателей общей сонной артерии у больных как на III–IV стадиях, так и при I–II стадии НХЗЛ сохраняются и после завершения полихимиотерапии и достижения стойкой ремиссии. Полихимиотерапия приводит к достоверному изменению геометрии общей сонной артерии на разных стадиях НХЗЛ. При этом сохраняется уменьшение просвета вследствие утолщения их медиального слоя общей сонной артерии, что соответствует концентрическому и гипертрофическому типу ремоделирования [18, 20]. Уменьшение в процессе лечения НХЗЛ морфофункциональных параметров общей сонной артерии является одним из факторов, позволяющих контролировать динамику лечебного процесса и оценивать эффективность терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковое исследование у больных с НХЗЛ позволяет определить основные критерии морфофункциональных свойств общей сонной артерии, характеризующие процесс ремоделирования сосуда в зависимости от стадии заболевания. Структурные и функциональные изменения, возникающие в сосудах при НХЗЛ, являются следствием прогрессирования заболевания.

По данным ультразвукового исследования, общая сонная артерия претерпевает морфофункциональную модификацию с изменением толщины стенки и диаметра, соответствуя гипертрофическому типу ремоделирования. Особенности ремоделирования общей сонной артерии можно рассматривать в качестве маркера системного поражения сосудов эластического типа у больных с НХЗЛ.

Полихимиотерапия улучшает морфофункциональные параметры общей сонной артерии при уменьшении толщины комплекса «интима – медиа» и индекса Керногана, снижая степень ремоделирования на разных стадиях НХЗЛ. Полученные результаты позволяют контролировать динамику заболевания и оценить эффективность терапии.

## 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

Исследование одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ СО РАМН (протокол № 68 от 03.09.2010 г.).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ванжула О.Р. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных злокачественными лимфомами в различные сроки после лучевой и химиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008: 21. [Vanzhula O.R. The cardiovascular system in patients with malignant lymphoma in different periods after radiation and chemotherapy: abstract of. dis. of cand. of medical sciences. St. Petersburg, 2008: 21 (in Russ.)].
2. Гадаев И.Ю., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я. и др. Поражение сердца при лимфомах. Обзор литературы и описание случая клинического течения В-крупноклеточной лимфомы // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (6): 610–617. [Gadaev I.Yu., Ershov V.I., Bochkarnikova O.V., Sokolova I.Ya. et al. Damage of the heart in lymphomas. Literature review and case description of the clinical course of large B-cell lymphoma. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11 (6): 610–617 (in Russ.)].
3. Мазурок Л.А. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. *Онкогематология*. 2007; 2: 16–23. [Mazurok L.A. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya – Oncobematology*. 2007; 2: 16–23 (in Russ.)].
4. Коптев В.Д., Горчаков В.Н., Поспелова Т.И. Внутривисцеральный паренхиматозный кровоток у больных с неходжкинскими злокачественными лимфомами на различных этапах развития заболевания. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 3: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20203> (дата обращения: 29.04.2015). [Koptev V.D., Gorchakov V.N., Pospelova T.I. Intrarenal parenchymal blood flow in patients with non-Hodgkin's malignant lymphomas at different stages of disease development. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education*. 2015; 3: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20203> (reference date: 29.04.2015) (in Russ.)].
5. Бессмельцев С.С. Сонографическая диагностика неходжкинских злокачественных лимфом. *SonoAce International*. 2001; 6: 11–22. [Bessmeltsev S.S. Sonographic diagnosis of non-Hodgkin's malignant lymphomas. *SonoAce International*. 2001; 6: 11–22 (in Russ.)].
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное Время, 2003: 322. [Leliuk V.G., Leliuk S.E. Ultrasonic angiology. M.: Realnoe Vremya Publ., 2003: 322 (in Russ.)].
7. Гончаренко Н.И. Инструментальная диагностика ранних нарушений эндотелиальной функции у детей. *Здоровье Украины*. 2010; 6 (июнь): 50–51. Goncharenko N.I. Instrumental diagnostics of early disorders of endothelial function in children. *Zdorovye Ukrainy – Health of Ukraine*. 2010; 6 (June): 50–51 (in Russ.)].
8. Fisher R.J., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328(14): 1002–1006.
9. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний. М.: Медиа Медика, 2013: 104. [Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative disorders]. M.: Media Medika Publ., 2013: 104 (in Russ.)].
10. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X., Sharrett A.R. et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Epidemiology*. 2000; 151 (5): 478–487.

11. Сторожаков Г.И., Червякова Ю.Б., Верещагина Г.С., Федотова Н.М. Оценка толщины комплекса «интима – медиа» при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Лечебное дело*. 2005; 1: 46–49. [Storozhakov G.I., Cherviakova Yu.B., Vereshchagina G.S., Fedotova N.M. Evaluation of the carotid intima-media thickness in cardiovascular diseases. *Lechebnoe delo – Medical Business*. 2005; 1: 46–49 (in Russ.)].
12. Акчурин Р.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А., Лупанов В.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6): (прилож. 4): 33–45. [Akchurin R.S., Vasyuk Yu.A., Karpov Yu.A., Lupanov V.P. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7 (6): (prilozh. 4): 33–45 (in Russ.)].
13. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74 (6): 1399–1406.
14. Salonen R., Salonen J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *Journal of Internal Medicine*. 1991; 229 (3): 225–231.
15. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония и атеросклероз: обзор результатов исследования ELSA. *Сердце*. 2002; 1 (3): 144–150. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Ju.V. Arterial hypertension and atherosclerosis: a review of the results of ELSA study]. *Serdce – Heart*. 2002; 1 (3): 144–150 (in Russ.)].
16. Dzau V.J., Gibbons G.H. Vascular remodeling: mechanisms and implications. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 21 (suppl. I): 1–5.
17. Gibbons H.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med*. 1994; 330: 1431–1438.
18. Mulvany M.J. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovascular Research*. 1999; 41: 9–13.
19. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Ремоделирование артерий эластического типа у больных гипертонической болезнью: диагностическая значимость пульсового давления. *Клин. медицина*. 2004; 82 (9): 35–39. [Polivoda S.N., Cherepok A.A., Sychyov R.A. Remodeling of elastic-type arteries in patients with hypertensive disease: diagnostic importance of pulse pressure. *Clin. meditsina – Clin. Medicine*. 2004; 82 (9): 35–39 (in Russ.)].
20. Ковалева О.Н., Демиденко А.В. Диагностическое значение определения комплекса интима – медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов. *Практична ангиология*. 2009; 1 (20): 41–45. [Kovaleva O.N., Demidenko A.V. Diagnostic value of determining the intima-media complex to evaluate the features of remodeling and atherosclerotic vascular lesions. *Praktichnaja angiologija – Practical Angiology*. 2009; 1 (20): 41–45. <http://angiology.com.ua/ru-issue-article-194> (in Russ.)].
21. Douglas A.R. Arterial coupling for microvascular free tissue transfer in head and neck reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surgery*. 2005; 131 (10): 891–895.
22. Martinez M.C. Andriantsitohaina R. Microparticles in angiogenesis: therapeutic potential. *Circulation Res*. 2011; 109 (1): 110–119. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233049.
23. Spinale R.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev*. 2007; 87: 1285–1342.
24. Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med. J*. 2012; 53(2): 258–261. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.

Поступила в редакцию 10.05.2017

Подписана в печать 09.11.2018

Коптев Владимир Дмитриевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра фундаментальной медицины, ННИГУ, г. Новосибирск.

Нимаев Вадим Валерьевич, д-р мед. наук, зав. лабораторией оперативной лимфологии и лимфодетоксикации, НИИКЭЛ, г. Новосибирск.

Горчаков Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы, НИИКЭЛ; профессор, кафедра фундаментальной медицины, ННИГУ, г. Новосибирск.

(✉) Коптев Владимир Дмитриевич, e-mail: chaton06@rambler.ru.

УДК 616.155.392-06:616.133-073.432.1

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-47-53>

For citation: Koptev V.D., Nimaev V.V., Gorchakov V.N. Remodeling of the common carotid artery in oncohematological pathology by ultrasound. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 47–53.

## Remodeling of the common carotid artery in oncohematological pathology by ultrasound

Koptev V.D.<sup>1</sup>, Nimaev V.V.<sup>2</sup>, Gorchakov V.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Research Novosibirsk State University (NRNSU)  
2, Pirogov Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Clinical and Experimental Lymphology (ICEL)  
2, Timakov Str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim** is the assessment of structural and functional state of common carotid artery by ultrasound in patients with non-Hodgkin malignant lymphomas (NHML) before and after chemotherapy.

**Materials and methods.** The common carotid artery of 111 patients at different stages of NHML were examined via a “LOGIC 400” ultrasound.

**Results.** The common carotid artery of patients with NHML is undergoing morphological modification with changes in thickness and diameter, which corresponds to a hypertrophic type of remodeling. There is an increase in the thickness of the complex “intima-media” and Kernogan’s index with decreasing the common carotid artery diameter by comparison with the control group. Chemotherapy improves the parameters of the common carotid artery while reducing the thickness of the complex “intima-media” and Kernogan’s index at different stages of NHML.

**Conclusion.** Remodeling of the common carotid artery is associated with the developmental stage of NHML. Chemotherapy leads to an improvement of the morphological parameters of the common carotid artery, which evaluates the effect of the treatment.

**Key words:** chemotherapy, non-Hodgkin’s malignant lymphomas, complex “intima–media”.

### 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

The authors state that there is no funding for the study.

### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the ICEL (Protocol No. 68 of 03.09.2010).

Received 10.05. 2017

Accepted 09.11.2018

Koptev Vladimir D., PhD, Associate Professor, Department of Fundamental Medicine, NNRSU, Novosibirsk, Russian Federation.

Nimaev Vadim V., DM, Head of the Laboratory of Surgical Lymphology and Lymphodetoxication, ICEL, Novosibirsk, Russian Federation.

Gorchakov Vladimir N., DM, Professor, Head of the Laboratory of Functional Morphology of the Lymphatic System, ICEL; Professor, Department of Fundamental Medicine, NNRSU, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) Koptev Vladimir D., e-mail: chaton06@rambler.ru.

УДК 616.895.8-085.214.2-06:616-008.9-056.257  
https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2018-4-54-64

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Иванова С.А., Семке А.В. Морфофенотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 54–64.

## Морфофенотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию

Корнетова Е.Г.<sup>1,2</sup>, Дубровская В.В.<sup>1</sup>, Корнетов А.Н.<sup>2</sup>,  
Лобачева О.А.<sup>1</sup>, Иванова С.А.<sup>1</sup>, Семке А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – выявление роли морфофенотипических показателей в развитии висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих терапию кветиапином и рисперидоном.

**Материалы и методы.** Обследованы 56 стационарных пациентов с шизофренией, принимавших кветиапин ( $n = 23$ ) или рисперидон ( $n = 33$ ) в средних дозах. Включались лица 18–65 лет с давностью катамнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых соответствовало критериям шизофрении по МКБ-10. Применялись Базисная карта социо-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией, PANSS в адаптированной русской версии – SCI-PANSS. Проводились неинвазивная биоимпедансометрия, измерение роста, поперечно-грудного, биакромиального и бикристалльного диаметра, вычисление индексов массы тела, Tappet и Rees – Eysenk и определялись интегральные морфофенотипические показатели. Статистическую обработку проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента с предварительной оценкой нормального распределения,  $\chi^2$  Пирсона,  $U$ -критерия Манна – Уитни для сравнения независимых выборок, корреляционного анализа Спирмена ( $r$ ), двустороннего критерия Фишера.

**Результаты.** Не выявлено достоверных различий в обеих подгруппах по показателям биоимпедансометрии. Корреляция между уровнем висцерального жира и индексом Rees – Eysenk у пациентов, получавших рисперидон, была умеренной обратной: чем больше величина индекса Rees – Eysenk, тем ниже уровень висцерального жира ( $r = -0,73381$ ;  $t = -4,70833$ ;  $p = 0,00015$ ). Корреляция между величиной индекса Tappet и уровнем висцерального жира в группе кветиапина была сильной прямой: чем больше индекс Tappet, тем выше уровень висцерального жира ( $r = 0,77633$ ;  $t = 4,08481$ ;  $p = 0,00181$ ); в группе рисперидона наблюдалась средняя прямая корреляция ( $r = 0,48133$ ;  $t = 2,39356$ ;  $p = 0,02716$ ).

**Заключение.** Величина индекса Rees – Eysenk больных шизофренией может рассматриваться среди других факторов при решении применения рисперидона у лиц с астеническим телосложением. Определение показателей индекса Tappet в начале лечения может играть роль прогностического фактора развития висцерального ожирения у больных шизофренией при планируемом использовании в качестве базисной терапии кветиапина.

**Ключевые слова:** шизофрения, кветиапин, рисперидон, висцеральное ожирение, неинвазивная биоимпедансометрия.

✉ Корнетов Александр Николаевич, e-mail: kornetov@mail.tomsknet.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Больные шизофренией имеют значимо более высокий риск развития метаболического синдрома по сравнению с лицами без психических расстройств [1], отягощающего течение как основного расстройства, так и другой сопутствующей соматической патологии, чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы [2–4], смертность от которой в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции [5]. Известно, что пациенты с расстройствами шизофренического спектра в среднем живут на 25–30 лет меньше от ожидаемой продолжительности жизни из-за кардиоваскулярной патологии [1].

Одним из проявлений метаболических нарушений является ожирение по абдоминальному типу, которое имеет два компонента: висцеральный и подкожный. Преобладание висцерального типа ожирения соотносится с неблагоприятным течением метаболического синдрома [6] и сердечно-сосудистых заболеваний, тем более что для больных шизофренией в большей степени характерно увеличение объема перикардиальной жировой ткани в сравнении со здоровыми людьми [7]. Наиболее распространенными факторами, способствующими развитию ожирения у пациентов с шизофренией, являются не только нежелательные явления длительной антипсихотической терапии, но и малоподвижный образ жизни с неправильным питанием, курением, злоупотреблением алкоголем, а также хроническое воспаление, генетическая предрасположенность и др. [8].

В литературе представлены результаты многочисленных исследований о влиянии антипсихотических препаратов на соматическое здоровье больных, в том числе и на развитие ожирения, однако результаты по одним и тем же лекарственным средствам могут различаться [9–12]. Представляется очевидным, что даже современные антипсихотики не лишены негативного влияния на состояние эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Поэтому прогресс психофармакологии психозов пока еще недостаточно затронул безопасность в отношении названных систем, что до сих пор является серьезной проблемой лечения шизофрении со времен применения инсулиноматозной терапии. Многие широко используемые при шизофрении атипичные нейролептики обладают высокой собственной антипсихотической эффективностью, вместе с тем практически все они вызывают значительное повышение массы тела и развитие ожирения у больных [13], кроме арипипризола [14] и zipрасидона [15].

В современной научной литературе отсутствуют данные о влиянии каждого конкретного антипсихотического препарата на метаболизм принимающих их больных с учетом индивидуальных конституционально-морфологических особенностей. В их числе выделяют морфофенотипические признаки, подверженные значимым изменениям в течение жизни например, объем и масса жировой ткани, а также относительно стабильные показатели – костная конституция [16]. Изучение жировой компоненты состава тела пациентов проводится с помощью неинвазивной биоимпедансометрии, которая в отличие от обычного измерения обхвата талии и калиперометрии дает возможность определять уровень висцерального жира.

В свою очередь, костная конституция представлена различными измеряемыми параметрами, среди которых большое клиническое значение имеют диаметры тела, являющиеся у взрослых людей относительно статическими параметрами костной конституции, а также показателями для вычисления интегральных индексов телосложения. Значения роста и поперечного диаметра грудной клетки позволяют определить конституционально-морфологический тип, а биакромиальный и бикристалльный диаметры используются для определения соматической половой дифференциации обследуемого. Применительно к последствиям длительного приема антипсихотиков это имеет значение в плане поиска предикторов развития висцерального ожирения на основании получения данных о конституционально-морфологическом типе и соматической половой дифференциации конкретного пациента как основных интегральных морфофенотипических характеристик.

Такой подход позволит персонализировать терапевтическую тактику и разработать индивидуальную схему лечения, способствующую уменьшению риска развития висцерального ожирения для каждого больного, при сохранении антипсихотической эффективности. В практической медицине проблема индивидуального прогноза развития ожирения при назначении антипсихотических препаратов является крайне актуальной [17]. Для проверки гипотезы о наличии среди морфофенотипических показателей больных шизофренией, получающих разную антипсихотическую терапию, предиктора или предикторов развития висцерального ожирения были выбраны два распространенных в психиатрической практике в настоящее время антипсихотика – кветиапин и рисперидон.

Кветиапин является широко используемым при шизофрении атипичным антипсихотиком во всем мире, благодаря высокой собственно антипсихотической эффективности, выраженному седативному эффекту, отсутствию потенцирования повышения концентрации пролактина в крови [18]. Рисперидон наряду с высокой антипсихотической активностью известен в отношении быстрого потенцирования гиперпролактинемии [19]. Оба препарата уже в течение первого года применения вызывают повышение массы тела больных [20], что приводит ко вторичным соматическим осложнениям.

Цель данного исследования – выявление роли морфофенотипических показателей в развитии висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих терапию кветиапином и рисперидоном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья г. Томска. Обследованы 56 пациентов с шизофренией, проходивших стационарное лечение, подписавших информированное согласие об участии в исследовании и принимавших в качестве антипсихотической терапии кветиапин или рисперидон в рекомендованных производителем средних терапевтических дозах. Включались лица 18–65 лет с давностью катамнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении по МКБ-10. На всех обследуемых заполняли Базисную карту социо-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией, где на основании проводимого структурированного клинического интервью выделялась ведущая клиническая картина шизофрении. Состояние верифицировалось с помощью Шкалы позитивных и негативных синдромов Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [21] в адаптированной русской версии SCI-PANSS [22].

Всем обследуемым проводили комплексное антропометрическое обследование: измерение роста, поперечно-грудного, биакромиального и бикристалного диаметра, массы тела; а также неинвазивную биоимпедансометрию с определением содержания жира в организме и уровня висцерального жира с помощью медицинского прибора Omron BF508 [23]. На основе полученных данных рассчитывались индекс массы тела (ИМТ), индексы Tanner [24] и Rees – Eysenk [25]

с определением интегральных морфофенотипических показателей – конституционально-морфологического типа и соматической половой дифференциации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ Statistica for Windows (V. 10.0). Применяли t-критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормального распределения,  $\chi^2$  Пирсона, U-критерий Манна – Уитни для сравнения независимых выборок, корреляционный анализ Спирмена, двусторонний критерий Фишера. При проверке гипотез критический уровень значимости  $p = 0,05$  [26].

Далее обследованные были разделены на группы получавших кветиапин ( $n = 23$ ) и рисперидон ( $n = 33$ ) не менее 6 нед. Пациенты обеих групп вели примерно одинаковый малоподвижный образ жизни и имели примерно одинаковый рацион питания; а также не имели достоверных статистических различий по полу (табл. 1), возрасту на момент включения в исследование, возрасту манифестации шизофренического процесса (табл. 2), семейному статусу (табл. 3), уровню полученного образования (табл. 4) и трудоспособности (табл. 5).

Таблица 1  
Table 1

Распределение пациентов по полу Sex distribution				
Пол Sex	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Мужской Male	8	34,8	18	54,5
Женский Female	15	65,2	15	45,5
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Таблица 2  
Table 2

Возраст больных шизофренией и манифестации заболевания, $M \pm m$ Age of schizophrenia patients and age of onset, $M \pm m$			
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group	Группа рисперидона Risperidon group	$p$
Возраст больных Age of patients	$33,6 \pm 7,7$	$34,8 \pm 8,2$	0,81713
Возраст манифестации Age of onset	$21,7 \pm 5,8$	$23,5 \pm 5,7$	0,19042

Т а б л и ц а 3  
Table 3

Семейный статус пациентов Marital status				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
В браке или сожительствуют Married (or live together)	8	34,8	7	21,2
Холосты, разведены или вдовы Single, divorced or widowed	15	65,2	26	78,8
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 4  
Table 4

Уровень образования пациентов Educational background				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Среднее Secondary education	8	34,8	9	27,3
Среднее специальное Vocational school education	5	21,7	8	24,2
Высшее Higher education	10	43,5	16	48,5
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 5  
Table 5

Трудоспособность пациентов Working capacity				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Работающие Employed	5	21,7	9	27,3
Безработные Unemployed	4	17,4	5	15,1
Инвалиды по психическому заболеванию People with mental disabilities	14	60,9	19	57,6
Итого Total	23	100,0	33	100,0

С учетом имеющихся данных об ассоциации клинической картины шизофрении с развитием висцерального ожирения [27] проведено сравнение групп по ведущему профилю симптоматики, выявленному при проведении структурированного интервью и верифицированному по PANSS. Статистически значимых различий по этим параметрам между группами не обнаружено (табл. 6).

Т а б л и ц а 6  
Table 6

Ведущая психопатологическая симптоматика у пациентов Major psychopathological symptoms				
Ведущая симптоматика Major symptoms	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Позитивная Positive	9	39,1	16	48,5
Негативная Negative	14	60,9	17	51,5
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Общая оценка тяжести состояния пациентов обеих групп показала, что средний общий балл PANSS в группе кветиапина составил  $96,9 \pm 14,6$ ; в группе рисперидона –  $92,2 \pm 19,3$ , что не достигало уровня статистической значимости при проведении сопоставления с помощью t-критерия Стьюдента ( $p > 0,05$ ).

Также проведено сравнение групп по антропометрическим показателям: конституционально-морфологического типа, индексов Rees – Eysenk и Tanner, объема талии, соматической половой дифференциации, ИМТ, содержанию жира в организме, уровню висцерального жира [28]. Нормативные границы конституционально-морфологических типов и соматической половой дифференциации определялись с помощью исследования 320 здоровых добровольцев с точностью до  $\pm 0,6\sigma$  и  $\pm 1\sigma$  соответственно. Распределение интегральных морфофенотипических показателей у пациентов в группах, получавших кветиапин и рисперидон, было примерно равномерным (табл. 7, 8) и не выходило за пределы статистической значимости по U-критерию Манна – Уитни ( $p > 0,05$ ).

Средние значения интегральных морфофенотипических показателей у пациентов в группах были равномерными (табл. 9) и не доходили до уровня статистической значимости по t-критерию Стьюдента ( $p > 0,05$ ).

Т а б л и ц а 7

Table 7

Конституционально-морфологические типы больных шизофренией Body types of schizophrenia patients				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рisperидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Гиперстенический тип Hypersthenic type	6	26,1	7	21,2
Мезостенический тип Mesostenic type	11	47,8	16	48,5
Астенический тип Asthenic type	6	26,1	10	30,3
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 8

Table 8

Соматическая половая дифференциация больных шизофренией Somatic sex differentiation of schizophrenia patients				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рisperидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Гинекоморфия Gynecomorphy	8	34,8	6	18,2
Мезоморфия Mesomorphy	9	39,1	14	42,4
Андроморфия Andromorphy	6	26,1	13	39,4
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 9

Table 9

Средние значения интегральных морфофенотипических показателей у больных шизофренией Mean value of integrated morpho-phenotypic parameters in schizophrenia patients			
Показатель	Группа кветиапина Quetiapine group	Группа рisperидона Risperidon group	<i>p</i>
Индекс Rees – Eysenk Rees-Eysenck index	104,4 ± 14,2	103,2 ± 9,4	0,88247
Индекс Tanner Tanner's index	90,8 ± 8,3	93,4 ± 9,8	0,21354

Таким образом, обе группы по исходным социо-демографическим, клинко-динамическим и стабильным антропометрическим характеристикам были сопоставимыми, что обеспечило возможность проверки гипотезы исследования. Для

этого в обеих группах было определено наличие либо отсутствие корреляции между индексами Rees – Eysenk и Tanner и содержанием жира в организме, а также уровнем висцерального жира.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сравнение групп по антропометрическим характеристикам, не входящим в костную конституцию, т. е. подверженным значимым изменениям в течение жизни. Анализировались средние значения ИМТ и длины окружности талии (табл. 10).

Т а б л и ц а 10

Table 10

Индекс массы тела и длина окружности талии у больных шизофренией, $M \pm m$ Body mass index and waist circumference of schizophrenia patients, $M \pm m$			
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group	Группа рisperидона Risperidon group	<i>p</i>
Индекс массы тела Body mass index	29,1 ± 7,1	26,3 ± 5,3	0,17539
Длина окружности талии, см Waist circumference, cm	95,4 ± 15,3	91,5 ± 15,2	0,3379

По показателям ИМТ и длины окружности талии не выявлено значимых статистических различий по t-критерию Стьюдента –  $p = 0,17539$  и  $p = 0,3379$  соответственно. Далее проведено сопоставление содержания жира у пациентов в группах, определенного с помощью медицинского прибора Omron BF508 (табл. 11).

Т а б л и ц а 11

Table 11

Распределение содержания жира у больных шизофренией Fat content in schizophrenia patients				
Уровень Fat level	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рisperидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Низкий и нормальный Low and normal	6	26,1	14	42,4
Высокий High	4	17,4	5	15,2
Очень высокий Extremely high	13	56,5	14	42,4
Итого Total	23	100,0	33	100,0

С учетом предмета исследования – поиска морфофенотипических предикторов развития висцерального ожирения у больных шизофренией,

получающих антипсихотическую терапию, – и объема выборки в каждой подгруппе были объединены пациенты с низким и нормальным уровнем жира. В подгруппе кветиапина их оказалось 6 (26,1%), а в подгруппе рисперидона – 14 (42,4%). Среди лиц, получавших кветиапин, с высоким уровнем жира было 4 человека (17,4%), с очень высоким – 13 (56,5%). Среди больных, принимавших рисперидон, таких оказалось 5 (15,2%) и 14 (42,4%) человек соответственно. Достоверных статистических различий по методу  $\chi^2$  Пирсона между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Для выяснения влияния препаратов на формирование висцерального ожирения проведено сопоставление уровня висцерального жира у пациентов в группах, определенного с помощью прибора Omron BF508 (табл. 12).

Т а б л и ц а 12  
T a b l e 12

Распределение уровня висцерального жира у больных шизофренией Visceral fat content in schizophrenia patients				
Уровень Fat level	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Нормальный Normal	11	47,8	21	63,6
Высокий High	7	30,5	7	21,2
Очень высокий Extremely high	5	21,7	5	15,2
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Сравнение подгрупп по уровню висцерального жира с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона статистически значимых различий не выявило ( $p > 0,05$ ).

Далее обе группы были проверены на наличие корреляций между статическими и динамическими антропометрическими показателями с применением корреляционного анализа Спирмена (рис.).

Корреляции между величинами индекса Rees – Eysenk и содержанием жира в организме в обеих группах отсутствовала:  $r = 0,01103$ ;  $t = 0,0366$ ;  $p = 0,97146$  (группа кветиапина) и  $r = -0,41654$ ;  $t = -1,99719$ ;  $p = 0,06033$  (группа рисперидона). Корреляция между уровнем висцерального жира и индексом Rees – Eysenk отсутствовала:  $r = -0,51619$ ;  $t = -1,99891$ ;  $p = 0,07094$  (группа кветиапина); была умеренной обратной: чем больше величина индекса Rees – Eysenk, тем ниже уровень висцерального жира  $r = -0,73381$ ;  $t = -4,70833$ ;  $p = 0,00015$  (группа рисперидона).

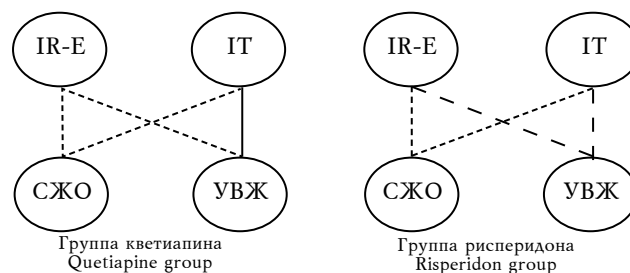


Рисунок. Корреляционные плеяды антропометрических показателей больных шизофренией в группах кветиапина и рисперидона: IR-E – индекс Rees – Eysenk; IT – индекс Tanner; СЖО – содержание жира в организме; УВЖ – уровень висцерального жира; ---- – отсутствие корреляции; -- – умеренная корреляция; — – сильная корреляция

Figure. Correlation between anthropometric measurements in patients with schizophrenia in quetiapine and risperidone groups: IR-E – Rees – Eysenk index; IT – Tanner's index; СЖО – body fat content; УВЖ – level of visceral fat; ---- – absence of correlation; -- – moderate correlation; — – strong correlation

Корреляции между величинами индекса Tanner и содержанием жира в организме в обеих группах отсутствовала:  $r = 0,05544$ ;  $t = 0,18414$ ;  $p = 0,85725$  (группа кветиапина) и  $r = -0,13134$ ;  $t = -0,5775$ ;  $p = 0,57038$  (группа рисперидона). Корреляция между величиной индекса Tanner и уровнем висцерального жира в группе пациентов, получавших кветиапин, была сильной прямой: чем больше индекс Tanner, тем выше уровень висцерального жира ( $r = 0,77633$ ;  $t = 4,08481$ ;  $p = 0,00181$ ); в группе больных, принимавших рисперидон, была умеренная прямая корреляция ( $r = 0,48133$ ;  $t = 2,39356$ ;  $p = 0,02716$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продолжает направление, заложенное в концепции интегративной биомедицинской антропологии [16], дающей понимание влияния морфофенотипа конституции на реактивность организма, включая течение патологического процесса. В данной работе сделана попытка установить, в какой мере можно рассматривать морфофенотип конституции в качестве фактора, определяющего прогноз развития такого нежелательного явления антипсихотической терапии, как висцеральное ожирение. Выделение риска развития отдельного клинического феномена в зависимости от конституциональных особенностей больных произведено впервые. До этого исследования проводились в аспекте влияния конституциональной предрасположенности на клинический полиморфизм и течение процесса в целом [29].

С помощью антропометрического обследования с мониторингом жировой компоненты состава тела у больных шизофренией можно уменьшить частоту возникновения таких нежелательных явлений, как висцеральное ожирение и метаболический синдром и, соответственно, уменьшить риск развития сердечно-сосудистых эндокринных заболеваний, а также улучшить качество жизни пациентов и их социальное функционирование. Данные методики являются простыми в выполнении и существенно менее затратными в отличие от магнитно-резонансного обследования, а также практически не имеют противопоказаний, поэтому могут использоваться в рутинной психиатрической практике непосредственно лечащим врачом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что у большинства пациентов обеих групп наблюдались высокие показатели, характеризующие жировую компоненту состава тела, включая индекс массы тела, обхват талии, уровни общего и висцерального жира. Это подтверждает имеющиеся сведения о том, что пациенты с шизофренией на фоне антипсихотической терапии имеют высокий риск развития ожирения и, в итоге, метаболического синдрома [30]. Отсутствие различий между группами по этим показателям показывает, что кветиапин и рисперидон в равной степени могут приводить к нарастанию жировой компоненты состава тела больных, получающих постоянную антипсихотическую терапию.

Отсутствие корреляций между величиной индексов Rees – Eysenk, Tanner и содержанием жира в организме больных обеих групп свидетельствует о том, что накопление жира в целом у пациентов с шизофренией не определяется морфофенотипом конституции и не зависит от принимаемого антипсихотика, в данном случае – кветиапина или рисперидона. Аналогичные данные получены между величиной индекса Rees – Eysenk в группе кветиапина, что не позволяет рассматривать морфофенотип конституции в качестве предиктора развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих длительное время данный препарат.

Вместе с тем в группе рисперидона отмечено, что чем выше индекс Rees – Eysenk у больных, тем меньше уровень висцерального жира они имеют. С учетом сказанного выше, данный результат можно рассматривать применительно только к рисперидону и предположить, что чем

ближе морфофенотип конституции пациентов, получающих этот препарат, к астеническому полюсу, тем меньший риск развития висцерального ожирения можно ожидать. В обеих группах обнаружена прямая корреляция величины индекса Tanner и уровнем висцерального жира. Исходя из этого, можно заключить, что принадлежность к андроморфному полюсу телосложения больных является предиктором развития висцерального ожирения.

Подводя итог работе, необходимо указать, что в свете актуальных тенденций современной медицины в виде попыток индивидуализировать подход к выбору лечения, разрабатывать технологии персонализированной терапии, полученные результаты позволяют рассматривать морфофенотип конституции измеряемым параметром, определяющим изменчивость признаков болезни и ответа на проводимую психофармакотерапию. Величина индекса Rees – Eysenk больных шизофренией может рассматриваться среди других факторов при решении применения рисперидона у лиц с астеническим телосложением, в свою очередь, его сочетание с гинекоморфией, как известно, является в целом неблагоприятным фактором прогноза шизофрении [29]. В дополнение к этому, полученные нами результаты свидетельствуют, что определение показателей индекса Tanner в начале лечения может играть роль прогностического фактора развития висцерального ожирения у больных шизофренией при планируемом использовании в качестве базисной терапии кветиапина. В случае высокого риска развития данного нежелательного явления предпочтительно использовать антипсихотики, не вызывающие прибавку массы тела, такие как zipразидон и арипипразол, особенно при первом эпизоде шизофрении, когда пациенты особо уязвимы к развитию нейрорептического ожирения [31]. В дальнейшем необходимо проведение подобных исследований с целью проверки гипотезы о вкладе морфофенотипических показателей в развитие висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих другие антипсихотики, особенно оланзапин и клозапин.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н. – разработка концепции и дизайна исследования. Корнетова Е.Г., Дубровская В.В. –

сбор и обработка материала. Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Корнетова Е.Г. – статистическая обработка. Корнетова Е.Г. – написание текста. Корнетов А.Н. – редактирование статьи. Семке А.В., Иванова С.А. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом: клиничко-конституциональные факторы и молекулярные маркеры».

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН (протокол № 99 от 17 апреля 2017 г., дело № 99/1.2017).

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lasić D., Bevanda M., Bošnjak N., Uglešić B., Glavina T., Franić T. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*. 2014; 26 (3): 214–219.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Издательский дом «Медпрактика-М», 2007: 312. [Gorobets L.N. Neuroendocrine dysfunction and neuroleptic therapy. M.: Izdatel'skij dom "Medpraktika-M" Publ., 2007: 312 (in Russ.).]
- Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Тянянский Д.А., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Соколян Н.А., Конради А.О., Денисенко А.Д. Шизофрения – фактор, увеличивающий риск развития метаболического синдрома. Результаты исследования с использованием метода подбора пар. *Медицинский академический журнал*. 2013; 13 (3): 90–96 [Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Tanyanskiy D.A., Rotar' O.P., Solntsev V.N., Sokolyan N.A., Konradi A.O., Denisenko A.D. Schizophrenia is a factor increasing the risks of metabolic syndrome development. Findings of the research involving pair selection method. *Medicinskiy akademicheskij zbornal – Medical Academic Journal*. 2013; 13(3): 90–96 (in Russ.).]
- Abosi O., Lopes S., Schmitz S., Fiedorowicz J.G. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018, 10. pii: /j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2017-0065/hmbci-2017-0065.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0065.
- Koponen H.J., Hakko H.H., Saari K.M., Lindeman S.M., Karvonen K.M., Isohanni M.K., Lauren L.H., Savolainen M.J., Järvelin M.R. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010; 11 (2): 262–267. DOI: 10.3109/15622970802503334.
- Konarzewska B., Agnieszka E., Wendołowiczetal A., Cwalina U., Golonko A., Małus A., Kowzan U., Szulc A., Rudzki L., Ostrowska L. Visceral obesity in normal-weight patients suffering from chronic schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014; 14 (35): 14–35. DOI: 10.1186/1471-244X-14-35.
- Ruppert J., Hartung D., Westhoff-Bleck M., Herrmann J., Stubbs B., Cordes J., Krüger T.H.C., Lichtinghagen R., Kahl K.G. Increased pericardial adipose tissue and cardiometabolic risk in patients with schizophrenia versus healthy controls. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2017: Nov. 23. DOI: 10.1007/s00406-017-0858-y.
- Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2014; 3: 8–14 [Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Mosolov S.N. Metabolic syndrome in schizophrenic patients (literature review). *Sovremennaja terapija psichicheskib rasstrojstv – Modern Therapy of Mental Disorders*. 2014; 3: 8–14 (in Russ.).]
- Frighi V., Stephenson M.T., Morovat A., Jolley I.E., Trivella M., Dudley C.A., Anand E., White S.J., Hammond C.V., Hockney R.A., Barrow B., Shakir R., Goodwin G.M. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *Br. J. Psychiatr.* 2011; 199 (4): 289–295. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.085670.
- Enez Darcin A., Yalcin Cavus S., Dilbaz N., Kaya H., Dogan E. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophrenia Res.* 2015; 166 (1–3): 201–206. DOI: 10.1016/j.schres.2015.05.004.
- Popović I., Ravanić D., Janković S., Milovanović D., Folić M., Stanojević A., Nenadović M., Ilić M. Long-Term Treatment with Olanzapine in Hospital Conditions: Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome. *Srp. Arb. Celok. Lek.* 2015; 143 (11–12): 712–718.
- Amiaz R.A., Rubinstein K., Czerniak E., Karni Y., Weiser M. Diet and Fitness Program Similarly Affects Weight Reduction in Schizophrenia Patients Treated with Typical or Atypical Medications. *Pharmacopsychiatry*. 2016; 49 (3): 112–116. DOI: 10.1055/s-0035-1569416.
- Vancampfort D. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015; 14 (3): 339–347. DOI: 10.1002/wps.20252.
- Kishi T., Matsuda Y., Matsunaga S., Iwata N. Aripiprazole for the management of schizophrenia in the Japanese population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 20 (11): 419–434. DOI: 10.2147/NDT.S78977.
- Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S., Woods S.W., Srihari V.H., Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Intervention in Psychiatry*. 2016; 10 (3): 193–202. DOI: 10.1111/eip.12251.
- Никитюк Б.А., Корнетов Н.А. Интегративная биомедицинская антропология. М: Изд-во Том. ун-та, 1998: 182. [Nikityuk B.A., Kornetov N.A. Integrative

- biomedical anthropology. M: Izd-vo Tom. un-ta Publ., 1998: 182 (in Russ.).
17. Cameron I.M., Hamilton R.J., Fernie G., MacGillivray S.A. Obesity in individuals with schizophrenia: a case-controlled study in Scotland. *Br. J. Psych. Open.* 2017; 3 (5): 254–256. DOI: 10.1192/bjpo.bp.116.003640.
  18. Brett J. Concerns about quetiapine. *Australian Prescriber.* 2015; 38 (3): 95–97. Published online 2015 Jun 1. DOI: 10.18773/austprescr.2015.032.
  19. Горобец А.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2017; 1: 63–69. [Gorobets L.N., Mazo G.E. Hyperprolactinemia during the use of second generation antipsychotics: principles of prevention, diagnosis and correction. *Obzrenie psibiatrii i medicinskoj psibologii imeni V.M. Behtereva – V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2017; 1: 63–69 (in Russ.).]
  20. Liu J., Sun J., Shen X., Guo W., Zhi S., Song G., Xu Q., Song J. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2014; 26 (2): 88–94. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.005.
  21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13 (2): 261–276.
  22. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Москва, 2001: 238. [Mosolov S.N. Psychometric rating scales of symptoms of schizophrenia and concept of cognitive and negative disorders. M.: Moskva, 2001:238 (in Russ.).]
  23. <https://omron.medtechpro.ru/vesy-zhiroanalizator-omron-bf-508.html>.
  24. Brooksbank B.W., MacSweeney D.A., Johnson A.L., Cunningham A.E., Wilson D.A., Coppen A. Androgen excretion and physique in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 1970; 117 (539): 413–420.
  25. Rees W.L., Eysenk H. J. A factorial study of some morphological aspects of human constitution. *J. Mental Sci.* 1945; 91 (382): 8–21.
  26. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006: 129. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Use of STATISTICA software kit. M.: Media Sfera Publ., 2006: 129 (in Russ.).]
  27. Subramaniam M., Lam M., Guo M.E., He V.Y., Lee J., Verma S., Chong S.A. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 34 (1): 40–46. DOI: 10.1097/JCP.000000000000058.
  28. Gallagher D., Heymsfield S.B., Heo M., Jebb S.A., Murgatroyd P.R., Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2000; 72 (3): 694–701. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.694.
  29. Корнетов Н.А. Взаимоотношение основных форм течения шизофрении с морфофенотипом конституции больных (по данным клинко-антропометрического исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1991; 91 (7): 104–108. [Kornetov N.A. Interrelation between the main forms of schizophrenia and patients' constitutional morphophenotype (according to data of clinical-anthropometric study). *Zhurnal neurologii i psibiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1991; 91(7): 104–108 (in Russ.).]
  30. Sugawara N., Yasui-Furukori N., Sato Y., Saito M., Furukori H., Nakagami T., Ishioka M., Kaneko S. Dietary patterns are associated with obesity in Japanese patients with schizophrenia. *BMC psychiatry.* 2014; 14: 184. DOI: 10.1186/1471-244X-14-184.
  31. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A., Himelhoch S., Fang B., Petteerson E., Aquino P.R., Keller W. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr. Bull.* 2010; 36 (1): 71–93. DOI: 10.1093/schbul/sbp116.

Поступила в редакцию 05.04.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН; консультант психиатр, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5179-9727.

Дубровская Виктория Владимировна, мл. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1001-5869.

Корнетов Александр Николаевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2342-7504.

Лобачева Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория психонейроиммунологии, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7477-6296.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

Семке Аркадий Валентинович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением эндогенных расстройств, зам. директора по научной и лечебной работе, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН; кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8698-0251.

(✉) Корнетов Александр Николаевич, e-mail: kornetov@mail.tomsknet.ru.

УДК 616.895.8-085.214.2-06:616-008.9-056.257  
https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2018-4-54-64

For citation: Kornetova E.G., Dubrovskaya V.V., Kornetov A.N., Lobacheva O.A., Ivanova S.A., Semke A.V. Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 54–64.

## Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy

Kornetova E.G.<sup>1,2</sup>, Dubrovskaya V.V.<sup>1</sup>, Kornetov A.N.<sup>2</sup>,  
Lobacheva O.A.<sup>1</sup>, Ivanova S.A.<sup>1</sup>, Semke A.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)  
4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Objective:** revealing the role of morphophenotypic indices in the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving quetiapine and risperidone therapy.

**Materials and methods.** 56 indoor patients with schizophrenia who received quetiapine ( $n = 23$ ) or risperidone ( $n = 33$ ) at medium doses were examined. Included persons were from 18 to 65 years old with at least a 1 year history of disease, the condition of which met the criteria of schizophrenia according to ICD-10. The Basis map of sociodemographic and clinical-dynamic signs for patients with schizophrenia was filled in, PANSS in the adapted Russian version – SCI-PANSS, noninvasive bioimpedancemetry, measurement of growth, transverse-thoracic, biacromial and bicrystal diameter, with calculation of body mass indexes, Tanner and Rees – Eysenk and definition of integral morphophenotypic indicators were carried out. Statistical processing was performed using Student's t-test with a preliminary estimate of Pearson's  $\chi^2$  normal distribution, the Mann – Whitney U test to compare independent samples, the Spearman correlation analysis, the two-sided Fisher test.

**Results.** There were no significant differences in both subgroups in terms of bioimpedancemetry. The correlation between the level of visceral fat and the Rees – Eysenk index in patients receiving risperidone was a moderate inverse: the greater the value of the Rees – Eysenk index, the lower the level of visceral fat ( $r = -0.73381$ ,  $t = -4.70833$ ,  $p = 0.00015$ ). The correlation between the Tanner index and the level of visceral fat in the quetiapine subgroup was strong: the larger the Tanner index, the higher the visceral fat level ( $r = 0.7763$ ,  $t = 4.08481$ ,  $p = 0.00181$ ); in the risperidone subgroup, there was an average direct correlation ( $r = 0.48133$ ,  $t = 2.39356$ ,  $p = 0.02716$ ).

**Conclusion.** The magnitude of the Rees – Eysenk index of schizophrenic patients can be considered among other factors in the management of risperidone in individuals with asthenic physique. The determination of the Tanner index at the beginning of treatment can play the role of a prognostic factor in the development of visceral obesity in patients with schizophrenia in the planned use as a basic therapy for quetiapine.

**Key words:** schizophrenia, quetiapine, risperidone, visceral obesity, noninvasive bioimpedancemetry.

#### 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

The study was supported by RNF18-15-00011 grant "Schizophrenia combined with the metabolic

syndrome: clinical constitutional factors and molecular markers".

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Mental Health Research Institute TNRMC RAS, (Protocol No. 99 of 17. 04. 2017, № 99/1.2017).

Received 05.04.2018

Accepted 09.11.2018

**Kornetova Elena G.**, DM, Leading Researcher, Department of Endogenous Disorders, Mental Health Research Institute TNRMC RAS; Consultant psychiatrist, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5179-9727.

**Dubrovskaya Viktoria V.**, Junior Researcher, Department of Endogenous Disorders, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1001-5869.

**Kornetov Alexander N.**, DM, Head of the Department of Fundamental Psychology and Behavioral Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2342-7504.

**Lobacheva Olga A.**, DM, Leading Researcher, Laboratory of Psychoneuroimmunology, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7477-6296.

**Ivanova Svetlana A.**, DM, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

**Semke Arcadi V.**, DM, Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8698-0251.

(✉) **Kornetov Alexander N.**, e-mail: [kornetov@mail.tomsknet.ru](mailto:kornetov@mail.tomsknet.ru).

УДК 615.214.32:615.254.1]:615.322:582.711.7:634.17:615.451.16].07

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-65-71>

Для цитирования: Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Куркина А.В., Авдеева Е.В., Агапов А.И., Белоусов М.В. Исследование диуретического и антидепрессантного действия экстрактов *Crataegus sanguinea* Pall. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 65–71.

## Исследование диуретического и антидепрессантного действия экстрактов *Crataegus sanguinea* Pall.

Куркин В.А.<sup>1</sup>, Зайцева Е.Н.<sup>1</sup>, Морозова Т.В.<sup>1</sup>, Правдивцева О.Е.<sup>1</sup>, Дубищев А.В.<sup>1</sup>, Куркина А.В.<sup>1</sup>, Авдеева Е.В.<sup>1</sup>, Агапов А.И.<sup>1</sup>, Белоусов М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)  
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634055, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – изучение диуретического и антидепрессантного действия жидких экстрактов различных частей *Crataegus sanguinea* Pall. (цветки, побеги, листья, плоды) для обоснования их использования при разработке и производстве препаратов для комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное исследование диуретической и антидепрессантной активности жидких экстрактов из листьев, цветков, побегов и плодов *Crataegus sanguinea* Pall. Для получения жидких экстрактов использовали спирт этиловый 70% в соотношении «сырье – экстрагент» 1 : 1. Исследования проводили на 20 беспородных белых крысах обоего пола. Все препараты исследовали в дозе 0,1 мл/кг. Диуретическую активность жидких экстрактов боярышника определяли в хронических экспериментах, при этом собирались 4- и 24-часовые порции мочи. Исследование антидепрессантной активности проводили с помощью теста «поведенческого отчаяния» по Porzolt.

**Результаты.** В ходе экспериментов выявлены диуретическая активность жидкого экстракта листьев боярышника кроваво-красного, а также антидепрессантная активность жидких экстрактов цветков, побегов и плодов боярышника кроваво-красного.

**Заключение.** Препараты боярышника кроваво-красного обладают комплексным нефротропным и нейротропным действием и могут быть рекомендованы для использования в лечении сердечно-сосудистых патологий.

**Ключевые слова:** боярышник кроваво-красный, жидкие экстракты, гиперозид, флавоноиды.

### ВВЕДЕНИЕ

В терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы нередко возникают проблемы, требующие использования препаратов, обладающих плеiotропными свойствами, в том числе антидепрессантами, а также диуретическими [1]. Сейчас в

лечебной практике России в качестве кардиотоников и антиаритмиков используются препараты, полученные из плодов или цветков боярышника. Листья и побеги данного растения тоже можно считать перспективным сырьем для коррекции сердечно-сосудистых патологий [2]. Важно также отметить, что листья совместно с цветками боярышника (побеги) находят применение

✉ Зайцева Елена Николаевна, e-mail: 13zen31@mail.ru.

и в других странах [3], где в качестве действующих веществ рассматриваются флавоноидные соединения (рутин, гиперозид, витексинарамнозид и др.). Ранее для рутина было установлено наличие диуретической, а для гиперозида – антидепрессантной активности [1, 4]. Литературные данные свидетельствуют также о том, что препараты на основе сырья боярышника обладают комплексным эффектом. Прежде было выявлено, что густой экстракт из плодов изучаемого растения обладает мочегонным и антидепрессантным действием [1].

На российском пространстве боярышник кроваво-красный обильно растет и обладает значительными возобновляемыми сырьевыми ресурсами, что в совокупности с вышесказанным позволяет рассматривать его как перспективный объект для источника новых препаратов и биологически активных веществ.

Цель исследования – изучение диуретического и антидепрессантного действия лекарственных препаратов из сырья боярышника кроваво-красного для обоснования его использования в разработке и производстве препаратов для комплексного лечения сердечно-сосудистой системы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лаборатории были получены жидкие экстракты из воздушно сухих листьев, цветков, побегов и плодов боярышника кроваво-красного. Сырье для препаратов заготавливалось в Самарской области в 2016 г. Соотношение «сырье – экстрагент» для всех препаратов составляло 1 : 1, экстрагентом являлся этанол 70%. Для всех препаратов, основываясь на разработанных нами прежде методиках, было рассчитано содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

T a b l e 1

Содержание суммы флавоноидов в препаратах <i>Crataegus sanguinea</i> Pall., $M \pm m$ Total flavonoid content in the <i>Crataegus sanguinea</i> Pall., $M \pm m$	
Жидкий экстракт Liquid extract	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, % Total flavonoid content in terms of the equivalent amount of hyperoside
Цветки Flowers	0,238 ± 0,012
Листья Leaves	0,314 ± 0,016
Побеги Sprouts	0,254 ± 0,013
Плоды Fruits	0,050 ± 0,003

Все полученные препараты исследовались на наличие диуретической и антидепрессантной активности.

Эксперименты проводили на 20 беспородных белых крысах обоего пола массой 200–220 г, которых содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и на стандартном пищевом рационе. Введение препаратов осуществляли внутрижелудочно через зонд в дозе 0,1 мл/кг. В качестве контроля использовали 70%-й этанол.

Диуретическое действие исследуемых образцов определяли в хроническом эксперименте в дозе 0,1 мл/кг. В качестве препарата сравнения для 4-часовых опытов использовали фуросемид (короткодействующий) в пороговой дозе 1 мг/кг, для 24-часовых опытов – гипотиазид (длительно действующий) в средней терапевтической дозе 20 мг/кг. Фуросемид как диуретик, вызывающий максимальный мочегонный эффект, был взят в пороговой дозе, поскольку изучаемые растительные препараты обладают умеренной фармакологической активностью. Использовать большую дозировку фуросемида было нецелесообразно, это привело бы к отсутствию наглядности при сравнении полученных данных.

В день эксперимента опытным животным внутрь желудка вводился изучаемый лечебный препарат на фоне 3%-й водной нагрузки, контролем для препаратов сравнения являлась вода в таком же объеме. Животных содержали в обменных клетках, отбирали 4- и 24-часовые порции мочи и определяли почечную экскрецию. Определение концентраций  $Na^+$  и  $K^+$  проводили методом пламенной фотометрии; креатинина – фотоэлектроколориметрически.

Тест «поведенческого отчаяния» по Porzolt (1976) использовали для выявления антидепрессантной активности. В ходе эксперимента в течение 5 мин фиксировалось индивидуальное время, когда животные активно пытались выбраться из воды. Препаратом для сравнения был антидепрессант амитриптилин в дозе 5 мг/кг. Контролем была вода, объем которой рассчитывался как 0,5% от массы крысы. Все препараты вводились единожды на фоне аналогичной водной нагрузки, эксперимент проводили через 1 ч после ввода препаратов. Полученные данные статистически обрабатывались с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони [5]. Данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего  $M \pm m$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что за 4 ч опыта только жидкий экстракт листьев боярышника в дозе 0,1 мл/кг способствовал достоверному увеличению показателей диуреза на 20%, выделению  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  с мочой на 38 и 77% соответственно по сравнению

с показателями водно-спиртового контроля, что свидетельствует о снижении канальцевой реабсорбции (табл. 2). Введение препаратов цветков, побегов и плодов боярышника у опытных животных относительно водно-спиртового контроля не привело к достоверным изменениям изучаемых параметров.

Т а б л и ц а 2  
T a b l e 2

Влияние изучаемых препаратов *Crataegus sanguinea* Pall. на экскреторную функцию почек крыс за 4 ч опыта,  $M \pm m, n = 10$   
The influence of the studied *Crataegus sanguinea* Pall. drugs on the excretory function of rat kidneys in 4 hours' time experiment,  $M \pm m, n = 10$

Показатель Characteristic	Диурез, мл Diuresis, ml	Натрийурез, мкМ Natriuresis, mcM	Калийурез, мкМ Kaliuresis, mcM	Креатининурез, мг Kreatininuresis, mg
Контроль (вода) Control (water)	1,16 ± 0,06	160,11 ± 12,73	81,40 ± 9,34	2,04 ± 0,19
Фуросемид Fusid	1,43 ± 0,05*	209,74 ± 17,25*	96,87 ± 5,34	2,35 ± 0,19
Контроль (этанол 70%) Control (ethanol 70%)	1,48 ± 0,13*	216,15 ± 30,58*	114,77 ± 13,17*	2,35 ± 0,22
Жидкий экстракт цветков Flower liquid extract	1,10 ± 0,08	226,2 ± 20,95*	143,03 ± 13,81*	2,68 ± 0,28
Жидкий экстракт листьев Leaf liquid extract	1,77 ± 0,11 <sup>*Δ</sup>	297,94 ± 26,37 <sup>*Δ</sup>	168,74 ± 10,58 <sup>*Δ</sup>	2,80 ± 0,19*
Жидкий экстракт побегов Sprout liquid extract	1,41 ± 0,06*	255,45 ± 21,36	150,31 ± 13,16 <sup>Δ</sup>	2,47 ± 0,21
Жидкий экстракт плодов Fruit liquid extract	1,24 ± 0,09	229,40 ± 21,01*	108,09 ± 6,06	2,59 ± 0,21

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3, 4: \* достоверность отличий показателей опыта от показателей контроля, получавшего воду,  $p < 0,05$ ; <sup>Δ</sup> достоверность отличий показателей опыта от показателей контроля, получавшего этанол 70%;  $p < 0,05$ ;  $n$  – количество животных.

N o t e. Here and in tab. 3, 4: \* accuracy of differences between experiment characteristics and controls that received water,  $p < 0.05$ ; <sup>Δ</sup> accuracy of differences between experiment characteristics and controls that received ethanol 70%;  $p < 0.05$ ;  $n$  is the number of animals.

Следует отметить, что этанол 70% в дозе 0,1 мл/кг в сравнении с водным контролем способствовал достоверному росту показателей диуреза на 28%, выделению  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  с мочой на 35 и 41% за 4 ч опыта. Жидкий экстракт листьев боярышника в сходной дозе обеспечивал увеличение выделения с мочой натрия на 53%, калия на 107%, креатинина на 37%, а диуреза на 53% в сравнении с водным контролем. Жидкий экстракт цветков способствовал возрастанию натрийуреза и калийуреза на 41 и 76% соответственно в сравнении с водным контролем, жидкий экстракт побегов – изолированному росту диуреза на 22%, а жидкий экстракт плодов – изолированному росту натрийуреза на 43%.

Фуросемид при однократном внутривенном введении способствовал достоверному увели-

чению диуреза (на 23%) и натрийуреза (на 31%) за 4 ч эксперимента в сравнении с показателями интактного контроля с водной нагрузкой. Жидкий экстракт листьев боярышника способствовал возрастанию диуреза и натрийуреза, что соответствовало действию фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг.

В 24-часовом эксперименте жидкий экстракт листьев боярышника привел к увеличению экскреции воды почками (на 29%), натрия (на 30%) и креатинина (на 36%) относительно показателей водно-спиртового контроля. Данный факт говорит об уменьшении канальцевой реабсорбции и повышении клубочковой фильтрации (табл. 3). Жидкие экстракты цветков, побегов и плодов боярышника не вызвали достоверных изменений изучаемых параметров.

Важно добавить, что за 24 ч опыта этанол 70% в дозе 0,1 мл/кг относительно водного контроля способствовал достоверному росту показателей: диуреза (на 21%), выделения с мочой натрия (на 22%), калия (на 30%). Жидкий экстракт листьев боярышника в той же дозировке повышал показатели натрийуреза (на 58%) и калийуреза (на 56%), креатинина (на 52%), а диурез достоверно возрастал (на 56%) относительно водного кон-

троля. Жидкий экстракт побегов достоверно способствовал только росту калийуреза (на 45%), а жидкий экстракт плодов – калийуреза (на 36%), натрийуреза (на 47%).

При однократном внутривенном введении гипотиазид в дозе 20 мг/кг приводил к достоверному увеличению диуреза (на 40%), натрий- и калийуреза (на 54 и 55% соответственно) в сравнении с водным контролем.

Т а б л и ц а 3  
Table 3

Влияние изучаемых препаратов в дозе 0,1 мл/кг и препарата сравнения гипотиазида в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг на экскреторную функцию почек крыс за 24 ч эксперимента, $M \pm m, n = 10$				
The effect of the studied drugs in a dose of 0.1 ml / kg and the hydrochlorothiazide comparison drug in an effective average therapeutic dose of 20 mg / kg on the excretory function of rat kidneys in 24 hours' time experiment, $M \pm m, n = 10$				
Показатель Characteristic	Диурез, мл Diuresis, ml	Натрийурез, мкМ Natriuresis, mcM	Калийурез, мкМ Kaliuresis, mcM	Креатининурез, мг Kreatininuresis, mg
Контроль (вода) Control (water)	1,40 ± 0,09	248,48 ± 28,04	107,72 ± 14,28	2,96 ± 0,31
Контроль (этанол 70%) Control (ethanol 70%)	1,70 ± 0,14*	303,15 ± 26,88*	140,03 ± 16,55*	3,29 ± 0,38
Гипотиазид Hydrochlorothiazide	1,96 ± 0,11*	382,66 ± 48,84*	166,97 ± 13,28*	3,85 ± 0,33
Жидкий экстракт цветков Flower liquid extract	1,41 ± 0,13	316,37 ± 35,27	139,03 ± 16,74	3,23 ± 0,31
Жидкий экстракт листьев Leaf liquid extract	2,19 ± 0,11* <sup>а</sup>	392,55 ± 29,20* <sup>а</sup>	167,98 ± 18,34*	4,49 ± 0,32* <sup>а</sup>
Жидкий экстракт побегов Sprout liquid extract	1,65 ± 0,14	309,74 ± 36,82	156,40 ± 18,67*	3,86 ± 0,42
Жидкий экстракт плодов Fruit liquid extract	1,67 ± 0,14	364,89 ± 33,45*	146,86 ± 20,97*	3,37 ± 0,30

Жидкий экстракт листьев боярышника в дозе 0,1 мл/кг за 24 ч эксперимента способствовал умеренному росту диуреза и натрийуреза, несколько уступая по силе гипотиазиду в средней терапевтической дозе 20 мг/кг, однако проявляя креатининуретические свойства, нехарактерные для гипотиазида. Другие изученные препараты не оказали влияния на экскреторную функцию почек, вероятно, в связи с более низким содержанием в них рутин, для которого в более ранних экспериментах был обнаружен диуретический эффект, зависимый от дозы.

При исследовании антидепрессантной активности препарат сравнения amitriptylin в дозе 5 мг/кг уменьшал время иммобилизации крыс на 23% в сравнении с водным контролем (табл. 4). Жидкий экстракт листьев боярышника в дозе 0,1 мл/кг не влиял на активность движения животных по сравнению с водно-спиртовым контролем. Жидкий экстракт побегов боярышника в схожей дозе 0,1 мл/кг уменьшал время иммобилизации животных на 28% сравнительно водно-спиртового контроля, действуя как amitriptylin в отмеченной выше дозе.

Т а б л и ц а 4  
Table 4  
Антидепрессантная активность препаратов изучаемого растения,  $M \pm m, n = 10$   
Antidepressant activity of drugs made of the studied plant,  $M \pm m, n = 10$

Показатель Characteristic	Время иммобилизации, с (%)
Контроль (вода) Control (water)	208,86 ± 19,75 (100)
Амитриптилин Amitriptylinum	160,00 ± 11,45 (77)*
Контроль (этанол 70%) Control (ethanol 70%)	212,86 ± 7,60 (100)
Жидкий экстракт цветков Flower liquid extract	125,14 ± 8,36 (59) <sup>а</sup>
Жидкий экстракт листьев Leaf liquid extract	153,86 ± 10,33 (72) <sup>а</sup>
Жидкий экстракт побегов Sprout liquid extract	199,14 ± 3,01 (94)
Жидкий экстракт плодов Fruit liquid extract	186,14 ± 4,64 (87) <sup>а</sup>

Жидкий экстракт цветков в дозе 0,1 мл/кг значительно уменьшал время иммобилизации животных на 41% по сравнению с водно-спир-

товым контролем, данный эффект сопоставим с действием амитриптилина в дозе 5 мг/кг.

Жидкий экстракт плодов боярышника в дозе 0,1 мл/кг уменьшал время иммобилизации животных на 13% по сравнению с водно-спиртовым контролем, уступая амитриптилину в пороговой дозе 5 мг/кг.

Антидепрессантная активность жидких экстрактов изучаемого растения увеличивается в следующем ряду: плоды – побеги – цветки. При этом важно подчеркнуть, что жидкий экстракт листьев, несмотря на высокое содержание суммарного количества флавоноидов, не проявлял антидепрессантной активности. Предположительно, данный эффект связан с высоким содержанием в цветках и побегах боярышника кроваво-красного гиперозида, для которого ранее была выявлена антидепрессантная активность [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данной работы был выявлен ряд особенностей фармакологического действия изучаемых препаратов. Так, жидкий экстракт листьев боярышника кроваво-красного в дозе 0,1 мл/кг оказывал быстро развивающиеся длительные диуретическое и салуретическое действия (канальцевый эффект), проявляя к концу 24-го ч эксперимента дополнительно креатининурическое действие (клубочковый эффект). В свою очередь, жидкие экстракты цветков, побегов и плодов боярышника кроваво-красного в дозе 0,1 мл/кг проявляли антидепрессантный эффект, который можно сравнить с эффектом амитриптилина в пороговой дозе 5 мг/кг. Исходя из результатов данной работы, считаются рациональными и целесообразными разработка и создание препаратов для комплексного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе сырья боярышника кроваво-красного, сочетающих в себе антидепрессантный и диуретический эффекты.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Белоусов М.В. – разработка концепции и дизайна работы. Морозова Т.В., Правдивцева О.Е. – анализ и интерпретация данных. Дубищев А.В., Куркина А.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Авдеева Е.В.,

Агапов А.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СамГМУ (протокол № 3 от 06.11.2016).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Морозова Т.В. Диуретическая и антидепрессантная активность густого экстракта боярышника кроваво-красного. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (3): 18–22. [Kurkin V.A., Kurkina A.V., Zaitseva E.N., Dubishchev A.V., Pravdivtseva O.E., Morozova T.V. Diuretic and antidepressant activity of a thick extract of hawthorn blood-red. *Bulleten' Sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (3): 18–22 (in Russ.)].
2. Трофимова С.В., Хасанова С.Р., Кудашкина Н.В. Изучение антиаритмической активности листьев *Crataegus sanguinea* (Rosaceae). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6 (2): 299–302. [Trofimova S.V., Khasanova S.R., Kudashkina N.V. The study of anti-arrhythmic activity of the leaves of *Crataegus sanguinea* (Rosaceae). *Meditinskij vestnik Bashkortostana – Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2011; 6 (2): 299–302 (in Russ.)].
3. European Pharmacopoeia. 6-th Ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, Inc., 2008.
4. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Дубищев В.А., Правдивцева О.Е. Сравнительное исследование диуретической активности водно-спиртовых извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (3): 348–352. [Kurkin V.A., Zaitseva E.N., Kurkina A.V., Dubishchev V.A., Pravdivtseva O.E. Comparative study of diuretic activity of water-alcohol extracts of medicinal plants containing flavonoids. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (3): 348–352 (in Russ.)].
5. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., Маевский Е.И. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. А.Н. Миронова. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012: 889–940. [Sergiyenko V.I., Bondareva I.B., Mayevskiy Ye.I. Guidelines for the statistical processing of the results of preclinical studies of drugs: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs; ed. A.N. Mironov. Ch. 1. Moscow: Grif i K Publ., 2012: 889–940 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 03.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Куркин Владимир Александрович, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0002-7513-9352.

Зайцева Елена Николаевна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0001-5689-2077.

Морозова Татьяна Владимировна, аспирант, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0002-1658-6929.

Правдивцева Ольга Евгеньевна, д-р фарм. наук, доцент, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0003-3318-3168.

Дубищев Алексей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0003-2597-0815.

Куркина Анна Владимировна, д-р фарм. наук, доцент, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0002-5028-9186.

Авдеева Елена Владимировна, д-р фарм. наук, профессор, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0003-3425-7157.

Агапов Альберт Иванович, д-р фарм. наук, профессор, кафедра общей, бионеорганической и биоорганической химии, СамГМУ, г. Самара. ORCID iD 0000-0003-3592-7749.

Белусов Михаил Валерьевич, д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2153-7945.

(✉) Зайцева Елена Николаевна, e-mail: 13zen31@mail.ru.

УДК 615.214.32:615.254.1]:615.322:582.711.7:634.17:615.451.16].07

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-65-71>

For citation: Kurkin V.A., Zaitceva E.N., Morozova T.V., Pravdivtseva O.E., Dubishchev A.V., Kurkina A.V., Avdeeva A.V., Agapov A.I., Belousov M.V. The study of the *Crataegus sanguinea* Pall. extracts diuretic and antidepressant action. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 65–71.

## The study of the *Crataegus sanguinea* Pall. extracts diuretic and antidepressant action

Kurkin V.A.<sup>1</sup>, Zaitceva E.N.<sup>1</sup>, Morozova T.V.<sup>1</sup>, Pravdivtseva O.E.<sup>1</sup>, Dubishchev A.V.<sup>1</sup>, Kurkina A.V.<sup>1</sup>, Avdeeva A.V.<sup>1</sup>, Agapov A.I.<sup>1</sup>, Belousov M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University (SamSMU)  
89, Chapaevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Tract, 634055, Russian Federation

### ABSTRACT

**The purpose** of the study is to study the urinate and antidepressant activities of liquid extracts based on flowers, shoots, leaves and fruits of *Crataegus sanguinea* Pall. to substantiate their use in the development and manufacture of drugs for the complex treatment of cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** The comparative study of the diuretic and antidepressant activity of liquid extracts based on leaves, flowers, shoots and fruits *Crataegus sanguinea* was conducted. The liquid extracts were obtained on the basis of dried leaves, flowers, shoots and fruits of *Crataegus sanguinea*. All liquid extracts were obtained in the ratio “raw – extractant” 1 : 1, in all cases the extracting agent was ethyl alcohol 70%. The studies were conducted using outbred white rats of both sexes. All preparations were examined in a dose of 100 µl/kg. The diuretic activity of *Crataegus sanguinea* of liquid extracts in chronic experiments was determined, 4 h and 24 h portions of urine were collected. The antidepressant activity was tested using the “Desperation” test.

**Results.** During the experiment, the diuretic activity of the liquid extract *Crataegus sanguinea*, as well as the antidepressant activity of liquid extracts of *Crataegus sanguinea*, shoots and fruits were revealed.

**Conclusion.** *Crataegus sanguinea* preparations have complex nephrotropic and neurotropic action and can be recommended for use in the cardiovascular pathology treatment.

**Key words:** liquid extracts, hyperoside, flavonoids.

#### 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

The authors state that there is no funding for the study.

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under SamSMU (Protocol No. 3 of 06.11.2016).

Received 03.08.2018

Accepted 09.11.2018

**Kurkin Vladimir A.**, DPhSc, Professor, Head of Pharmacognosy with Botany and Phytotherapy Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7513-9352.

**Zaitceva Elena N.**, DM, Associate Professor, Head of the Pharmacology Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5689-2077.

**Morozova Tatiana V.**, Postgraduate Student, Pharmacognosy with Botany and Basis of Phytotherapy Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1658-6929.

**Pravdivtseva Olga E.**, DPhSc, Associate, Pharmacognosy with Botany and Basis of Phytotherapy Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3318-3168.

**Dubishchev Alexey V.**, DM, Professor, Pharmacology Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2597-0815.

**Kurkina Anna V.**, DPhSc, Associate Professor, Pharmacognosy with Botany and Basis of Phytotherapy Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2597-0815.

**Avdeeva Elena V.**, DPhSc, Professor, Pharmacognosy with Botany and Basis of Phytotherapy Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3425-7157.

**Agapov Albert I.**, DPhSc, Professor, General Bioinorganic and Bioorganic Chemistry Department, SamSMU, Samara, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3592-7749.

**Belousov Michail V.**, DPhSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2153-7945.

(✉) **Zaitceva Elena N.**, e-mail: 13zen31@mail.ru.

УДК 616.132.2-089-06:616.8-001:616.89—008.46  
https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2018-4-72–84

Для цитирования: Лебедева Е.В., Горохов А.С., Счастный Е.Д., Репин А.Н., Симуткин Г.Г., Шишнева Е.В., Перчаткин В.А., Суровцева А.К., Винтер Ш., Карпов Р.С., Бохан Н.А. Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100β при коронарном шунтировании. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 72–84.

## Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100β при коронарном шунтировании

Лебедева Е.В.<sup>1,2</sup>, Горохов А.С.<sup>3</sup>, Счастный Е.Д.<sup>1</sup>, Репин А.Н.<sup>2</sup>, Симуткин Г.Г.<sup>1</sup>, Шишнева Е.В.<sup>2</sup>, Перчаткин В.А.<sup>2</sup>, Суровцева А.К.<sup>1</sup>, Винтер Ш.<sup>6</sup>, Карпов Р.С.<sup>2</sup>, Бохан Н.А.<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111 а

<sup>3</sup> Научно-исследовательский (НИИ) клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова  
Россия, 125412, г. Москва, ул. Галдомская, 2

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634055, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>5</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

<sup>6</sup> ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ  
Австрия, 4866, Унтерах на Аттерзи, Обербургау, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – изучение когнитивных функций и уровня белков острого повреждения мозга в группе пациентов, получавших препарат «Церебролизин», и в группе сравнения в до- и послеоперационном периодах операции коронарного шунтирования (КШ).

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное исследование были включены 60 мужчин, возраст в группе пациентов, получавших терапию препаратом «Церебролизин», – 61,5 (57÷66) лет, в группе сравнения – 61 (56÷65) лет ( $p > 0,05$ ).

**Результаты.** Группы статистически значимо отличались по фракции выброса левого желудочка: 56 (48÷64) – в группе сравнения, 61 (59÷65) – в группе пациентов, получавших терапию препаратом «Церебролизин» ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, получавших препарат «Церебролизин», выявлено увеличение баллов по MMSE ( $p < 0,01$ ): с 25 (24÷27) до 26,2 (24÷28), в группе без использования нейропротекции головного мозга в предоперационном периоде уменьшение баллов по краткой шкале оценки психического статуса – с 25,5 (25÷27) до 25 (23÷27) ( $p < 0,01$ ). Клиническое значение уровня белка S100β как биологического показателя когнитивной дисфункции после операции на сердце требует дополнительных исследований.

✉ Лебедева Елена Владимировна, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.

**Заключение.** Использование периоперационной защиты головного мозга при помощи препарата «Церебролизин» (по собственной схеме) способствует не только сохранению, но и улучшению когнитивного функционирования, снижению вероятности осложнений со стороны психической деятельности после операции КШ в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии с использованием препарата «Кустодиол», особенно у пациентов с высоким риском их развития.

**Ключевые слова:** постоперационная дисфункция, коронарное шунтирование, белок S100β, церебролизин.

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения когнитивного функционирования после хирургического вмешательства по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) встречаются более чем в 1/3 случаев [1]. Впервые о когнитивных нарушениях сообщил P.D. Bedford [2]: у больных пожилого возраста имеются когнитивные расстройства после хирургического лечения при применении общей анестезии. Данные расстройства обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе и носят название послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) (F06.7). Правополушарные изменения поведения, умеренные когнитивные нарушения могут быть отнесены к другим органическим расстройствам личности и поведения (F07.8). Так называемый лобный синдром предполагает наличие значительно сниженной способности справляться с целенаправленной деятельностью; измененного эмоционального поведения; изменения потребностей и влечений; озабоченности одной абстрактной темой; выраженных изменений в темпе и потоке речи, вязкости, гиперграфии, и может кодироваться в диагностических рубриках F07.8 или F01 (сосудистая деменция).

После оперативного вмешательства когнитивные расстройства достаточно часто достигают различной степени деменции [3]. Делирий может предвещать долгосрочные когнитивные расстройства у пациентов, переживших критические состояния в отделениях интенсивной терапии [4]. Делирий разделяют на подтипы в зависимости от наличия психомоторного возбуждения (ПМВ). По данным T.D. Girard и соавт. (2008), чистый делирий с психомоторным возбуждением встречается редко (1,6%), в отличие от 43,3% пациентов с делирием без психомоторного возбуждения и 54,1% со смешанным делирием [4]. Среди пациентов вне палаты интенсивной терапии делирий с психомоторным возбуждением имеет лучший прогноз, чем делирий без психомоторного возбуждения. У пациентов медицинских учреждений, отделения реанимации и интенсивной терапии делирий

связан с различными осложнениями и неблагоприятными исходами, включая самостоятельную экстубацию, в том числе травматическую, и удаление катетеров, длительное пребывание в стационаре, рост расходов на здравоохранение, а также увеличение смертности.

Ведущим патогенетическим фактором снижения когнитивных функций у больных с кардиологической патологией является нарушение церебрального кровоснабжения коры головного мозга. Послеоперационный когнитивный дефицит в раннем периоде определяется комбинацией неспецифических факторов (нарушение сна, стресс, незнакомая обстановка и др.) и анестезии, наслаивающейся на эффекты микроэмболии и (или) гипоперфузии, являющимися более вероятными механизмами развития когнитивной дисфункции после операции на открытом сердце [5]. Нарушение клеточного метаболизма с последовательным усилением патобиохимических изменений, обусловленных гипоксемией, эксайтотоксичностью, повреждением мембран нейронов свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов приводит к программированной клеточной смерти (апоптозу) и повреждению нейрональных связей, обеспечивающих процессы корковой интеграции.

Современные возможности адекватной защиты головного мозга изучены не в полной мере. Остаются актуальными поиски нейропротекции путем медикаментозных и немедикаментозных методов. Лечение прогнозируемого острого ишемического инсульта является одним из подходов предупреждения церебральных осложнений после коронарного шунтирования (КШ) [6, 7]. Нейротрофическое действие на центральную нервную систему является основным механизмом действия препарата «Церебролизин», в результате чего нормализуется естественный баланс эндогенных факторов роста [8], увеличивается количество новых нейронов [9], стимулируются спрутинг, арборизация и синаптогенез [10]. Доказанная высокая нейропротективная активность препарата «Церебролизин» также проявляется редукцией доли нейронов,

находящихся в состоянии апоптоза [11], сокращением выработки  $\beta$ -амилоида и tau-белка [11, 12], уменьшением продукции свободных радикалов [13] и подавлением воспалительной активности в ткани нервной системы [14].

Эффективность препарата «Церебролизин» в клинике была показана в многоцентровых рандомизированных проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по стандартам надлежащей клинической практики [7, 15–19], а также в постмаркетинговых исследованиях [20].

В качестве биологического маркера динамики когнитивной дисфункции в периоперационном периоде нами был выбран белок S100 $\beta$ . Серийное определение концентрации S100 $\beta$  белка в первые 12 ч после искусственного кровообращения прогнозирует раннюю послеоперационную мозговую травму [21]. Измерение концентрации S100 $\beta$  через 1 ч после операций на сердце с использованием кардиопульмонального шунта является наиболее информативным маркером последующих когнитивных нарушений – уровень S100 $\beta$  достоверно повышался сразу после операции [22]. У кардиологических пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам, выявлена статистически достоверная положительная корреляция сывороточной концентрации S100 $\beta$  в разные интервалы времени с когнитивным дефицитом через полгода после операции [23]. Ряд авторов не подтверждают взаимосвязи между ранним повышением сывороточного S100 $\beta$  после подобных операций и последующего когнитивного дефицита [24].

В головном мозге S100 $\beta$  вырабатывается преимущественно астроцитами и в зависимости от концентрации оказывает нейротрофическое или дегенеративное действие на нейрональные и глиальные клетки [25]. Выведение линий мышей с наследуемыми дефектами генов данного белка сыграло определенную роль в понимании механизмов участия белков S100 $\beta$  в механизмах развития болезней человека. У S100 $\beta$ -нокаут мышей снижение способности астроцитов регулировать кальциевый гомеостаз может вызывать эпилепсию. Однако глиальным клеткам данных мышей присуща повышенная нейропластичность, ассоциируемая с активизацией процессов различных видов памяти. У трансгенных мышей с гиперпродукцией S100 $\beta$  имеющиеся дефекты приводят к дисфункции гиппокампа, проявляющиеся нарушениями кратковременной, пространственной и непространственной памяти, частичным нарушением способности решать зрительно-пространственные задачи, гиперактивностью и др. [26].

Сывороточная концентрация S100 $\beta$  повышается у пациентов с меланхолическим подтипом депрессии [27], так же как и у больных с легкой или умеренной депрессией по сравнению с контрольной группой [28]. Актуальными проблемами остаются поиск биомаркеров психоневрологических осложнений [29], включая когнитивную дисфункцию, профилактика когнитивной дисфункции, других осложнений со стороны головного мозга и смертность у больных с планируемым КШ, а также поиск биопсихосоциальной реабилитации пациентов.

Цель работы – изучить когнитивные функции и уровень белка S100 $\beta$  в группе пациентов, получавших терапию церебролизинем, и в контрольной группе в период до и после операции КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом рандомизированном (методом конвертов) сравнительном контролируемом параллельном исследовании участвовали 60 пациентов, которым проведена операция КШ в условиях ИК на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сбалансированной анестезии. Критерии включения в исследование: согласие пациента на исследование, подтвержденный диагноз ИБС, планируемое оперативное лечение ИБС, когнитивные расстройства, возраст 40–75 лет. Пациент исключался из исследования в случае отказа от участия на любом этапе исследования; наличии отягощенного аллергоанамнеза; при выявлении деменции, за исключением легкой степени (0–19 баллов по MMSE); при других тяжелых органических заболеваниях головного мозга; сахарном диабете 2-го типа; при психических расстройствах (алкогольная зависимость в период употребления, шизофрения, аффективные расстройства и пр.); при наличии декомпенсированной хронической почечной и (или) печеночной недостаточности; гемодинамически значимых сужениях сонных артерий (>50%) и значительном снижении фракции выброса левого желудочка (<40%); при использовании ноотропных препаратов.

Пациенты были разделены на две одинаковые по количеству группы ( $n = 30$ ): с периоперационной терапией препаратом «Церебролизин» и сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии. После включения пациента в исследование в предоперационном периоде (более чем за 3–4 сут до предполагаемого оперативного лечения), пациенты заполняли самоопросни-

ки на выявление депрессии [30] и тревоги [31]. Психиатром проводилось исследование речи, способности к выполнению целенаправленных двигательных актов, понимания пословиц и поговорок; применялась методика «Заучивание 10 слов». Заполнялись шкалы: краткая шкала оценки психического статуса [32], шкала ишемии Хачинского [33], шкала оценки побочных эффектов [34]. Состояние больных по результатам изучения когнитивной сферы клинически оценивалось в соответствии с МКБ-10. Пациенты включались в исследование при выявлении нейрокогнитивных расстройств различной степени выраженности (19–27 баллов по краткой шкале оценки психического статуса). Данное исследование повторялось психиатром в послеоперационном периоде в каждой из исследуемой групп.

Схема предоперационной терапии препаратом «Церебролизин» была ориентирована на лечение острого ишемического инсульта: за 1 сут до операции – однократно 20,0 мл в 100,0 мл физиологического раствора; в день операции и в течение 2 сут после нее – однократно 50,0 мл в 100,0 мл физиологического раствора. В течение последующих 6 сут – по 30,0 мл церебролизина в 100,0 мл физиологического раствора один раз в день.

Контроль эффективности осуществлялся клинически, психометрически (использование шкал и опросников) и лабораторно. Исследование когнитивных функций осуществлялось до оперативного вмешательства (за 3–5 сут), на 7–14-е сут

после оперативного лечения. Забор материала для изучения содержания белков S100β сделан в каждой из двух групп во время операции до пережатия аорты, через 10–15 мин после, через 6 ч после окончания ИК и через 24 ч после окончания ИК. Исследование концентрации нейронспецифичного белка S100Я проводилось методом иммуноферментного анализа диагностико-лабораторными тестами фирмы Can-Ag-Diagnostics S-100 (Швеция).

Анализ полученных данных проводился с использованием статистической программы Statistica (Ver. 8.0). Для оценки непараметрических данных использовались критерии Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни. Данные представлялись в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей  $Me (Q_1 \div Q_3)$ . Критический уровень достоверности отсутствия значимых различий принимали  $p = 0,05$ . Для выявления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ – непараметрический критерий Спирмена ( $R_s$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, включенные в исследование, – мужского пола. Методом конвертов больные были рандомизированы на две группы: группа 1 (с применением церебролизина) и группа 2 (сравнения) (табл. 1). Всем включенным пациентам была проведена операция КШ в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии с использованием препарата «Кустодиол».

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Сравнительная характеристика клиничко-демографических параметров в исследуемых группах пациентов, $Me (Q_1 \div Q_3)$ Comparative characteristics of clinical and demographic parameters in the studied patient groups, $Me (Q_1 \div Q_3)$			
Показатель Characteristic	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	$p$
Возраст, лет Age, years old	61,5 (57÷66)	61(56÷65)	> 0,05
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	61 (59÷65)	56 (48÷64)	< 0,05
Функциональный класс стенокардии Angina functional class	3 (2÷3)	3 (2÷3)	> 0,05
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности Functional class of chronic heart failure	2 (2÷2)	2 (2÷2)	> 0,05
Время пережатия аорты, мин Aortic compression time, min	66,5 (56÷74)	72,5 (61÷85)	> 0,05
Продолжительность искусственного кровообращения, мин Duration of assisted circulation, min	101 (88÷119)	104,5 (89÷125)	> 0,05
Сахарный диабет (без потребности в инсулине), % Diabetes mellitus (without demand for insulin)	30	30	> 0,05

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту, функциональным классам стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности. Группы статистически значимо различались по фракции выброса левого желудочка. Также данные группы различались по другим параметрам, проанализировать которые оказалось сложно. Нами изучалось наличие в анамнезе факторов экзогенно-органического воздействия на головной мозг: черепно-мозговых травм, инсультов, нейроинфекции, оперативных вмешательств под общим обезболиванием,

отравлений угарным газом, химических вредностей на производстве, алкогольной зависимости, использование психотропных препаратов непосредственно перед оперативным вмешательством, а также отягощенность семейного анамнеза болезнью Альцгеймера или другими деменциями у кровных родственников. Все пациенты в качестве премедикации получали 20 мг сибазона. Наиболее значимыми оказались последствия острого нарушения мозгового кровообращения, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Table 2

Встречаемость психических и поведенческих расстройств вследствие употребления алкоголя в группах сравнения  
The incidence of mental and behavioral disorders due to alcohol use in the comparison groups

Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Алкогольная зависимость вне употребления, абс. (отн., %) Alcohol dependence regardless of intake, abs. (rel., %)	5 (16,6%)	14 (46,6)*
Сложно исключить злоупотребление алкоголем, абс. (отн., %) Difficult to abstain from alcohol, abs. (rel., %)	7 (23,3)	6 (20)
Средний возраст запоев, лет, $Me (Q_1 \div Q_3)$ Average age for drinking (min-max), years old	30 (25÷35)	40 (30÷40)
Употребляли алкоголь в течение последнего месяца, абс. (отн., %) Have drunk alcohol within last month, abs. (rel., %)	17 (56,7)	8 (26,7)*
Отрицали употребление алкоголя в течение последнего месяца, абс. (отн., %) Have denied drinking alcohol within last month, abs. (rel., %)	13 (43,3)	22 (73,3)*

\* отклонение статистически значимо,  $p < 0,05$ .

\* deviation is statistically significant,  $p < 0.05$ .

Так, в группе пациентов, получавших церебролизин, оказалось значимо больше пациентов, страдающих алкогольной зависимостью в периоде воздержания (см. табл. 2). В группе сравнения 17 (56,7%) человек употребляли алкоголь в течение последнего месяца, а 13 (43,3%) находились вне употребления. Тогда как в группе пациентов, принимавших церебролизин, 8 (26,7%) человек употребляли алкоголь в течение последнего месяца, а 22 (73,3%) отрицали данный факт. Если отсутствовала информация о периодах запоев в прошлом, то декларируемый пациентами отказ от употребления алкоголя представляется ложно успокаивающим настороженность врача в отношении риска делирия.

В группе пациентов, принимавших церебролизин, выявлены отрицательные корреляции между наличием алкогольной зависимости и коронарным стажем ( $R_s = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ), т. е. отсутствие алкогольной зависимости было связано с большим коронарным стажем. Чем позже возникали запойные формы опьянения, тем лучшие результаты выявлялись в пробе на запоминание

10 слов как в дооперационном периоде (в 3-, 5-м воспроизведении ( $R_s = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), в отсроченном воспроизведении ( $R_s = 0,76$ ;  $p < 0,05$ )), так и в послеоперационном периоде (в 1-м воспроизведении ( $R_s = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ), в отсроченном воспроизведении ( $R_s = 0,64$ ;  $p < 0,05$ )). Или, другими словами, чем позже формировался синдром зависимости от алкоголя, тем лучше сохранялись функции памяти. Таким образом, при подготовке больных к оперативному вмешательству необходимо акцентировать внимание на выявлении в анамнезе признаков злоупотребления алкоголем.

Также обнаружены положительные корреляции между поражением сонных артерий справа и функциональным классом стенокардии ( $R_s = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ).

Группа без вмешательства и группа пациентов, принимавших церебролизин, до кардиологической операции не различались по баллам краткой шкалы оценки психического статуса (табл. 3). Тогда как после вмешательства на сердце получены достоверные различия по баллам данной шкалы в исследуемых группах ( $p = 0,01$ ).

Т а б л и ц а 3

T a b l e 3

Показатели краткой шкалы оценки психического статуса в группах сравнения до и после операции коронарного шунтирования, $Me (Q_1 \div Q_3)$ , баллы		
Characteristics of a brief severity score for assessing mental status in comparison groups before and after coronary artery bypass surgery, $Me (Q_1 \div Q_3)$ , points		
Показатель Characteristics	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
MMSE до операции MMSE before surgery	25,5 (25÷27)	25 (24÷27)
MMSE после операции MMSE after surgery	25 (23÷27)*	26,2 (24÷28)*

\* отклонение статистически значимо,  $p < 0,05$ .

\* deviation is statistically significant,  $p < 0.05$ .

В группе 1 отмечалось улучшение когнитивных функций по MMSE: с 25 (24÷27) до 26,2 (24÷28) баллов в отличие от данных в группе без использования защиты мозга в предоперационном периоде, где выявлено снижение когнитивных функций с 25,5 (25÷27) до 25 (23÷27) баллов (с легких когнитивных нарушений до умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции) ( $p < 0,01$ ).

По краткой шкале оценки психического статуса в группе сравнения наиболее чувствительным в отношении различий в динамике оказался 4-й пункт (до операции 4 (3÷5) и после операции 3 (1÷5) баллов,  $p = 0,016$ ), т. е. пациенты без нейропротекции стали достоверно хуже выполнять это задание теста. В группе использования церебролизина отрицательная динамика после оперативного вмешательства отсутствовала ( $p = 0,5$ ).

Четвертое задание в тесте MMSE – последовательное отсчитывание от 100 числа 7 – нацелено

на оценку навыков счета, состояния внимания, а также степени затрудненности интеллектуальных процессов больного. Характер и результаты выполнения тестового задания позволяют дифференцировать выявляемые нарушения, которые могут быть связаны как с повышенной истощаемостью нервно-психических процессов, ослаблением внимания, так и с затруднением умственной деятельности или снижением интеллектуальных функций.

В группе сравнения в периоде после оперативного вмешательства увеличилось количество слов в первой пробе – 5 (4÷6), по сравнению с дооперационным периодом – 4 (3,5÷5), а также во второй пробе – 6 (5÷7) против 5 (5÷6),  $p = 0,06$ . В других пробах статистически значимые различия не обнаружены. В группе пациентов, принимавших церебролизин, в пробе на запоминание 10 слов количество слов увеличилось в пяти воспроизведениях (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

T a b l e 4

Количество повторений методики «Заучивание 10 слов» в группе 1, $Me (Q_1 \div Q_3)$			
The number of repetitions according to "Drilling 10 words" technique in group 1, $Me (Q_1 \div Q_3)$			
№	До операции Before surgery	После операции After surgery	$p$
1	4 (3÷5)	5 (4÷6)	0,001
2	5 (4÷6)	6 (5÷7)	0,02
3	6 (5÷7)	7 (6÷7)	0,01
4	6 (6÷7)	6 (6÷7)	Недостоверно Unreliable
5	6 (6÷7)	7 (6÷8)	0,002
6	6 (5÷7)	7 (6÷8)	0,00003

Методика «Заучивание 10 слов» используется для оценки состояния памяти, утомляемости, активного внимания [35]. Как правило, здоровым людям для запоминания 10 слов требуется 3–4 повторения. При ослаблении памяти уменьшается число воспроизводимых слов, появляются новые слова, не содержащиеся в задании. Исследование памяти об-

ладает высокой чувствительностью к функциональным изменениям головного мозга, поэтому увеличение объема воспроизводимых слов свидетельствует об улучшении когнитивных функций. По данным опросника Хачинского, преобладали когнитивные нарушения сосудистого характера: 8 (7÷10) – в группе 2 и 10 (8÷12) – в группе 1 ( $p = 0,03$ ).

Т а б л и ц а 5  
T a b l e 5

Встречаемость когнитивных нарушений у пациентов до оперативного вмешательства на сердце, абс. (отн., %) The occurrence of cognitive impairment in patients before heart surgery, abs. (rel.,%)		
Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Легкие когнитивные нарушения Minor cognitive impairments	16 (53,3)	9 (30)
Умеренные когнитивные нарушения Mild cognitive impairments	11 (36,6)	21 (70)
Легкая деменция Mild dementia	3 (10)	2 (6,7)

Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 5). После операции КШ в группе сравнения частота умеренных когнитивных нарушений значимо не изменилась (40%), но увеличилась частота выраженных когнитивных нарушений. В группе 1 уменьшилась частота умеренных когнитивных нарушений с 70 до 33,3%, у 26,6% пациентов не обнаружено когнитивных нарушений после операции (табл. 6).

Т а б л и ц а 6  
T a b l e 6

Встречаемость когнитивных нарушений у пациентов сравниваемых групп после оперативного вмешательства, абс. (отн., %) The incidence of cognitive impairment in patients of the compared groups after surgery, abs. (rel.,%)		
Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Не выявляются когнитивные нарушения No cognitive impairments detected	1 (3,3)	8 (26,6)
Легкие когнитивные нарушения Minor cognitive impairments	9 (30)	11 (36,7)
Умеренные когнитивные нарушения Mild cognitive impairments	12 (40)	10 (33,3)
Легкая деменция Mild dementia	6 (20)	1 (3,3)
Невозможно оценить Impossible to assess	2 (6,7)	0

Выраженные когнитивные нарушения статистически значимо чаще встречались в группе без

вмешательств, чем в группе пациентов, получавших церебролизин ( $p < 0,05$ ). У двух пациентов в группе 1 невозможно было оценить когнитивное функционирование из-за смерти, в случае наличия делириозного состояния когнитивные функции изучались через несколько дней.

Уровень белка S100 $\beta$  был выше нормы в обеих группах уже до операции. А через 15 мин после пережатия аорты он имел максимальные значения и наиболее информативно отражал страдания мозговой ткани (табл. 7).

Т а б л и ц а 7  
T a b l e 7

Уровень белка S100 $\beta$ в разные сроки исследования, нг/л, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> ) S100 $\beta$ protein level at different times of the study, ng/l, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> )		
Срок Period	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
До операции Before surgery	96,8 (84,9÷189,1)	110,3 (81,6÷245,8)
Через 15 мин после пережатия аорты 15 min after aortic compression	1609,305 (1492,43÷2048,4)	1635,8 (1138,4÷1925,1)
Через 6 ч после окончания искусственного кровообращения 6 h after the end of assisted circulation	237,6 (182,5÷249,5)	232,6 (197,9÷279,7)
Через 24 ч после окончания искусственного кровообращения 24 h after the end of assisted circulation	162,2 (152,7÷201,1)	147,6 (112,8÷189,7)

В другие сроки измерения мы не получили достоверной разницы изменения данного белка в группах с использованием нейропротекции и без таковой.

В группе сравнения отмечена положительная корреляционная связь между уровнем белка S100 $\beta$  до пережатия аорты и через 15 мин после пережатия ( $R_s=0,5$ ;  $p < 0,05$ ), а также через 24 ч после окончания ИК ( $R_s = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ); отрицательная корреляционная связь – через 6 ч после искусственного кровообращения ( $R_s = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Повышенный уровень белка S100 $\beta$  до пережатия аорты выявлял умеренную связь с аналогичным показателем через 15 мин после пережатия аорты и через 6 ч после прекращения ИК, и более сильную связь с уровнем белка

S100 $\beta$  через 24 ч после прекращения ИК. Также он имел отрицательные корреляции с пробой на запоминание 10 слов до операции (с количеством слов во втором воспроизведении) ( $R_s = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень белка S100 $\beta$  через 6 ч после ИК имел отрицательную корреляцию с пробой на запоминание 10 слов после операции (с количеством слов в 1-м воспроизведении) ( $R_s = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе 1 количество белка S100 $\beta$  через 10–15 мин после пережатия аорты имел положительную корреляцию с уровнем белка через 24 ч после ИК ( $R_s = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ); отрицательную корреляцию с количеством баллов MMSE до операции ( $R_s = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ); с пробой на запоминание 10 слов в пятом воспроизведении ( $R_s = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ); в отсроченном воспроизведении ( $R_s = -0,69$ ;  $p < 0,05$ ), а также с повторной речью до операции ( $R_s = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, сохраненные когнитивные функции коррелируют с низким уровнем S100 $\beta$  через 10–15 мин после пережатия аорты. Уровень белка S100 $\beta$  через 6 ч после ИК имел положительную корреляцию с

количеством белком через 24 ч после ИК ( $R_s = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ), т. е. если S100 $\beta$  повышен через 6 ч после начала ИК, то эта тенденция сохраняется и через 24 ч. Уровень S100 $\beta$  через 6 ч после искусственного кровообращения имел отрицательную корреляцию с повторной речью до операции ( $R_s = -0,72$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, исходный когнитивный дефицит по результатам разных тестов связан с увеличением белка S100 $\beta$  как в группе 2, так и в группе 1 ( $p > 0,05$ ).

В группе пациентов, принимавших церебролизин, недостоверно повышенный уровень S100 $\beta$  сохранялся более длительное время, чем в группе сравнения, при том, что клинические исходы были более благоприятны в группе 1. Создается впечатление, что эта тенденция более медленного снижения S100 $\beta$  у пациентов, принимавших церебролизин, имеет некий саногенный механизм. В группе сравнения возникали следующие серьезные нежелательные явления: смерть – 2, послеоперационный делирий – 3; в группе больных, получавших церебролизин, было 2 случая делирия (табл. 8).

Т а б л и ц а 8  
T a b l e 8

Количество нежелательных и серьезных нежелательных явлений, обнаруженных при использовании нейропротекции при операции КШ, абс. (отн., %)		
The number of undesirable and serious adverse events found when using neuroprotection during heart bypass surgery, abs. (rel., %)		
Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Смерть Death	2 (6,6)	0
Делирий Delirium	1 (3,3) – без ПМВ 2 (6,6) – с ПМВ 1 (3,3) – without psychomotor agitation 2 (6,6) – with psychomotor agitation	1 (3,3) – с ПМВ 1 (3,3) – без ПМВ 1 (3,3) – without psychomotor agitation 2 (3,3) – with psychomotor agitation
ПОКД Postoperative cognitive dysfunction	10 (33)	1 (3,3)
Расторможенность Disinhibition	2 (6,6)	0
Снижение настроения Mood lowering	1 (3,3)	0
Раздражительность Irritation	1 (3,3)	0
Кожная реакция Dermal reaction	0	1 (3,3)
Головная боль Headache	0	1 (3,3)

П р и м е ч а н и е. ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция, ПМВ – психомоторное возбуждение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое значение уровня белка S100 $\beta$  как биологического показателя послеоперационной когнитивной дисфункции после операции на серд-

це требует дополнительных исследований. Данные, представленные в этом исследовании, согласуются с результатами, полученными Н. Jönsson и соавт. [22]. Использование периоперационной

защиты головного мозга при помощи препарата «Церебролизин» (по собственной схеме) способствует не только сохранению, но и улучшению когнитивного функционирования, снижению вероятности осложнений со стороны психической деятельности после операции КШ в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии использованием препарата «Кустодиол», особенно у пациентов с высоким риском их развития. Хотя ожидаемых корреляций между клиническим улучшением и снижением белка S100β нами не было получено. Клиническое значение уровня белка S100β как показателя динамики послеоперационной когнитивной дисфункции после операции на сердце неоднозначно и требует дальнейшего изучения.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии (протокол № 92 от 10.05.2012 г.).

### ВКЛАД АВТОРОВ

Лебедева Е.В., Горохов А.С., Шишнев Е.В., Перчаткин В.А. – проведение практической части исследования, статистический анализ и интерпретация данных. Симуткин Г.Г., Винтер Ш. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование рукописи. Счастный Е.Д., Репин А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных. Бохан Н.А., Карпов Р.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Белов Ю.В., Пешкова О.П., Богопольская О.М. Когнитивная послеоперационная дисфункция в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 5 (4): 46–54. [Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Belov Yu.V., Peshkova O.P., Bogopolskaya O.M. Cognitive postoperative dysfunction in cardiac surgery. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2012; 5 (4): 46–54.]
2. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269 (6884): 259–63.
3. Förstl H., Maelicke A., Weichel C. Demenz: Taschenatlas spezial Thieme Georg Verlag, 2008: 100.
4. Girard T.D., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2008; 12 (3): 3. DOI: 10.1186/cc6149.
5. Chernov V.I., Efimova N.Yu., Efimova I.Yu., Ahmedov S.H., Lishmanov Yu.B. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006; 29 (1): 74–81.
6. Christensen M.C., Previgliano I., Capparelli F.J., Lerman D., Lee W.C., Wainsztein N.A. Acute treatment costs of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Argentina. *Acta Neurol. Scand.* 2009; Apr. 119 (4): 246–253. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01094x.
7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В., Шамалов Н.А., Тихонова И.В., Смычков А.С. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта. *Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004; 11: 51–55. [Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Gubsky L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004; (11): 51–55 (in Russ.)].
8. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnstock M., Doppler E., Novak P., Moessler H., Masliah E. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J. of Neurosci Res.* 2013; Feb. 91 (2): 167–177. DOI: 10.1002/jnr.23142.
9. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L., Lu M., Szalad A., Doppler E., Hitzl M., Zhang Z.G. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. *J. of Neurosci Res.* 2010; Nov. 88 (15): 3275–3281. DOI: 10.1002/jnr.22495.
10. Hartbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J. Neural. Transm.* 2001; 108 (4): 459–473.
11. Rockenstein E., Mante M., Adame A., Crews L., Moessler H., Masliah E. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2007; Mar. 113 (3): 265–275.
12. Ubhi K., Rockenstein E., Doppler E., Mante M., Trejo M., Paulino A., Moessler H., Adame A., Patrick Ch., Crews L., Masliah E. Neurofibrillary and neurodegenerative pa-

- thology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects in Cerebrolysin. *Acta Neuropathol.* 2009; Jun. 117 (6): 699–712. DOI: 10.1007/s00401-009-0505-4.
13. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A., Itou T., Mizuno Y. Protective effect of FPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil – detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *No To Shinkei.* 1993; 45 (4): 325–331.
  14. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernández-Novoa L., Gargna M., Sampedro C., Cagiao A., Cacabelos R., Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J. Neuroanal. Transm. Suppl.* 2000; 59: 281–292.
  15. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D., Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int. J. Stroke.* 2013; Feb. 8 (2): 95–104. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
  16. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012; Mar. 43 (3): 630–636. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
  17. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2005; Mar. 112 (3): 415–428.
  18. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr., Bruno A., Connors J.J., Demaerschalk B.M., Khatri P., McMullan P.W. Jr., Qureshi A.I., Rosenfield K., Scott P.A., Summers D.R., Wang D.Z., Wintermark M., Yonas H. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; Mar. 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
  19. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Буренчев Д.В., Кичук И.В., Творогова Т.В., Боцына А.Ю., Смычков А.С., Кербиков О.В., Меслер Х., Новак П., Скворцов В.И. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте. *Журнал неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова.* 2010; 110: 12: 34–37. [Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V., Burenchev D.V., Kichuk I.V., Tvorogova T.V., Botsyna A.Iu., Smychkov A.S., Kerbikov O.B., Moessler H., Novak P., Skvortsov V.I. The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010; 110 (12): 34–37 (in Russ.)].
  20. Федин А.И., Генералов В.О., Мишнякова Л.П., Моисеева Т.В., Садыков Т.Р. Динамика когнитивных функций у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне парентерального применения церебролизина. *Трудный пациент.* 2008; 6 (12): 51–54. [Fedin A.I., Generalov V.O., Mishnyakova L.P., Moiseyeva T.V., Sadykov T.R. Dynamics of cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia on the background of parenteral application of cerebrolysin. *Difficult Patient.* 2008; 6 (12): 51–54 (in Russ.)].
  21. Ueno T., Iguro Y., Yamamoto H., Sakata R., Kakihana Y., Nakamura K. Serial measurement of serum S-100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; Jun. 75 (6): 1892–1897.
  22. Jönsson H., Johnsson P., Bäckström M., Alling C., Dautovic-Bergh C., Blomquist S. Controversial significance of early S100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol.* 2004; Dec. 4 (1): 24.
  23. Basile A.M., Fusi C., Conti A.A., Paniccia R., Trefoloni G., Pracucci G., Di Carlo A., Noferi D., Carbonetto F., Pretelli P., Calamai G., Vaccari M., Abbate R., Inzitari D. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur. Neurol.* 2001; 45 (3): 151–159.
  24. Westaby S., Saatvedt K., White S., Katsumata T., van Oeveren W., Bhatnagar N.K., Brown S., Halligan P.W. Is there a relationship between serum S-100beta protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; Jan. 119 (1): 132–137.
  25. Liu Y., Buck D.C., Neve K.A. Novel interaction of the dopamine D2 receptor and the Ca<sup>2+</sup> binding protein S100B: role in D2 receptor function. *Mol. Pharmacol.* 2008 Aug; 74 (2): 371–378. DOI: 10.1124/mol.108.044925.
  26. Траилин А.В., Левада О.А. Белок S100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии. *Международный неврологический журнал.* 2009; 1: 166–175. [Trailin A.V., Levada O.A. Protein S100B: neurobiology, a value for neurological and psychiatric pathology. *International neurological journal.* 2009; 1: 166–175 (in Russ.)].
  27. Rothermundt M., Arolt V., Wiesmann M., Missler U., Peters M., Rudolf S., Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J. Affect Disord.* 2001; Sep. 66 (1): 89–93.
  28. Grabe H.J., Ahrens N., Rose H.J., Kessler C., Freyberger H.J. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology.* 2001; 44 (2): 88–90.
  29. Cata J.P., Abdelmalak B., Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br. J. Anaesth.* 2011; Dec. 107 (6): 844–858. DOI: 10.1093/bja/aer338.
  30. Beck A.T., Beck R.W. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgraduate Med.* 1972; Dec. 52 (6): 81–85.

31. Sheehan D.V. The Sheehan Patient Rated Anxiety Scale. *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60: 63–64.
32. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; Nov. 12 (3): 189–98.
33. Nachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E., Du Boulay G.H., McAllister V.L., Marshall J., Russell R.W., Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol.* 1975; Sep. 32 (9): 632–637.
34. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1987; 334: 1–100.

Поступила в редакцию 20.04.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Лебедева Елена Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

Горохов Антон Сергеевич, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии – реанимации, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID iD 0000-0001-6897-0597.

Счастный Евгений Дмитриевич, профессор, д-р мед. наук, зав. отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5452-7455.

Симуткин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, вед. научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9813-3789.

Шишневa Евгения Васильевна, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2799-0190.

Перчаткин Владимир Анатольевич, канд. мед. наук, врач, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8698-9360.

Суровцева Альфира Касимовна, канд. психол. наук, медицинский психолог, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0045-2256.

Штефан Винтер, доктор, руководитель отдела исследований и развития, ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Австрия. ORCID iD 0000-0002-5267-0255.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7011-4316.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН; зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ; кафедра психотерапии и психологического консультирования, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

(✉) Лебедева Елена Владимировна, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.

УДК 616.132.2-089-06:616.8-001:616.89—008.46

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-72-84>

For citation: Lebedeva E.V., Gorokhov A.S., Schastnyy E.D., Repin A.N., Simutkin G.G., Shishneva E.V., Perchatkin V.A., Surovtseva A.K., Winter S., Karpov R.S., Bokhan N.A. Time course of cognitive dysfunction and biochemical marker of CNS lesions S100 $\beta$  in coronary artery bypass graft. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 72–84.

## Time course of cognitive dysfunction and biochemical marker of CNS lesions S100 $\beta$ in coronary artery bypass graft

Lebedeva E.V.<sup>1,2</sup>, Gorokhov A.S.<sup>3</sup>, Schastnyy E.D.<sup>1</sup>, Repin A.N.<sup>2</sup>, Simutkin G.G.<sup>1</sup>, Shishneva E.V.<sup>2</sup>, Perchatkin V.A.<sup>2</sup>, Surovtseva A.K.<sup>1</sup>, Winter S.<sup>6</sup>, Karpov R.S.<sup>2</sup>, Bokhan N.A.<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

<sup>2</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)*

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>3</sup> *Pediatrics Research Clinical Institute named after Academician Yu.E. Veltishchev of N.I. Pirogov, Russian National Research Moscow University (RNRMU)*

2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russian Federation

<sup>4</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>5</sup> *National Research Tomsk State University (NR TSU)*

36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>6</sup> *EVER Neuro Pharma GmbH*

Oberburgau 3, 4866 Unterach am Attersee, Austria

## ABSTRACT

**Objective:** to study cognitive functions and level of proteins of acute brain damage in a group of patients receiving Cerebrolysin, and in a comparison group in the pre- and postoperative period of coronary artery bypass graft surgery.

**Materials and methods.** The open-label randomized comparative controlled parallel study included 60 men. The average age in the group of patients receiving the therapy with Cerebrolysin was 61.5 (57÷66) years, and was – 61 (56÷65) years ( $p > 0.05$ ) in the comparison group.

**Results.** Groups differed statistically significantly according to the left ventricular ejection fraction: 56 (48÷64) – in the group of comparison, 61 (59÷65) – in the group of patients receiving therapy with Cerebrolysin ( $p < 0.05$ ). In the group of patients receiving Cerebrolysin, an increase in score according to MMSE ( $p < 0.01$ ) was noted from 25 (24÷27) to 26.2 (24–28) points, and in the group without brain neuroprotection in the preoperative period a decrease in score according the Mini-Mental State Examination was revealed to be from 25.5 (25÷27) to 25 (23÷27) ( $p < 0.01$ ). Clinical value of the level of protein S100B as a biological indicator of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery was ambiguous and required additional research.

**Conclusion.** Brain neuroprotection with use of Cerebrolysin (authors' schema) promoted not only maintenance but also improvement of cognitive functions and decreased the likelihood of complications in mental activity after coronary artery bypass graft surgery under conditions of artificial circulation and cold cardioplegia, particularly in patients with a high risk for their development.

**Key words:** postoperative cognitive dysfunction, coronary artery bypass graft, protein S100B, Cerebrolysin.

## 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

The authors state that there is no funding for the study.

## CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Cardiology Research Institute (Protocol No. 92 of 10.05.2012 г.).

Received 20.04..2018

Accepted 09.11.2018

Lebedeva Elena V., PhD, Senior Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

Gorokhov Anton S., PhD, Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation of Pediatrics, Research Clinical Institute named after academician Yu.E. Veltishchev, N.I. Pirogov RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6897-0597.

**Schastnyy Evgeny D.**, DM, Professor, Head of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

**Repin Alexey N.**, DM, Professor, Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5452-7455.

**Simutkin German G.**, DM, Leading Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9813-3789.

**Shishneva Evgenia V.**, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2799-0190.

**Perchatkin Vladimir A.**, PhD, Physician, Cardiology Research Institute, TNRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8698-9360.

**Surovtseva Alfira K.**, PhD, Medical Psychologist, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0045-2256.

**Winter Stefan, Dr.**, Head of the Research and Development of EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach am Attersee, Austria. ORCID iD 0000-0002-5267-0255.

**Karpov Rostislav S.**, DM, Professor, Academician of RAS, Research Supervisor of the Cardiology Research Institute, TNRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7011-4316.

**Bokhan Nikolay A.**, DM, Professor, Academician of RAS, Director of the Mental Health Research Institute, TNRMC; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Department of Psychotherapy and Psychological Counseling of Faculty of Psychology, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

(✉) **Lebedeva Elena V.**, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.

УДК 616.12-005.4-036.12-02:616.895-085.214.32  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-85-93>

Для цитирования: Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Репин А.Н., Нонка Т.Г. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 85–93.

## Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца

Лебедева Е.В.<sup>1,2</sup>, Счастный Е.Д.<sup>1</sup>, Симуткин Г.Г.<sup>1</sup>, Репин А.Н.<sup>2</sup>, Нонка Т.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН) Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН) Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111 а

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** определение структуры, клинических особенностей аффективных расстройств (АР) и эффективности приема антидепрессантов у стационарных больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), проживающих в г. Томске и Томской области.

**Материалы и методы.** В кардиологическом стационаре обследованы пациенты ( $n = 1\ 131$ ) с хронической ИБС: у 290 из них (25,6%) выявлены АР, среди них 72,1% мужчин ( $n = 209$ ) и 27,9% женщин ( $n = 81$ ). Средний возраст женщин 63,5 (9,4) лет, мужчин – 57,9 (7,2) лет ( $p = 0,004$ ). Изучена структура АР, основные синдромы, выраженность депрессии и тревоги по данным самоопросников и клинических шкал до и после антидепрессивной терапии преимущественно селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Проведен сравнительный анализ клинических показателей ИБС в зависимости от АР, наличия антидепрессивной терапии и ее эффективности.

**Результаты.** Хронические АР встречались в 45% (130/290), впервые возникшие депрессивные эпизоды (ДЭ) составили 24,5% (71/290), рекуррентные депрессивные расстройства (РДР) – 24% (70/290), биполярные аффективные расстройства (БАР) – 6,5% (19/290), из них: I типа (3/19) и II типа (16/19). Депрессивный синдром лишь в 8,3% случаев проявлялся типичной (меланхолической) симптоматикой, а у 91,7% (266/290) пациентов имел второй значимый компонент (чаще тревожный – 54,8% (159/290)). Особенностью клинической картины было преобладание жалоб на телесный дискомфорт и боль, анергию и ангедонию. Умеренные психические нарушения составили 49,0% (142/290) по данным шкалы общего клинического впечатления (CGI-S). АР манифестировали в 48 (40–55) лет и предшествовали развитию хронической ИБС. Естественное течение АР наблюдали в 52,4% (152/290) случаев. Принимали антидепрессанты 47,6% (138/290) пациентов, лишь в 42% (58/138) показано клинически значимое улучшение (более 50% по CGI-I). Отмечена сложность сохранения приверженности длительной терапии у больных АР и хронической ИБС. У респондеров статистически значимо увеличивалась толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрии. Для осуществления комплексной реабилитации пациентов с хронической ИБС необходимо обращать внимание на психическое состояние больных для выявления и терапии коморбидных АР.

**Ключевые слова:** селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, коморбидность, респондирование, толерантность к физической нагрузке.

✉ Лебедева Елена Владимировна, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных со смертностью населения в мире. В последние годы в лечении ИБС и предупреждении ее тяжелых осложнений отмечаются значимые успехи, связанные с внедрением высокотехнологичных вмешательств на коронарных сосудах. На течение и прогноз ИБС влияет и состояние психического здоровья, а именно аффективные расстройства (АР). Эпидемиологические исследования показали, что при ССЗ депрессии выявляются чаще, чем в популяции (20–40% против 2,5–10%) [1, 2].

Депрессия признана фактором риска развития ИБС в связи с общими патофизиологическими, поведенческими, ятрогенными механизмами. Патофизиологический механизм связывают с активацией гипоталамо-гипофизарной и симпатoadrenalовой систем, подавлением активности системы серотонина, активацией тромбоцитов, цитокинов и простагландинов. Поведенческий механизм реализуется через снижение физической активности и общения, переизбыток и неправильное питание, злоупотребление табаком и алкоголем, а также через отказ следовать рекомендациям врачей. Ятрогенный механизм метаболических нарушений и последующего развития ИБС описан при шизофрении [3] и БАР в случае назначения атипичных антипсихотиков. Появление АР после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) значительно ухудшает прогноз и течение коронарной болезни [4].

Биопсихосоциальная реабилитация для больных с АР и хронической ИБС [5] предполагает воздействие на каждый из механизмов. Известны исследования антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с перенесенным ИМ, сочетанным с депрессией. Лечение сертралином показало эффективность, хорошую переносимость, низкий уровень побочных эффектов (ПЭ), статистически значимое снижение частоты повторного ИМ и сердечно-сосудистого риска [6–8].

Антидепрессанты могут влиять на клиническую динамику депрессии и ИБС через патофизиологическое воздействие (снижение активности гипоталамо-гипофизарной системы, симпатoadrenalовой системы, активацию серотонинергической системы, подавление тромбоцитарной активности), а также через влияние на поведенческие механизмы (анорексигенный эффект, повышение двигательной активности, расширение

социальных контактов и планов на будущее, увеличение комплаентности) [9]. СИОЗС рекомендованы в кардиологии и общей медицинской сети, они редко вызывают серьезные побочные эффекты [10, 11]. Поэтому в качестве первой линии антидепрессивной терапии у пациентов с коморбидными АР и хронической ИБС нами были выбраны препараты из группы СИОЗС, а также другие средства с низким риском кардиотоксических ПЭ.

Наиболее оптимальной в отношении полиморбидных заболеваний признана работа междисциплинарной команды (врачей-кардиологов, специалистов службы психического здоровья и других специальностей), которая должна быть направлена на выявление и терапию АР у больных ИБС. Рациональная антидепрессивная терапия приводит к повышению качества жизни пациентов, улучшению настроения. Междисциплинарный подход к изучению проблемы полиморбидности, реализации комплексных и персонализированных программ реабилитации позволяет разрабатывать критерии прогноза эффективности и оптимального алгоритма подбора антидепрессантов на фоне вынужденной полипрагмазии у больных с сочетанными заболеваниями.

Цель – определение структуры, клинической характеристики АР и эффективности приема антидепрессантов у больных хронической ИБС. В связи с этим исследовались выраженность АР по данным шкал и их динамика на фоне антидепрессивной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование больного и ведение случая осуществлялись междисциплинарной группой врачей и медицинского персонала в рамках модели биопсихосоциальной реабилитации. В отделении реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, обследован 1 131 больной с хронической ИБС. У 290 (25,6%) диагностированы АР, в том числе 72,1% мужчин (209/290) и 27,9% женщин (81/290). Средний возраст женщин ( $63,5 \pm 9,4$ ) лет, мужчин ( $57,9 \pm 7,2$ ) лет ( $p = 0,004$ ).

Все больные подвергались общеклиническому, лабораторному и инструментальному обследованиям. Использовали тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), велоэргометрию (ВЭМ) с определением толерантности к физической нагрузке (ТФН), эхокардиографию, скрининг самоопросниками (депрессии Бека, BDI; тревоги Шихана, ShARS; социального функционирования, SASS).

При выявлении повышенного уровня тревоги и депрессии по данным самоопросников пациенты были проконсультированы психиатром для клинической верификации диагноза, также психическое состояние оценивалось с помощью стандартизированных клинических инструментов. Изучены структура АР, основные синдромы, выраженность депрессии и тревоги по данным самоопросников и клинических шкал (общего клинического впечатления (CGI) с субшкалами оценки тяжести (CGI-S), динамики (CGI-I) и показателя эффективности терапии (рассчитывают по совокупности степени терапевтического эффекта и выраженности побочных эффектов), депрессии (HDRS) и тревоги Гамильтона (HARS), шкалы побочных эффектов (UKU). Для лечения АР психиатром назначались препараты преимущественно из группы СИОЗС, обычно в монотерапии. Также пациенты могли воспользоваться краткосрочной психотерапией (преимущественно гуманистической и когнитивно-поведенческой). Больные получали общепринятую консервативную терапию стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), дозированные физические тренировки и обучались в школах больных ИБС.

Далее пациенты направлялись на санаторный и амбулаторный этапы реабилитации. В начале вмешательства и спустя 1 и 6 мес пациенты осматривались психиатром, кардиологом для оценки клинической динамики и эффективности реабилитации и проведения необходимых исследований. Ответ на антидепрессивную терапию оценивали в соответствии с клинической динамикой: при более 50% улучшении по субшкале CGI-I пациентов относили к респондерам, при 30–50% улучшении – к частичным респондерам, менее 30% – к нереспондерам.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ Statistica, v. 8,0: Т-критерий для зависимых и независимых групп при параметрических данных; при отсутствии нормального распределения признаков использовались критерий Манна – Уитни и критерий Вилкоксона, для оценки частот – метод  $\chi$ -квадрат. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей  $Me (Q_1 \div Q_3)$ . Критический уровень достоверности отсутствия значимых различий принимали  $p = 0,05$ . Для выявления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ – непараметрический критерий Спирмена ( $R_s$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В жалобах пациенты акцентировали внимание врача на телесных ощущениях, разного типа боли, снижении энергии («нет сил») и ангедонии. Собственно депрессивные симптомы удавалось выявить лишь в процессе беседы. Фиксация пациентов на соматических жалобах и телесных ощущениях описана V.S. Sobennikov и соавт. (2016) при разных психических расстройствах [12]. Основные синдромы у больных кардиологического стационара с хронической ИБС и АР приведены в табл. 1. Показано, что депрессивный синдром в 91,7% (266/290) имел второй значимый компонент (чаще всего тревожный) – 54,8% (159/290). И только у 8,6% пациентов (25/290) психическое состояние диагностировано как типичная (меланхолическая) депрессия.

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Основные депрессивные синдромы у больных кардиологического стационара с хронической ИБС и АР, $n = 290$	
Major depressive syndromes in indoor cardiac patients with chronic CHD and AD, $n = 290$	
Синдром Syndrome	Количество случаев, абс. (отн., %) Number of cases, abs. (rel., %)
Тревожно-депрессивный Anxiodepressive	159 (54,8)
Депрессивно-дисфорический Dysphoric and depressive	44 (15,2)
Астено-депрессивный Asthenic and depressive	35 (12,1)
Смешанный (депрессивно-маниакальный) Mixed (depressive and maniac)	3 (1,0)
Депрессивный (меланхолический) Depressive (melancholic)	25 (8,6)
Депрессивный с другими компонентами Depressive with other components	24 (8,3)

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2–5: ИБС – ишемическая болезнь сердца, АР – аффективные расстройства.

N o t e. Here and in tab. 2–5: CHD – coronary heart disease, AD – affective disorders.

Таким образом, клиническая картина может быть полиморфной, часто с тревожным компонентом, что затрудняет диагностику.

В структуре аффективных расстройств преобладали хронические расстройства настроения (дистимия) – 45% (130/290). Отмечены впервые возникшие депрессивные эпизоды (ДЭ) и рекуррентные депрессивные расстройства (РДР) –

24 (70/290) и 24,5% (71/290) соответственно. Биполярные аффективные расстройства (БАР) выявлены у 6,5% (19/290) из них: I типа (3/19) и II типа (16/19). Структура АР у больных кардиологического стационара с хронической ИБС представлена на рис.

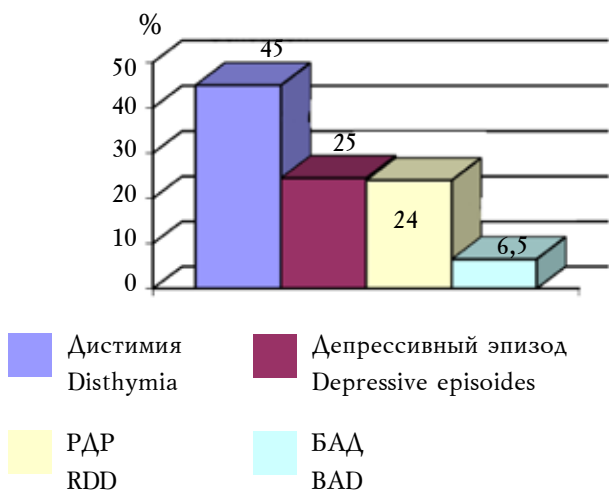


Рисунок. Структура аффективных расстройств при хронической ИБС у пациентов кардиологического стационара, n = 290

Figure. Structure of affective disorders in chronic CHD in indoor cardiac patients, n = 290

По субшкале оценки степени тяжести (CGI-S) чаще встречались пациенты с умеренными психическими нарушениями (49,0%, 142/290), психическое состояние 48,6% пациентов (141/290) оценено как легкое, 2,4% (7/290) – как тяжелое.

Возраст манифестации АР у пациентов составил 48 (40÷55) лет. Обнаружена связь начала аффективного расстройства с психотравмирующими ситуациями. Длительность АР была 10 (3,5÷20) лет. Возраст текущих ДЭ – 57 (52÷63) лет, продолжительность текущего аффективного эпизода 6 (3÷12) мес. Количество депрессивных эпизодов при РДР составляло 2 (2÷3), длительность дистимии 10 (3÷12) лет. Ретроспективный анализ анамнестических данных этих пациентов показывает, что на фоне острых катастрофических событий или нескольких мелких, но индивидуально значимых для пациента, произошедших в короткий период времени, развивалось депрессивное расстройство, обычно не леченное, которое впоследствии спонтанно редуцировалось или хронизировалось. И уже на фоне АР возникала ИБС (табл. 2). В 24% случаев АР (впервые возникшие депрессивные эпизоды) возникло на фоне существующей ИБС.

Таблица 2  
Table 2

Характеристика пациентов с АР и хронической ИБС, n = 290	
Characteristic of patients with AD and chronic CHD, n = 290	
Параметр Characteristic	Значение Value
Коронарный стаж, годы, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> ) CHD history, years, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> )	5 (2÷10)
ФКС, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> ) Functional class of angina, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> )	2,5 (2÷3)
ФК ХСН, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> ) CCF functional class, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> )	2 (1÷3)
ПИКС, n (%) Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	171 (59,2)
НТГ, n (%) IGT, n (%)	31 (10,7)
СД, n (%) DM, n (%)	42 (14,5)
Перенесенная ОНМК, n (%) Earlier acute cerebrovascular event, n (%)	17 (5,9)
ТИА, n (%) TIA, n (%)	3 (1)
Не курили, n (%) Never smoked, n (%)	90 (31,1)
Прекратили курить, n (%) Stopped smoking, n (%)	66 (22,8)
Стаж отказа от курения, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> ) Smoking cessation history, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> )	5 (1÷17)
Продолжают курить, n (%) Continue smoking, n (%)	76 (26,3)
Стаж курения, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> ) Smoking history, Me (Q <sub>1</sub> ÷Q <sub>3</sub> )	30 (25÷40)
Принимали статины, n (%) Took statins, n (%)	140 (48,4)

Примечание. ФКС – функциональный класс стенокардии, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака. Note. CCF – chronic cardiac failure, IGT – impaired glucose tolerance, DM – diabetes mellitus, TIA – transient ischemic attack.

Наличие АР связано с низким уровнем социальной адаптации (Rs = 0,3). Социальная адаптация была оценена как затрудненная (33,8 (6,5)) баллов по одноименной шкале. Нарушение адаптации проявлялось в быту, семейных отношениях, общении с другими людьми, трудности управления доходами, интересах и проведении досуга, потере вовлеченности в общественную жизнь. По количеству перенесенных инфарктов пациенты с АР (дистимия, ДЭ, РДР, БАР) статистически значимо не различались (p = 0,5), что может говорить о влиянии АР на течение и прогноз ИБС независимо от тяжести депрессивного состояния.

Далее анализировались две группы пациентов: 1-я (принимали антидепрессанты – 47,6%, 138/290), 2-я группа (без антидепрессивной терапии – 52,4%, 152/290) (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

T a b l e 3

Формирование групп в зависимости от наличия антидепрессивной терапии Groups depending on antidepressive therapy	
Группа Group	Количество случаев, абс. (отн., %) / Number of cases, abs. (rel., %)
Не принимали антидепрессанты (2-я группа): Did not take antidepressants (2 <sup>nd</sup> group):	152/290 (52,4%)
отказ от приема из-за нежелания; refused taking due to unwillingness	92/152 (60,5)
отказ от приема из-за побочных эффектов; refused taking due to side effects	2/152 (1,3)
терапия не назначалась therapy was not prescribed	58/152 (38,2)
Принимали антидепрессанты (1-я группа) Took antidepressants (1 <sup>st</sup> group)	138/290 (47,6)

Два пациента отказались принимать антидепрессанты в течение недели из-за выраженной тошноты (из-за невозможности оценки эффективности антидепрессивной терапии они были отнесены ко 2-й группе), 20,5% (58/290) больным терапия антидепрессантами не назначалась в связи с планируемыми инвазивными вмешательствами, вынужденной полипрагмазией (прием более 11 лекарственных средств) или несовместимостью соматотропной и антидепрессивной терапии (с ними проводилась краткосрочная психотерапия).

Пациенты этих двух групп статистически значимо не различались по длительности коронарного стажа (6,9 (4,8) и (6,5 (6,1)) лет, индексу массы тела (29,5 (4,3) и (29,1 (3,6)) и фракции выброса левого желудочка (58,3 (11,4) и (58,5 (11,0)))%.

Общая длительность приема антидепрессантов составила 3 (1÷6) мес, у респондеров – 5 (1÷6) мес, у нонреспондеров – 1 (1÷1) мес. Клинически значимое улучшение состояния (респондирование) спустя 4 нед терапии показали 42,0% (58/138), незначительное улучшение отмечено у 42,8% (59/138) пациентов, у 15,2% (21/138) клинической динамики не было.

Спустя 6 мес от начала наблюдения пациенты с АР были осмотрены психиатром и кардиологом, проведены повторные исследования (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

T a b l e 4

Динамика депрессии и тревоги по данным шкал у респондеров, баллы, $Me (Q_1 \div Q_3)$ Changes in the depression and anxiety reported by responders according to various scoring systems, points, $Me (Q_1 \div Q_3)$					
Шкала Scoring system	Начало наблюдения, Beginning of supervision	Через 1 мес One month later	$p$	Через 6 мес Six months later	$p$
BDI	9 (7÷14)	5 (4÷7)	0,00008	5 (3÷8)	0,001
ShARS	40 (29÷57)	21 (14÷31)	0,00001	26 (12,5÷36,5)	0,02
SASS	33 (28÷38)	–	–	38 (33÷42)	0,2
HDRS	19 (10÷24)	11 (8÷15)	0,0000	8 (6÷12)	0,0000
HARS	19 (9÷24)	10 (7÷15)	0,0000	7 (6÷13,5)	0,0000
S-CGI	4 (4÷4)	3 (2÷3)	0,0000	0 (0÷3)	0,0000
I-CGI	–	3 (2÷3)	–	0 (0÷2)	0,0000

Ответ на антидепрессивную терапию был выявлен у 42% пациентов спустя 1 мес терапии.

Несмотря на хороший терапевтический ответ на антидепрессанты, статистически значимого улучшения самооценки социальной адаптации мы не получили, что может быть связано с хроническим течением АР и недостаточной продолжительностью антидепрессивной терапии. По шкалам самооценки депрессии и тревоги и по клиническим шкалам отмечено улучшение (табл. 5).

Показатель эффективности терапии по субшкале CGI спустя 4 нед после начала антиде-

прессивной терапии составила 5,4 (5–9): умеренное улучшение с незначительной выраженностью ПЭ. Они были слабо выражены (по шкале UKU), спонтанно редуцировались на 2-й нед лечения и не нарушали повседневное функционирование (тошнота 12,9%, сонливость 9,6%).

Прием антидепрессантов показал клинически значимое улучшение у 42% пациентов, а статистически значимое – 84,8%. Отмечена трудность сохранения приверженности длительной терапии респондеров и частичных респондеров.

Т а б л и ц а 5  
Table 5Динамика депрессии и тревоги по данным шкал у больных АР и хронической ИБС при незначительном улучшении, баллы,  $Me (Q_1 \div Q_3)$ Changes in depression and anxiety reported by patients with slight improvement of AD and CHD according to various scoring systems, points,  $Me (Q_1 \div Q_3)$ 

Шкала Scoring system	Начало наблюдения Beginning of supervision	Через 1 мес One month later	<i>p</i>	Через 6 мес Six month later	<i>p</i>
BDI	8 (6÷13)	8 (6–11,5)	0,01	7 (3÷11)	0,7
ShARS	40 (24÷58)	32 (28–35)	0,02	35 (26÷44)	0,1
SASS	31 (27÷37)	–	–	32 (27÷34,5)	0,7
HDRS	15 (10÷23)	13 (7–16)	0,0000	11 (8÷16)	0,01
HARS	18 (9÷22)	10,5 (7–14)	0,0000	17 (9÷19)	0,02
S-CGI	4 (4÷4)	3 (3–4)	0,0000	3 (3÷4)	0,1
I-CGI	–	3 (3–3)	–	3 (3÷4)	0,1

Мотивами отказа от дальнейшего приема антидепрессантов при улучшении настроения были следующие: достижение облегчения самочувствия и стремление к курсовому приему. В качестве мотивов отказа от дальнейшего приема антидепрессантов при незначительном улучшении пациенты указывали: финансовую недоступность препаратов, большое количество принимаемых лекарств, отсутствие заметного эффекта.

Различия показателей соматического функционирования у респондеров, частичных респондеров и нонреспондеров не выявлено (в том числе по ФК ХСН и фракции выброса левого желудочка), кроме таковых ФКС между респондерами и частичными респондерами (т. е. респондеры и нонреспондеры имели более легкий функциональный класс, чем частичные респондеры). У респондеров обнаружено увеличение ТФН (по ВЭМ с 44,7 (25–50) до 75,0 (50–100) Вт ( $p = 0,02$ )); по ТШХ – с 333,5 (250–400) до 390,0 (300–425) м ( $p = 0,07$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с хронической ИБС и коморбидными АР ( $n = 290$ ), проживающих в г. Томске и Томской области, основным синдромом был депрессивный, имеющий в 91,7% случаев второй значимый компонент (преимущественно тревожный, 54,8%) с акцентом на телесные жалобы боли, анергии и ангедонии. Преобладали пациенты с умеренно выраженными психическими нарушениями (49,0%) по шкале CGI. Структура АР была представлена: хроническими расстройствами настроения (45%), впервые возникшими депрессивными эпизодами (24,5%), рекуррентным депрессивным расстройством (24%), в 6,5% биполярными аффективными расстройствами. В возрасте 48 (40–55) лет происходила манифе-

стация аффективного расстройства, обычно ассоциировавшаяся с психотравмирующей ситуацией и предшествующая развитию ИБС. Естественное течение АР наблюдалось в 52,4% случаев из-за отказа пациентов или неопределенного риска для здоровья, обуславливающего выбор психотерапии. Использование антидепрессантов привело к клинически значимому улучшению у 42% пациентов при средней длительности терапии 5 (1–6) мес. Респондеры показали статистически значимое увеличение ТФН по данным ВЭМ. Отмечена сложность проведения длительной антидепрессивной терапии как респондеров, так и частичных респондеров. Следует обращать внимание на психосоциальные факторы риска ИБС, в том числе и аффективные расстройства, для их выявления и лечения. Пациентам с хронической ИБС и АР в реабилитационных программах необходимы оптимальная психофармако- и психотерапия.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья (протокол № 53 от 01.10.2012 г.).

## ВКЛАД АВТОРОВ

Лебедева Е.В., Нонка Т.Г. – проведение исследований, статистический анализ и интерпретация данных. Симуткин Г.Г. – разработка концепции и дизайна исследования,

обоснование рукописи. Счастный Е.Д., Репин А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wuslin L., Vaillant G., Wells V. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom. Med.* 1999; 61 (1): 6–17. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006842-199901000-00003>.
2. Корнетов А.Н. Оценка депрессивных расстройств у больных, страдающих соматическими заболеваниями, в условиях первичной медицинской сети. *Российский психиатрический журнал.* 2007; 1: 37–41. [Kornetov A.N. Evaluation of depressive disorders of patients suffering from somatic illnesses in primary medicinal network. *Rossiiskii psikiatricheskii zbornik – Russian Journal of Psychiatry.* 2007; 1: 37–41 (in Russ.)].
3. Корнетова Е.Г., Семке А.В. Современные вопросы и перспективы изучения шизофрении с ведущей негативной симптоматикой. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014; 13 (1): 5–13. [Kornetova Y.G., Semke A.V. Contemporary issues and perspectives on the studying of schizophrenia with negative symptoms leading. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2014; 13 (1): 5–13 (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-1-5-13.
4. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91(4): 999–1005. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.4.999>.
5. Белокрылова М.Ф., Гарганеева Н.П., Семке В.Я., Лебедева В.Ф., Епанчинцева Е.М., Редчиц О.А., Костин А.К., Лукьянова Е.В. Особенности медицинской реабилитации пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, ассоциированными с соматическими заболеваниями. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2011; 4: 78–84. [Belokrylova M.F., Garganeeva N.P., Semke V.Ya., Lebedeva V.F., Epanchintseva E.M., Redchits O.A., Kostin A.K., Lucyanova E.V. Features of medical rehabilitation of patients with nonpsychotic mental disorders associated with physical diseases. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2011; 4: 78–84 (in Russ.)].
6. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., Veith R.C., Carney R.M., Burg M.M., Kaufmann P.G., Shuster J., Mellman T., Blumenthal J.A., Krishnan R., Jaffe A.S.; ENRICHD Investigators effects of antidepressant education on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62 (7): 792–798. DOI: 10.1001/archpsyc.62.7.792.
7. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M., Swedberg K., Schwartz P., Bigger J.T. Jr., Krishnan K.R., van Zyl L.T., Swenson J.R., Finkel M.S., Landau C., Shapiro P.A., Pepine C.J., Mardekian J., Harrison W.M., Barton D., McIvor M. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. *JAMA.* 2002; 288 (6): 701–709. DOI:10.1001/jama.288.6.701.
8. Mohapatra P.K., Kar N., Kar G.C., Behera M. Effectiveness of sertraline in treatment of depression in a consecutive sample of patients with acute myocardial infarction: six month prospective study on outcome *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 2005; 9 (1): 26. DOI: 10.1186/1745-0179-1-26.
9. Swenson J.R., Doucette S., Fergusson D. Adverse cardiovascular events in antidepressant trials involving high-risk patients: a systematic review of randomized trials. *Can. J. Psychiatry.* 2006; 51 (14): 923–929.
10. Погосова Г.В., Оганов Р.Г., Краснов В.Н. Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6 (1); S1: 1–23. [Pogossova G.V., Oganov R.G., Krasnov V.N. Modern approaches to diagnosis and treatment of depressive spectrum disorders in general medicine practice. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007; 6 (1); S1: 1–23 (in Russ.)].
11. Narayan S.M., Stein M.B. Do depression or antidepressants increase cardiovascular mortality? The absence of proof might be more important than the proof of absence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (11): 959–961. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.009.
12. Собенников В.С., Прокопьева М.Л., Собенникова В.В. Клиника соматизированной депрессии при различном типе течения аффективного заболевания в зависимости от гендерного фактора. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2016; 1 (6): 108–113. [Sobennikov V.S., Prokopieva M.L., Sobennikova V.V. Clinical picture of somatized depression in a different type of course of affective disease respective from gender factor. *Byulleten' VSNTs SO RAMN – Bulletin of ESSC SB RAMS.* 2016; 1 (6): 108–113 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 25.04.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Лебедева Елена Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

Счастный Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Симуткин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, вед. научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9813-3789.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5452-7455.

Нонка Татьяна Геннадьевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Лебедева Елена Владимировна, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.

УДК 616.12-005.4-036.12-02:616.895-085.214.32

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-85-93>

For citation: Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Repin A.N., Nonka T.G. Clinical description of affective disorders and efficiency of antidepressant therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 85–93.

## Clinical description of affective disorders and efficiency of antidepressant therapy

Lebedeva E.V.<sup>1,2</sup>, Schastnyy E.D.<sup>2</sup>, Simutkin G.G.<sup>2</sup>, Repin A.N.<sup>2</sup>, Nonka T.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)*

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

<sup>2</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)*  
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### ABSTRACT

**Objective:** to identify the structure and clinical features of affective disorders (AD) and efficiency of antidepressants in in-patients with chronic coronary artery disease (ChCAD), living in Tomsk and the Tomsk Region.

**Materials and methods.** At a heart center, 1,131 patients with ChCAD were examined: in 290 persons (25.6%) AD were revealed, among them 72.1% were men ( $n = 209$ ) and 27.9% were women ( $n = 81$ ). Mean age of women was  $(63.5 \pm 9.4)$  years and in men  $(57.9 \pm 7.2)$  years ( $p = 0.004$ ). AD structure, main syndromes, severity of depression and anxiety according to data of self-questionnaires and clinical scales before and after antidepressant therapy (predominantly with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)) were studied. Comparative analysis of clinical indices of CAD respective from AD, presence of antidepressant therapy and its efficiency was performed.

**Results.** Chronic AD were found in 45% of patients. Newly diagnosed depressive episodes made up 24.5% and recurrent depressive disorder (RDD) was 24%. 6.5% were bipolar affective disorders (BAD), predominantly bipolar II disorders. Depressive syndrome in 91.7% of patients had the second significant component (more frequently 54.8%). Characteristic of the clinical picture was dominance of complaints of bodily discomfort and pain, anergy and anhedonia. Moderate mental disturbances made up 49.0% (CGI). AD manifested at the age of 48 (40–55) years and preceded development of ChCAD. Natural course of AD was observed in 52.4% of cases. 47.6% (138/290) of patients received antidepressants, and only in 42% (58/138) clinically significant improvement was noted (more than 50% according to CGI). It was difficult to encourage patient adherence to long-term therapy (30–50% according to CGI). Physical activity tolerance (PAT) according to data of veloergometry increased in responders. Psychopharmaco- and psychotherapy should be included into rehabilitative programs for patients with ChCAD and AD.

**Key words:** comorbidity, selective serotonin reuptake inhibitor, exercise tolerance.

**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**

The authors state that there is no funding for the study.

**CONFORMITY WITH  
THE PRINCIPLES OF ETHICS**

The study was approved by the local ethics committee under Mental Health Research Institute (Protocol No. 53 of 01.10.2012 г.).

Received 25.04.2018

Accepted 09.11.2018

**Lebedeva Elena V.**, PhD, Senior Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

**Schastnyy Evgeny D.**, DM, Professor, Head of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

**Simutkin German G.**, DM, Leading Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9813-3789.

**Repin Alexey N.**, DM, Professor, Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5452-7455.

**Nonka Tatiana G.**, PhD, Junior Researcher, Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Lebedeva Elena V.**, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.

УДК 616.12-089.819.843:612.171.3-77

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-94-102>

Для цитирования: Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Кокорин С.Г., Одаренко Ю.Н., Мильто И.В., Барбараш Л.С. Типирование клеток биопротезов клапанов сердца, эксплантированных вследствие развития кальций-ассоциированных дисфункций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 94–102.

## Типирование клеток биопротезов клапанов сердца, эксплантированных вследствие развития кальций-ассоциированных дисфункций

Мухамадияров Р.А.<sup>1</sup>, Рутковская Н.В.<sup>1</sup>, Кокорин С.Г.<sup>1</sup>,  
Одаренко Ю.Н.<sup>1</sup>, Мильто И.В.<sup>2,3</sup>, Барбараш Л.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

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

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

### РЕЗЮМЕ

Целью работы явилось иммуногистохимическое (ИГХ) типирование клеток в составе кальцинированных биопротезов (БП) клапанов сердца, удаленных при реоперациях.

**Материалы и методы.** Исследованы 19 БП моделей «КемКор» и «ПериКор» (ЗАО «Неокоор», г. Кемерово), извлеченных из митральной позиции по причине развития первичной тканевой несостоятельности с кальцификацией. Для иммуногистохимического типирования клеток в составе анализируемых образцов применяли следующие маркеры: CD3 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), CD34 и VEGFR2 (эндотелиоциты), CD68 (моноциты/макрофаги), виментин (фибробласты),  $\alpha$ -гладкомышечный актин (гладкие миоциты).

**Результаты.** Наблюдали неравномерное распределение и большое разнообразие межклеточных взаимодействий, а также контактов с компонентами матрикса с минеральными депозитами. Для эндотелиоцитов (CD34- и VEGFR2-положительных клеток) были характерны два типа локализации. В первом варианте они образовывали монослой на поверхности створок БП, во втором – входили в состав капиллярноподобных структур в поверхностном слое ксеноматериала. CD68-позитивные клетки встречались как в поверхностных, так и в глубоких слоях образцов. Вблизи клеток отмечали фрагментацию и расслоение коллагеновых волокон с формированием тонкофибриллярных ячеистых сетей. Виментин-позитивные клетки (фибробласты) располагались группами или поодиночке в участках деструкции соединительнотканной основы и, вероятно, принимали участие в формировании нового матрикса. Плотность  $\alpha$ -гладкомышечных актин-позитивных клеток, имеющих характерную для гладких миоцитов форму, преобладала в поверхностных участках створок БП и снижалась в более глубоких отделах. CD3- и CD20-позитивные клетки, относящиеся к Т- и В-лимфоцитам соответственно, в большинстве анализируемых образцов были представлены единичными клетками.

**Выводы.** Поддержание структурной и функциональной целостности БП определяется комплексом факторов реципиента, к числу которых, помимо механических повреждений в процессе функционирования, могут быть отнесены иммунные и клеточные механизмы.

**Ключевые слова:** тканевая несостоятельность, кальцификация, эксплантация, иммуногистохимическое исследование.

✉ Мухамадияров Ринат Авхадиевич, e-mail: rem57@rambler.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Основными факторами, ограничивающими широкое клиническое применение биопротезов (БП) клапанов сердца, являются развитие дегенеративных изменений соединительнотканного матрикса ксеностворок в организме реципиентов и, соответственно, ухудшение функциональных характеристик имплантируемых устройств [1]. К наиболее распространенному варианту структурных дисфункций БП относят кальцификацию ксеногенных тканей, закономерным итогом которой становятся тяжелые нарушения внутрисердечной и системной гемодинамики, а также необходимость выполнения повторных хирургических вмешательств, сопровождающихся относительно высоким риском неблагоприятных исходов. Несмотря на постоянное совершенствование моделей БП и поиск способов повышения их минералорезистентности, данная проблема далека от своего разрешения. Наиболее перспективными направлениями в представленной области являются изучение возможных механизмов минерализации ксеногенных материалов и поиск потенциальных способов управления этим процессом [2, 3]. В настоящее время возможность регуляции патологической кальцификации на клеточном, биохимическом и генетическом уровнях не подвергается сомнению, однако факторы инициации и прогрессирования структурных изменений биологических объектов до сих пор детально не исследованы [4].

Ранее в серии наших работ были определены параллели между развитием дегенеративных поражений сердечно-сосудистой системы и кальций-опосредованной первичной тканевой несостоятельностью БП, продемонстрировано активное участие клеток реципиента в процессе минерализации ксеногенных тканей, а также представлены постимплантационные модификации створок БП, предшествующие формированию клинически выраженных дисфункций [5, 6]. Существенным ограничением данных исследований была идентификация клеточных элементов с использованием исключительно рутинных методик окрашивания.

Целью настоящей работы явилось иммуногистохимическое (ИГХ) типирование клеток в составе кальцинированных ксеноперикардиальных протезов клапанов сердца после продолжительного периода их функционирования в организме реципиентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы 19 ксеноаортальных эпокси-обработанных БП моделей «КемКор» и «Пе-

риКор» (ЗАО «Неокор», г. Кемерово), извлеченных из митральной позиции при повторных хирургических вмешательствах в связи с развитием кальциевой дегенерации ксеноматериала. Когорту реоперированных больных составили 10 женщин и 9 мужчин. Участники исследования подписывали информированное согласие.

Средний возраст пациентов на момент выполнения повторных операций соответствовал ( $69 \pm 8$ ) лет при средних сроках функционирования БП ( $8 \pm 4$ ) года. Этиологический фактор формирования пороков нативных митральных клапанов в исследуемой группе был представлен ревматической болезнью сердца. Причинами развития структурных дисфункций ксеноперикардиальных БП во всех случаях явилась первичная тканевая несостоятельность с кальцификацией. На момент определения показаний к репротезированию у пациентов отсутствовали клинические и лабораторные признаки активности воспалительного процесса, данных за наличие инфицирования ксеногенного материала клапанов БП, согласно результатам эхокардиографических исследований, также не получено.

Для гистологического и иммуногистохимического ИГХ исследований эксплантированные БП целиком помещали в 4%-й раствор параформальдегида (48 ч). После фиксации из створок вырезали фрагменты, которые подвергали декальцинации в 9%-м водном растворе ЭДТА (рН 7,8) с последующей гистологической проводкой и заливкой в парафиновую смесь Histomix (БиоВитрум, Россия). Из парафиновых блоков на полуавтоматическом микротоме (МЗП 01-Техном, Россия) готовили срезы (5 мкм), которые монтировали на обычные предметные стекла, а также на предметные стекла с полилизинным покрытием (Thermo Scientific, США). Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Исследование препаратов и фотосъемку проводили на микроскопе AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) с помощью цифровой камеры Canon G5 (Canon, Япония).

Для ИГХ типирования клеток применяли следующие маркеры: CD3 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), CD34 и VEGFR2 (эндотелиоциты), CD68 (моноциты/макрофаги), виментин (фибробласты),  $\alpha$ -гладкомышечный актин (гладкие миоциты). В работе использовали моноклональные мышинные (CD3, CD20, CD34, CD68, виментин) и кроличьи (CD1,  $\alpha$ -гладкомышечный актин), а также поликлональные кроличьи (VEGFR2)

антитела Novocastra Laboratories, Thermo Scientific и Spring Bioscience, реагирующие с антигенами человека.

Для выявления описанных выше маркеров проводили высокотемпературную демаскировку антигенов в цитратном буфере (0,01 моль; рН 6,0) –  $\alpha$ -гладкомышечный актин, CD68, CD34, VEGFR2, CD3; в трис-ЭДТА буфере (рН 9,0) – виментин; без демаскировки – CD20. Блокирование эндогенной пероксидазы, разведение первичных антител и время их экспозиции определяли согласно протоколам производителей первичных антител. Для обнаружения результатов ИГХ реакции использовали полимерную визуализирующую систему Novolink (Polymer detection system) (Novocastra, Великобритания). Иммуноферментную реакцию останавливали, промывая срезы в фосфатном буфере (рН 7,4), после чего докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам. Параллельно с выявлением антигенов при каждом окрашивании проводили постановку положительного и отрицательного контролей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании БП, эксплантированных в связи с развитием минерализации ксеногенного материала, в структуре створок были обнаружены многочисленные и разнообразие клетки. Морфологическая сохранность идентифицируемых клеточных элементов, с одной стороны, позволяла сделать заключение об их функциональной активности, с другой – свидетельствовала о принадлежности реципиенту.

Клетки определялись на предсердной и желудочковой поверхностях, а также внутри образцов створок, однако наибольшую их плотность отмечали во внешних участках БП и в прилежащих слоях. При этом обращала на себя внимание мозаичность изменений створок ксеноклапанов, в которых участки с минеральными депозитами различных размеров и форм сочетались с зонами выраженной деструкции и фрагментами с относительно сохранной структурой тканей (рис. 1). В ряде случаев кальциевые депозиты, визуализируемые в составе биоматериала, были окружены клетками.

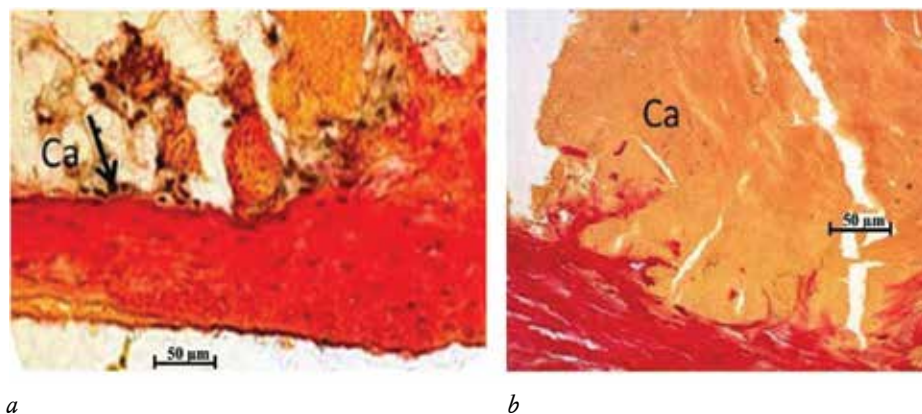


Рис. 1. Кальциевые депозиты (Ca) с клеточным окружением (a) и без него (b). Стрелкой показаны клетки.  $\times 100$   
 Fig. 1. Calcium deposits (Ca) with a cellular environment (a) and without it (b). An arrow shows cells.  $\times 100$

Отдельные участки поверхности створок БП были представлены монослоем плоских удлиненных клеток (рис. 2, a). При иммуногистохимическом типировании они идентифицированы как CD34- и VEGFR2-позитивные, что подтвердило их принадлежность к эндотелиоцитам. Следует отметить, что соединительнотканый матрикс створок в проекции зон, покрытых эндотелием, имел интактную структуру, характеризующуюся плотной упаковкой коллагеновых волокон с сохранностью их тинкториальных свойств, и содержал лишь единичные клетки.

Отсутствие монослоя эндотелиоцитов на поверхностях створок, как правило, ассоциирова-

лось с большей выраженностью деструктивных изменений матрикса БП, разрыхлением волокон коллагена, образованием многочисленных полостей, а также наличием локальных клеточных скоплений (рис. 2, b). В отдельных сегментах исследуемых образцов эндотелиоциты выстилали имеющиеся щелевидные пространства, образуя структуры, схожие с капиллярами.

Вблизи участков с выраженной фрагментацией коллагеновых волокон наблюдали присутствие CD68-позитивных клеток (рис. 3). Следует отметить, что для этих клеток в равной степени была характерна локализация как в поверхностных, так и в глубоких слоях створок БП (рис. 3, b).

При этом CD68-положительные клетки группировались преимущественно в зонах деструкции ксенотенного материала (рис. 4). В местах локализации мононуклеарных инфильтратов наблюдалось наиболее выраженное нарушение архитектоники

волокон коллагена с расширением пространств между ними. На некоторых препаратах отмечены фрагментация и расслоение коллагеновых волокон с формированием тонкофибриллярных ячеистых сетей.

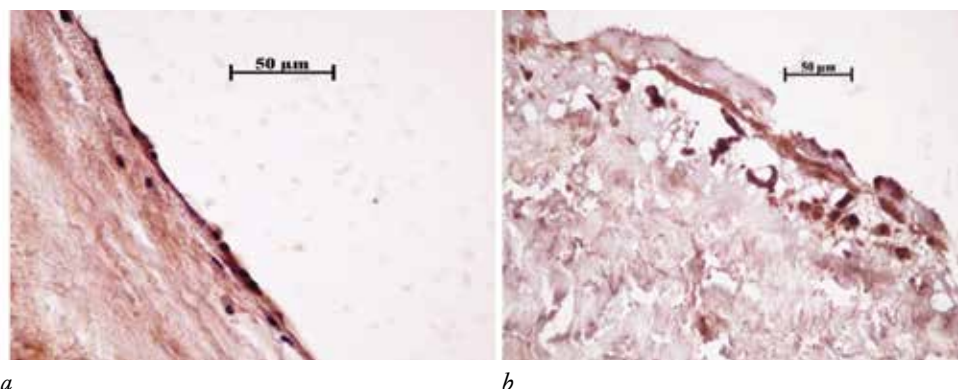


Рис. 2. Эндотелиоциты на поверхности створки биопротеза (*a*,  $\times 200$ ) и толще створки (*b*,  $\times 100$ ). Иммуногистохимическая реакция на VEGF,  $\times 200$

Fig. 2. Endotheliocytes on the surface of the bioprosthetic valve (*a*,  $\times 200$ ) and inside the valve (*b*,  $\times 100$ ). Immunohistochemical reaction to VEGF  $\times 200$

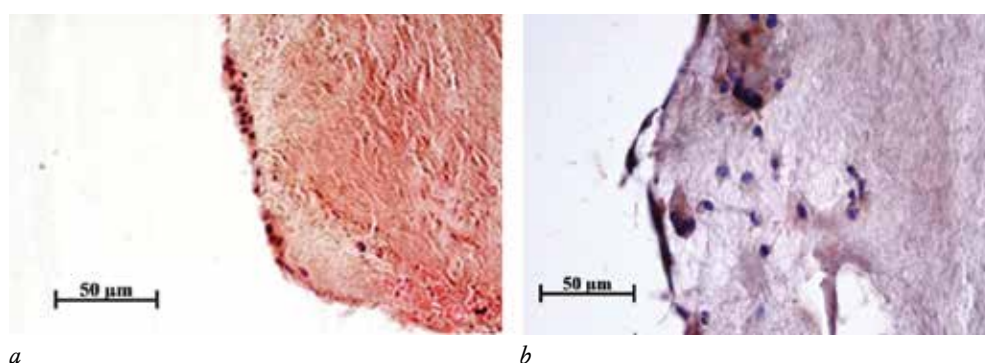


Рис. 3. Макрофаги на поверхности створок биопротезов: *a* – окраска по Ван Гизону,  $\times 100$ ; *b* – иммуногистохимическая реакция на CD68,  $\times 200$

Fig. 3. Macrophages on the surface of bioprosthetic valves: *a* – Van Gieson's stain,  $\times 100$ ; *b* – immunohistochemical reaction to CD68,  $\times 200$

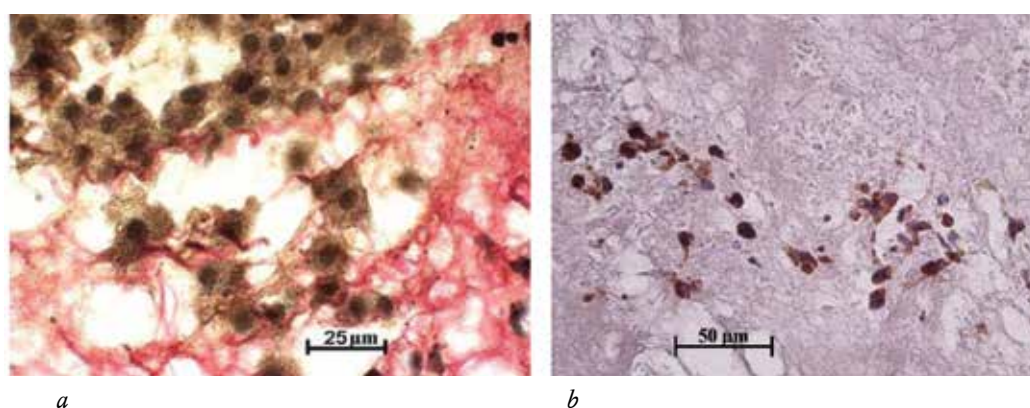
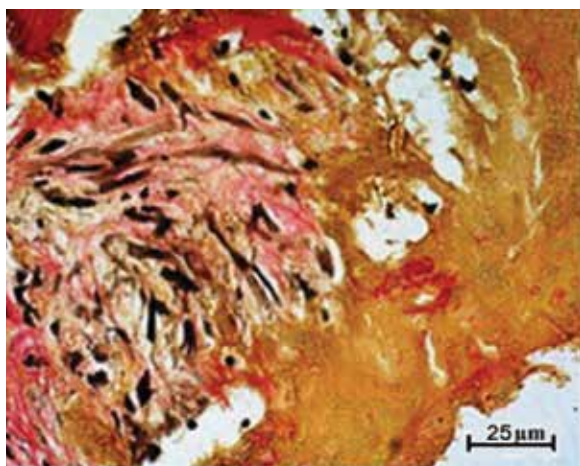


Рис. 4. Макрофаги в створке биопротеза: *a* – окраска по Ван Гизону,  $\times 400$ ; *b* – иммуногистохимическая реакция на CD68,  $\times 200$

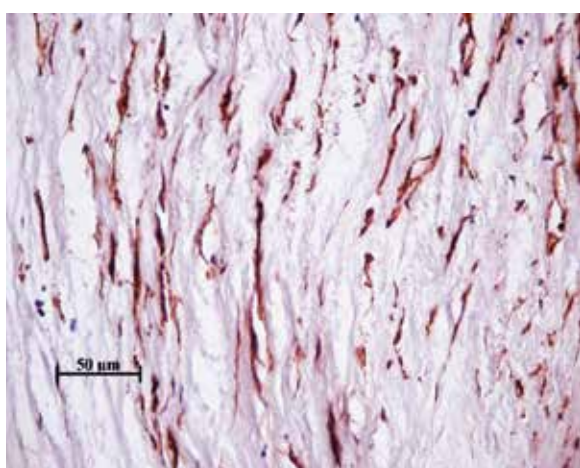
Fig. 4. Macrophages in the bioprosthetic valve: *a* – Van Gieson's stain,  $\times 400$ ; *b* – immunohistochemical reaction to CD68,  $\times 200$

В стенках полостей, наблюдаемых в створках БП, идентифицировали также виментин-положительные клетки, что позволило отнести их к фибробластам. Эти клетки располагались как группами, так и поодиночке. Как правило, они располагались между коллагеновыми волокнами в участках деструкции соединительнотканной основы и, вероятно, принимали участие в формировании нового матрикса, заполняющего существующие дефекты створок и имеющего иную интенсивность прокрашивания.

Веретенновидные клетки с продолговатым ядром, локализованные поодиночке в толще створок БП (рис. 5, *a*), демонстрировали положительную ИГХ реакцию на  $\alpha$ -гладкомышечный актин (рис. 5, *b*). Плотность расположения этих клеток была значительно выше в поверхностных слоях образцов ксеногенных клапанов и уменьшалась в более глубоких участках.



*a*



*b*

Рис. 5. Гладкие миоциты в створке биопротезов: *a* – окраска по Ван Гизону,  $\times 400$ ; *b* – иммуногистохимическая реакция на актин,  $\times 200$

Fig. 5. Smooth myocytes in the bioprosthetic valve: *a* – Van Gieson's stain,  $\times 400$ ; *b* – immunohistochemical reaction to actin,  $\times 200$

CD3- и CD20-положительные клетки, относящиеся к Т- и В-лимфоцитам, соответственно, в большинстве исследуемых срезов были представлены единичными элементами, что позволяет сделать вывод о незначительной выраженности иммунных реакций на имплантированный ксеногенный материал в отдаленном периоде функционирования БП.

Обращает на себя внимание одновременное присутствие в анализируемых образцах створок БП нескольких типов клеток. Кроме того, следует отметить неравномерное их распределение в ксеногенных тканях и отсутствие характерной локализации. В ряде срезов клеточные скопления располагались в непосредственной близости с компонентами матрикса и минеральными депозитами в составе БП. Однако наряду с подобной локализацией, в структуре створок эксплантированных клапанов наблюдали наличие участков, свободных от клеточных инфильтратов и с высокой сохранностью волокон коллагена.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что отложение минеральных депозитов в створках БП клапанов сердца, происходящее в процессе их функционирования в организме реципиента, может быть следствием как пассивного образования аморфных участков кальцификации, так и проникновения в исходно девитализированный материал субпопуляций клеток с остеобластным фенотипом [7–9]. Согласно современным представлениям, последние происходят из пула циркулирующих в крови полипотентных клеток-предшественниц, миграция и дифференцировка которых осуществляются при участии комплекса экзо- и эндогенных факторов.

Результаты представленного исследования позволяют сделать вывод, что выраженность процессов деструкции ксеноматериала, наряду с глубиной и степенью клеточной инфильтрации, определяет наличие или отсутствие эндотелизации поверхностей створок, контактирующих с кровью непосредственно после имплантации БП в организм реципиента. Данное наблюдение согласуется с мнением ряда авторов о возможности проникновения мононуклеарных лейкоцитов и клеток-предшественниц, способных подвергаться проостеогенной и профибробластической трансформации, внутрь ксеноклапанов через дефекты поверхностей створок. В данном случае девитализированные ткани БП выполняют роль матрицы для фиксации клеток реципиента, цир-

кулирующих в кровотоке [9]. В настоящей работе ассоциации между степенью дегенеративных изменений имплантированных клапанов, с одной стороны, а также количеством и разнообразием идентифицируемых клеток – с другой, могут быть рассмотрены как свидетельство пусковой роли нарушения целостности образующегося на поверхностях образцов эндотелиального слоя в последующей репопуляции тканей БП и развитии структурных дисфункций.

Источником формирования эндотелиальной выстилки у основания створок ксеноклапанов, вероятно, является эндотелий эндокарда, в то время как эндотелизация их свободного края, по всей видимости, обусловлена миграцией и дифференцировкой циркулирующих в крови полипотентных клеток-предшественниц.

Кроме эндотелиоцитов, среди клеток, заселяющих ткани створок БП, обнаружены макрофаги. Деструкция, фрагментация и гомогенизация компонентов ксеноклапанов, а также формирование полостей свидетельствуют о высокой коллагенолитической активности этих клеток [10]. Известно, что продукты распада коллагена, являясь хемоаттрактантами для моноцитов, усиливают их миграцию из сосудистого русла, поддерживают локальный воспалительный процесс и повышают аффинитет к ионам кальция, содержащимся в крови, что может играть триггерную роль в образовании зародышевых фаз минеральных кристаллов [11].

В качестве альтернативной роли макрофагов в реализации механизмов кальцификации биологических клапанов сердца можно рассматривать активацию иммунного воспаления [8, 11, 12]. Однако поскольку среди клеток, инфильтрирующих ксеногенные ткани БП, лимфоциты и плазмоциты составили весьма небольшую часть, роль иммунного воспаления в развитии финальных стадий кальцификации имплантированных ксеноклапанов вряд ли можно считать значимой.

Наиболее представительной явилась группа клеток фибробластического дифферона, в том числе способных продуцировать экстрацеллюлярный матрикс, что, на наш взгляд, отражает течение процессов ремоделирования, проявляющихся новообразованием соединительной ткани. Наличие неоваскуляризации ксеногенного материала, в свою очередь, способствует поддержанию репопуляции БП и обеспечению нормальной жизнедеятельности клеток [13].

На основании полученных данных можно сделать вывод, что эндотелизация поверхностей БП в процессе их функционирования выполняет защит-

ную функцию, изолируя внутренние слои створок имплантированных клапанов от агрессивного воздействия факторов реципиента и препятствуя как клеточной инфильтрации, так и механической деструкции створок под влиянием гемодинамических факторов [11, 12, 14, 15]. При утрате барьерной роли эндотелиального слоя происходит клеточно-опосредованная деградация БП. Кроме того, результаты настоящего исследования позволяют предполагать, что клеткам, заселяющим девитализированные ткани ксеноклапанов, вероятно, присуща способность реагировать на внешние стимулы активацией процессов дифференцировки и синтетических функций. Установлено, что в исследуемом материале БП параллельно протекают два активных разнонаправленных процесса: разрушение ксеногенных тканей при участии макрофагов и ее структурная регенерация, ассоциированная с активностью фибробластов реципиента [5, 6]. При этом клеточные реакции и их последствия могут значительно отличаться от таковых в нативных элементах сердечно-сосудистой системы, что обусловлено дополнительным влиянием ряда факторов, к числу которых относятся состояние внутрисердечной гемодинамики, химическая обработка имплантируемых БП, выраженность проявлений системного воспалительного ответа и прочие.

Таким образом, развитие кальциевой дегенерации ксеногенных клапанов сердца представляет собой многостадийный процесс [7, 8, 15]. К числу факторов, его инициирующих, могут быть отнесены механические и иммунные повреждения поверхностей имплантированных клапанов на ранних сроках после имплантации. В последующем через образующиеся дефекты вглубь створок проникают полипотентные клетки реципиента и компоненты крови. Каждый тип клеток выполняет свою генетически детерминированную функцию, однако полноценная регуляция и синхронизация их деятельности в условиях существования в ксеногенных тканях, по всей видимости, отсутствуют. В результате долговременное поддержание структурной и функциональной целостности имплантированного биоматериала вряд ли возможно. Дальнейший сценарий развития событий и продолжительность функционирования БП клапанов сердца, вероятно, будут определены комплексом факторов имплантата и реципиента, включающих совершенствование технологий производства ксеноклапанов, методик химической модификации биоматериала, а также особенности иммунного статуса реципиента и состояние систем гуморальной регуляции гомеостаза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшие исследования процесса патологической кальцификации мягких тканей позволят определить точки приложения потенциальных фармакологических агентов для его подавления и продлить сроки функционирования БП клапанов сердца. В свою очередь, модель межклеточных взаимодействий в исходно девитализированном ксеногенном материале, имплантированном в организм реципиента, может быть рассмотрена с общих позиций минерализации биологических объектов. Экстраполяция полученных данных на процессы, происходящие в нативных элементах сердечно-сосудистой системы, позволит сделать выводы о механизмах регуляции патологической кальцификации и факторах ее модулирующих.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Мухамадияров Р.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Рутковская Н.В. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Кокорин С.Г. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Одаренко Ю.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Мильто И.В. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Барбараш Л.С. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 5 от 03.08.2018).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaneko T., Aranki S., Javed Q., McGurk S., Shekar P., Davidson M, Cohn L. Mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in patients <65 years old. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (1): 117–126. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.028.
2. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2012; 1: 4–11. [Barbarash L.S., Zhuravleva I.Yu. Bioprosthetic heart valve evolution: two decades of advances and challenges. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy* – *Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2012; 1: 4–11 (in Russ.)]. DOI:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11.
3. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., Глушкова Т.В., Барбараш Л.С. Исследование гидродинамической функции малоинвазивного биопротеза клапана аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5 (2): 39–45. [Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Savrasov G.V., Glushkova T.V., Barbarash L.S. Investigation of the hydrodynamic performance of the minimally invasive aortic valve prosthesis. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy* – *Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2016; 5 (2): 39–45 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2016-2-39-45>.
4. Barbarash O.L., Rutkovskaya N.V., Hryachkova O.N., Gruzdeva O., Uchasova E., Ponasenko A., Kondyukova N., Odarenko Y., Barbarash L. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction rates of xenoaortic bioprosthetic heart valve. *Pat. Prof. Adher.* 2015; 9: 389–399. <https://doi.org/10.2147/PPA.S76001>.
5. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Барбараш Л.С. Патогенетические параллели между развитием кальцификации нативных клапанов аорты и ксеногенных биопротезов клапанов сердца. *Гены и клетки.* 2016; 11 (3): 72–79. [Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Mil'to I.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Pathogenetic parallels between the development of calcification of native aortic valves and xenogenic bioprostheses of heart valves. *Geny i kletki* – *Genes and Cells.* 2016; 11(3): 83–91 (in Russ.)].
6. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (6): 662–668. [Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Sidorova O.D., Barbarash L.S. Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. *Vestnik RAMN – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (6): 662–668 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.15690/vramn560>.
7. Ruiz J.L., Hutcheson J.D., Aikawa E. Cardiovascular calcification: Current controversies and novel concepts. *Cardiovasc. Pathol.* 2015; 24 (4): 207–212. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.03.002.
8. Evrard S., Delanaye P., Kamel S., Cristol J.P., Cavalier E., Urena-Torres P. et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica Chimica Acta.* 2015; 438: 401–414. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.034.
9. Pal S.N., Golledge J. Osteo-progenitors in vascular calcification: a circulating cell theory. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18: 551–559. <http://doi.org/10.5551/jat.8656>.
10. Qin X., Corriere M.A., Matrisian L.M., Guzman R.J. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (7): 1510–1516. DOI: 10.1161/01.ATV.0000225807.76419.a7.

11. Sophie E.P., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 2011; 108: 1381–1391. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
12. Kim J.J., Hou L., Huang N.F. Vascularization of three-dimensional engineered tissues for regenerative medicine applications. *Acta Biomaterialia.* 2016; 41: 17–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.06.001>.
13. Jansson K., Bengtsson L., Swedenborg J., Haegerstrand. In vitro endothelialization of bioprosthetic a.heart valves provides a cell monolayer with proliferative capacities and resistance to pulsatile flow. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001; 121 (1): 108–115. <http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2001.110251>.
14. Nina V.J.S., Pomerantzeff P.M.A., Casagrande I.S.J., Chung D. In vivo endothelialization of cardiac bioprostheses: conventional versus non-aldehyde preservation. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2004; 19 (2): 144–151. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382004000200008>.
15. Hutcheson J.D., Goettsch C., Rogers M.A., Aikawa E. Revisiting cardiovascular calcification: A multifaceted disease requiring a multidisciplinary approach. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2015; 46: 68–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.004>

Поступила в редакцию 21.09.2017

Подписана в печать 09.11.2018

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел клинической и экспериментальной кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

Рутковская Наталья Витальевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория кардиоваскулярного биопротезирования, отдел клинической и экспериментальной кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

Кокорин Станислав Геннадьевич, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория кардиоваскулярного биопротезирования, отдел клинической и экспериментальной кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

Одаренко Юрий Николаевич, канд. мед. наук, зав. лабораторией кардиоваскулярного биопротезирования, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

Мильто Иван Васильевич, д-р биол. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; кафедра биотехнологии и органической химии, НИ ТПУ, г. Томск.

Барбараш Леонид Семенович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотрудник, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

(✉) Мухамадияров Ринат Авхадиевич, e-mail: rem57@rambler.ru.

УДК 616.12-089.819.843:612.171.3-77

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-94-102>

For citation: Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Kokorin S.G., Odarenko Yu.N., Mil'to I.V., Barbarash L.S. Cell typing of biological heart valves prosthesis explained due to the development of calcium-associated dysfunctions. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 94–102.

## Cell typing of biological heart valves prosthesis explained due to the development of calcium-associated dysfunctions

Mukhamadiyarov R.A.<sup>1</sup>, Rutkovskaya N.V.<sup>1</sup>, Kokorin S.G.<sup>1</sup>,  
Odarenko Yu.N.<sup>1</sup>, Mil'to I.V.<sup>2,3</sup>, Barbarash L.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (RICICD)*  
6, Sosnoviy Blv., Kemerovo, 650002, Russian Federation

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> *National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)*  
30, Lenin Av., Tomsk, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose.** To perform immunohistochemical typing of cells obtained from calcinated biological heart valve prosthesis removed during reoperations.

**Materials and methods.** We investigated 19 models (“KemCor” and “PeriCor”) of biological heart valve prosthesis produced by NeoCor Company (Kemerovo, Russia) and removed from the mitral position due to the development of primary tissue inconsistency with calcification. The following markers were used for immunohistochemical cells typing in the analyzed samples: CD3 (T-lymphocytes), CD20 (B-lymphocytes), CD34 and VEGFR2 (endotheliocytes), CD68 (monocytes/macrophages), vimentin (fibroblasts), and  $\alpha$ -smooth muscle actin (smooth myocytes).

**Results.** Uneven distribution and wide variety of intercellular interactions, as well as contacts with matrix components and mineral deposits, were observed. In case of endotheliocytes (CD34 and VEGFR2 positive cells) two types of localization were described. In the first variant, they formed a monolayer on the surface of biological prosthesis flaps; in the second variant, they were a part of capillary-like structures in the surface of the xenomaterial. CD68 positive cells were found both in a surface and in deep layers of the samples. Near such cells fragmentation and stratification of collagen fibers with the formation of fine-fibrous cellular networks were detected. Vimentin-positive cells (fibroblasts) were located in groups or singly in the sites of destruction of the connective tissue and took part in the formation of a new matrix. The density of  $\alpha$ -smooth muscle actin-positive cells, morphologically identical to myocytes, was high in the surface of biological prosthesis flaps and low in the deeper layers. CD3 and CD20 positive cells related to T- and B-lymphocytes, respectively, were represented by the single cells in most of analyzed samples.

**Conclusions.** Maintaining of the structural and functional integrity of biological heart valve prosthesis, in addition to the characteristics of the implantable devices, defines a complex of recipient factors, including not only mechanical damage during operation, but also various immune and cellular mechanisms.

**Key words:** biological heart valve prosthesis, calcification, cells typing.

#### 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

The authors state that there is no funding for the study.

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the RICICD (Protocol No. 5 of 03.11.2018).

Received 21.09.2017

Accepted 09.11.2018

**Mukhamadiyarov Rinat A.**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Clinical and Experimental Cardiology, RICICD, Kemerovo, Russian Federation.

**Rutkovskaya Natalia V.**, DM, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Bioprosthetics, Department of Clinical and Experimental Cardiology, RICICD, Kemerovo, Russian Federation.

**Kokorin Stanislav G.**, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Bioprosthetics, Department of Clinical and Experimental Cardiology, RICICD, Kemerovo, Russian Federation.

**Odarenko Yuri N.**, PhD, Head of the Laboratory of Cardiovascular Bioprosthetics, Department of Clinical and Experimental Cardiology, RICICD, Kemerovo, Russian Federation.

**Milto Ivan V.**, DBSc, Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, SSMU; Department of Biotechnology and Organic Chemistry, NR TPU, Tomsk, Russian Federation.

**Barbarash Leonid S.**, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, RICICD, Kemerovo, Russian Federation.

(✉) **Mukhamadiyarov Rinat A.**, e-mail: rem57@rambler.ru.

УДК 616.12-008.331.1:577.352.465.08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-103-109>

Для цитирования: Носарев А.В., Бирулина Ю.Г., Петрова И.В., Ковалев И.В., Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Тесля Е.С., Шаманаев А.Ю., Пушкина Е.В., Медведев М.А. Особенности ион-транспортных процессов в модели артериальной гипертензии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 103–109.

## Особенности ион-транспортных процессов в модели артериальной гипертензии

Носарев А.В.<sup>1,2</sup>, Бирулина Ю.Г.<sup>1</sup>, Петрова И.В.<sup>1</sup>, Ковалев И.В.<sup>1</sup>, Гусакова С.В.<sup>1</sup>, Смаглий Л.В.<sup>1</sup>, Тесля Е.С.<sup>1</sup>, Шаманаев А.Ю.<sup>3</sup>, Пушкина Е.В.<sup>1</sup>, Медведев М.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФирМ) имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучение ионных механизмов регуляции сократительной активности сосудистых гладких мышц и мембранного потенциала эритроцитов у спонтанно-гипертензивных крыс.

**Материалы и методы.** Механографическим методом исследовано действие ацетилхолина (АЦХ), 10 мкМ, и Ca<sup>2+</sup>-ионофора A23187, 10 мкМ, на контрактильные реакции изолированных гладкомышечных сегментов аорты 11-недельных спонтанно-гипертензивных крыс (spontaneously hypertensive rats, SHR) и крыс Wistar – Kyoto (WKY), индуцированные фенилафрином (ФЭ), 1 мкМ. Крысы SHR были разделены на контрольную и экспериментальные группы в зависимости от типа получаемого лечения (амлодипин 10 мг/кг внутривенно). У крыс SHR измеряли артериальное давление (АД) до и после лечения. Потенциометрическим методом оценивали величину гиперполяризационного ответа (ГО) и активность Ca<sup>2+</sup>-зависимых K<sup>+</sup>-каналов мембраны эритроцитов крыс SHR.

**Результаты.** В ответ на стимулирующее воздействие АЦХ и кальциевого ионофора A23187 происходило расслабление гладкомышечных сегментов аорты крыс WKY и SHR, предсокращенных адреномиметиком ФЭ. На добавление АЦХ сосудистые сегменты крыс SHR отвечали большей дилатацией, чем сегменты крыс WKY, но подобной тенденции не наблюдалось при действии Ca<sup>2+</sup>-ионофора. Внутривенное введение крысам SHR блокатора Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа амлодипина вызывало как снижение АД, так и значимое усиление расслабляющего действия холиномиметика и Ca<sup>2+</sup>-ионофора на интактные сегменты аорты. У крыс SHR отмечено повышение амплитуды ГО активности Ca<sup>2+</sup>-зависимых K<sup>+</sup>-каналов мембраны эритроцитов.

**Заключение.** Дилатационные реакции сосудистых гладких мышц крыс SHR обусловлены изменением эндотелиальной функции и Ca<sup>2+</sup>-зависимой ионной проводимости мембраны миоцитов. Увеличение гиперполяризации мембраны эритроцитов крыс со спонтанной гипертензией связано с активацией калиевых каналов. Селективное воздействие на данные внутриклеточные мишени может служить основой для разработки антигипертензивных препаратов.

**Ключевые слова:** гладкие мышцы, эритроциты, эндотелиальная дисфункция, ионные каналы.

✉ Носарев Алексей Валерьевич, e-mail: avnosarev@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных медико-социальных проблем современного мира. Интерес к данному заболеванию обусловлен его широкой распространенностью, частыми и тяжелыми осложнениями, высокой летальностью. АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, которые занимают первые позиции по причине смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1].

Развитие АГ связано с эндотелиальной дисфункцией, атеро- и артериосклерозом и патологическим сосудистым ремоделированием [2]. На клеточном и молекулярном уровне АГ сопровождается изменениями экспрессии генов и нарушением секреции сосудорасширяющих и констрикторных факторов. Эти изменения приводят к дизрегуляции сократительной способности гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, следовательно, к повышению артериального давления (АД) и аномальному ремоделированию сосудов [3].

Учитывая тот важный факт, что АГ в своей этиологии и механизмах патогенеза неоднородна, имеет определенные особенности развития и течения процесса, сопровождается необратимыми изменениями в органах-мишенях [4], возникает необходимость использования адекватных экспериментальных моделей данной патологии для всестороннего ее изучения, разработки методов диагностики, профилактики и лечения.

Требования к адекватной экспериментальной модели АГ достаточно высокие, и они должны отражать экспериментальные условия, при которых у лабораторных животных формируется стойкое повышение АД, развиваются специфические поражения органов мишеней, идентичные изменениям у людей, страдающих АГ. Одной из таких моделей могут служить спонтанно-гипертензивные крысы (*spontaneously hypertensive rats*, SHR) [5]. Согласно одной из гипотез, повышение АД у крыс этой линии обусловлено наследственным дефектом ионной проводимости мембраны ГМК резистивных артерий, значительным возрастанием их тонуса и чувствительности к прессорным агентам [6], в том числе развитием эндотелиальной дисфункции.

Цель данной работы – изучение ионных механизмов регуляции сократительной активности сосудистых гладких мышц и мембранного потенциала эритроцитов у спонтанно-гипертензивных крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на животных категории *specific pathogen free* (SPF): 10 гипертензивных крысах линии SHR и 5 нормотензивных крысах линии Wista – Kyoto (WKY), полученных из вивария ИБХ РАН, г. Пущино. Возраст животных на начало эксперимента составлял 5 нед. Животные опытной группы получали внутривенно амлодипин в дозе 10 мг/кг в 1%-й крахмальной слизи однократно ежедневно в течение 6 нед. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество 1%-й крахмальной слизи.

Систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД соответственно) у крыс регистрировали с помощью системы неинвазивного измерения АД у бодрствующих мелких лабораторных животных NIBP200A (BiopacSystems Inc., США). Запись и обработка данных производились на персональном компьютере с помощью программного обеспечения AcqKnowledge 4.2 for MP150.

Изучение сократительной активности сосудистых сегментов выполняли механографическим методом (Myobath II, WPI, Германия) на изолированных гладкомышечных сегментах грудного отдела аорты 11-недельных крыс SHR и WKY, которых умерщвляли декапитацией под глубоким наркозом (тиопентал натрия, 80 мг/кг). Сосудистые сегменты фиксировали в термостатируемых камерах установки под нагрузкой 500 мг, заполненных физиологическим раствором Кребса (120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 5,5 глюкозы, 15 C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N [tris(hydroxymethyl)aminometane]). Механическое напряжение (МН) гладкомышечных препаратов измеряли в изометрическом режиме при pH растворов 7,35–7,40. Амплитуду контрольных сократительных ответов интактных сегментов на действие фенилэфрина (ФЭ), 1 мкМ, регистрировали спустя 40–50 мин выдерживания в растворе Кребса и принимали за 100%. Тестировали изменение МН сосудистых сегментов на действие ацетилхолина и Ca<sup>2+</sup>-ионофора A23187 (Merck KGaA, Германия).

Изучение Ca<sup>2+</sup>-зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов 11-недельных крыс SHR выполняли потенциометрическим методом посредством регистрации мембранного потенциала клеток ( $E_m$ ) по изменениям pH среды:  $E_m = RT/F (pH_i - pH_0)$ , где pH<sub>i</sub> и pH<sub>0</sub> – значения pH цитоплазмы и среды инкубации соответственно [7]. Оценивали амплитуду ГО ( $\Delta E$ ),  $V_1$  (скорость гиперполяризации, мэкв ОН<sup>-</sup>/мин·л клеток) и  $V_2$  (скорость восстановления мембранного потенциала, мэкв Н<sup>+</sup>/мин·л клеток).

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи программы SPSS Statistics 17.0.1 for Windows. Фактические данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1-Q_3)$ . Сравнение количественных показателей выполняли при помощи непараметрических критериев: U-критерий Манна – Уитни (U test Mann – Whitney) и T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Singed Ranks Test). Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для крыс линии SHR характерно раннее развитие АГ. В данном исследовании у крыс SHR возрастом 11 нед среднее значения САД составило 205 (155–210) мм рт. ст., а ДАД – 154 (145–160) мм рт. ст. ( $n = 5$ ,  $p < 0,05$ ). У крыс линии SHR после 6-недельного введения амлодипина САД было достоверно ниже на 24% (154 (147–162) мм рт. ст.), ДАД – на 22% (120 (113–128) мм рт. ст.) по сравнению с контрольными животными ( $n = 5$ ,  $p < 0,05$ ).

Воздействие  $\alpha 1$ -адреномиметика – ФЭ, 1 мкМ, на сосудистые сегменты крыс WKY и SHR вызвало активацию входящего рецептор-управляемого кальциевого тока в ГМК и приводило к их сокращению (100%). Добавление на этом фоне холиномиметика ацетилхолина (АЦХ), 10 мкМ, или кальциевого ионофора A23187, 10 мкМ, у нормотензивных крыс индуцировало статистически значимое расслабление гладкомышечных сегментов до 80,4 (75,3–87,2)%,  $n = 6$ ,  $p < 0,05$ , и 50,2 (45,6–58,1)%,  $n = 6$ ,  $p < 0,05$ , от контрольных значений соответственно. Тогда как у спонтанно-гипертензивных крыс АЦХ приводил к расслаблению ГМК аорты до 70,7 (68,8–75,9)%,  $n = 5$ ,  $p < 0,05$ , а ионофор A23187 до 72,4 (66,7–79,1)%,  $n = 5$ ,  $p < 0,05$  соответственно.

После 6-недельного введения гипертензивным крысам антагониста  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа амлодипина ГМК сосудистых сегментов на добавление АЦХ и ионофора A23187 отвечали бóльшим расслаблением, чем в контрольной группе животных (рис.).

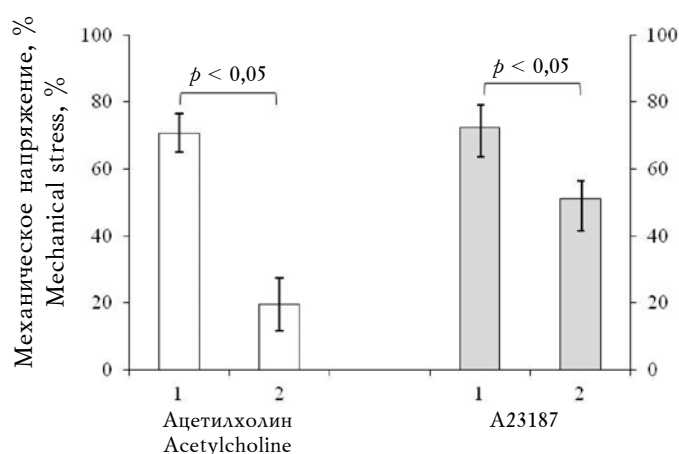


Рисунок. Влияние ацетилхолина и кальциевого ионофора A23187 на сократительные ответы сосудистых сегментов крыс со спонтанной гипертензией: 1 – контроль ( $n = 6$ ); 2 – лечение амлодипином ( $n = 6$ );  $n$  – количество сегментов

Figure. Effect of acetylcholine and ionophore A23187 on contractile responses of vascular segments from spontaneously hypertensive rats: 1 – control ( $n = 6$ ); 2 – treatment with amlodipine ( $n = 6$ );  $n$  – the number of segments

Гиперполяризационный ответ (ГО) мембраны эритроцитов крыс SHR был индуцирован добавлением 0,5 мкМ A23187 и 400 мкМ  $CaCl_2$  через 3 мин после A23187 либо 30 мкМ  $CaCl_2$  через 3, 6 и 9 мин после A23187. Величина гиперполяризации мембраны эритроцитов крыс в ответ на добавление насыщающей (400 мкМ) концентрации хлорида кальция составляла 50 (48–53) мВ ( $n = 7$ ). Амплитуда A23187-индуцированного ГО у крыс WKY и SHR существенно различалась. Относительная величина ГО эритроцитов была

на 20% ( $n = 7$ ;  $p < 0,05$ ) выше в эритроцитах крыс со спонтанной гипертензией по сравнению с ГО эритроцитов WKY.

Скорость развития гиперполяризации в эритроцитах крыс SHR составила 1,1 (0,7–1,2) мэкв  $OH^-$ /мин·л клеток, что было статистически значимо выше, чем в эритроцитах крыс WKY 0,8 (0,7–1) мэкв  $OH^-$ /мин·л клеток ( $n = 7$ ;  $p < 0,05$ ). Но при этом скорость восстановления мембранного потенциала в эритроцитах крыс обеих линий не различалась.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Спонтанно-гипертензивные крысы SHR являются наиболее приемлемой биомоделью эссенциальной гипертензии, отражающей нарушения механизмов системной сосудистой регуляции [8] и используемой для тестирования новых антигипертензивных препаратов.

В нашем исследовании в ответ на эндотелий-стимулирующее воздействие АЦХ и кальциевого ионофора A23187 происходило снижение амплитуды сокращений гладкомышечных сегментов аорты крыс WKY и SHR, индуцированных адреномиметиком ФЭ. На добавление АЦХ сосудистые ГМК крыс SHR отвечали большим расслаблением, чем сегменты крыс WKY, но подобной тенденции не наблюдалось при действии  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофора.

Снижение МН сосудистых сегментов 11-недельных крыс SHR при действии АЦХ может свидетельствовать о сохранности структуры холинорецепторов или сигнальных механизмов, активируемых этими рецепторами при возникновении АГ [9]. Известно, что в этом возрасте у крыс SHR дисфункция эндотелия развивается не полностью и составляет около 26% [10]. Кальциевый ионофор в отличие от АЦХ действует независимо от активации мембранных рецепторов путем увеличения входа ионов кальция в эндотелиальные клетки с последующим высвобождением оксида азота (NO), что способствует вазодилатации.

Отмечается также, что у крыс SHR происходит не только снижение активности и экспрессии конститутивной изоформы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), но и увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [11]. Наблюдается возрастание активности ангиотензина II (АТ II), который стимулирует образование супероксид-аниона НАДФН-оксидазой и деградацию NO с образованием пероксинитрита [12].

К настоящему времени накоплено достаточно доказательств тому, что в основе АГ лежит изменение функции ионных каналов ГМК и эндотелия сосудов. Так, показано, что в интактных сегментах аорты крыс SHR повышена экспрессия механочувствительных ионных каналов, активируемых давлением (pressure-activated channel (PAC)). Их открывание приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и запуску  $\text{Ca}^{2+}$ -опосредованных процессов. [13]. Данные электрофизиологических исследований свидетельствуют о повышении плотности  $\text{Ca}^{2+}$ -токов через  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа ( $\text{CaV}1.2$ ) в ГМК бры-

жечных артерий крыс SHR, которое достоверно коррелирует с повышением у них АД и селективно подавляется рамиприлом [14–16]. В нашей работе на фоне терапии крыс со спонтанной гипертензией амлодипином (блокатором медленных  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа) происходило как снижение АД, так и значимое усиление расслабляющего действия интактных сегментов аорты на действие холиномиметика и  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофора по сравнению с контрольной группой животных.

Изменения не только кальциевой, но и калиевой проводимости могут играть важную патофизиологическую роль в развитии АГ. Известно, что у крыс SHR в мембране ГМК артерий снижается функция  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^{+}$ -каналов высокой проводимости (BKCa) [17] и потенциал-зависимых  $\text{K}^{+}$ -токов (KV-токов) [18]. Эти данные вполне согласуются с выявленным нами снижением вазодилатационных реакций интактных сегментов крыс SHR при действии  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофора A23187, способствующего значительному накоплению кальция в цитоплазме клеток при встраивании в их мембрану. Вероятно, данный механизм реализуется для коррекции деполяризации мембраны и управления повышенным внутриклеточным  $\text{Ca}^{2+}$ -током.

В свою очередь, исследование  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированного ГО мембраны эритроцитов крови крыс SHR, позволило продемонстрировать, что при развитии АГ происходит изменение не только функции эндотелия и ГМК сосудов, но и перестройка функционального статуса мембран красных клеток крови [14, 19]. Наблюдаемое повышение активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^{+}$ -каналов мембраны эритроцитов крыс со спонтанной гипертензией, вероятно, является следствием увеличения чувствительности этих каналов к ионам кальция, но не снижения активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что дилатационные реакции сосудистых гладких мышц крыс SHR обусловлены изменением эндотелиальной функции и ионной проводимости мембраны миоцитов. Увеличение гиперполяризации мембраны эритроцитов крыс со спонтанной гипертензией связано с увеличением чувствительности калиевых каналов к ионам кальция. Селективное воздействие на данные внутриклеточные мишени может служить основой для разработки антигипертензивных препаратов.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ВКЛАД АВТОРОВ

Носарев А.В. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Бирулина Ю.Г. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Петрова И.В. – разработка дизайна и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи. Ковалев И.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Гусакова С.В. – разработка концепции и дизайна, утверждение для публикации рукописи. Смаглий Л.В., Медведев М.А. – разработка концепции и дизайна. Тесля Е.С. – выполнение практической части исследования. Шаманаев А.Ю. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи. Пушкина Е.В. – выполнение практической части исследования, анализ данных.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ (соглашение № 14-25-00017) и РФФИ (научный проект № 18-015-00395).

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 4995 от 27 октября 2016 г.).

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bolivar J.J. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International Journal of Hypertension*. 2013; 1: 1–12. DOI: 10.1155/2013/547809.
- Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (8): 1983–1992.
- Cox R.H. Changes in the expression and function of arterial potassium channels during hypertension. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 38 (1): 13–23.
- Johnson R.J., Feig D.I., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J. Hypertens.* 2008; 26 (3): 381–391. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f29876.
- Журавлев Д.А. Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (6): 721–722. [Zhuravlyov D.A. Hypertension models. Spontaneously hypertensive rats. *Arterial'naya Gipertenziya – Arterial Hypertension*. 2009; 15 (6): 721–72. (in Russ.)].
- Köhler R., Kaistha B.P., Wulff H. Vascular K<sub>Ca</sub>-channels as therapeutic targets in hypertension and restenosis disease. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2010; 14 (2): 143–155. DOI: 10.1517/14728220903540257.
- Трубачева О.А., Шахристова Е.В., Галич А.И., Петрова И.В. Влияние повышенной Ca<sup>2+</sup>-зависимой калиевой проницаемости на деформируемость эритроцитов. *Вестник ТГПУ*. 2011; 5: 69–72. [Trubacheva O.A., Shahristova E.V., Galich A.I., Petrova I.V. The effect of elevated Ca<sup>2+</sup>-dependent potassium permeability of erythrocyte deformability. *Vestnik TGPU – Vestnik TSPU*. 2011; 5: 69–72 (in Russ.)].
- Doggrell S.A., Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 39 (1): 89–105.
- Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005; 12: 62–72. [Markov H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologija*. 2005; 12: 62–72 (In Russ.)].
- Анищенко А.М., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Плотников М.Б. Динамика повышения артериального давления и эндотелиальная дисфункция у молодых крыс SHR в период развития артериальной гипертензии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 5: 541–544. [Anishchenko A.M., Aliev O.I., Sidekhenova A.V., Shamanaev A.Yu., Plotnikov M.B. Changes in Blood Pressure and Endothelial Dysfunction in SHR Rats During the Development of Arterial Hypertension. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 5: 541–544 (in Russ.)].
- Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012; 33 (7): 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- Kagota S., Tada Y., Kubota Y., Nejime N., Yamaguchi Y., Nakamura K., Kunitomo M., Shinozuka K. Peroxynitrite is Involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 50 (6): 677–685. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181583d80.
- Köhler R., Grundig A., Brakemeier S., Rothermund L., Distler A., Kreutz R., Hoyer J. Regulation of pressure-activated channel in intact vascular endothelium of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14 (7 Pt 1): 716–721.
- Joseph B.K., Thakali K.M., Moore C.L., Rhee S.W. Ion channel remodeling in vascular smooth muscle during hypertension: Implications for novel therapeutic approaches. *Pharmacol. Res.* 2013; 70 (1): 126–138. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.01.008.
- Fransen P., Van Hove C.E., Leloup A.J., Schrijvers D.M., De Meyer G.R., De Keulenaer G.W. Effect of angiotensin II-induced arterial hypertension on the voltage-dependent contractions of mouse arteries. *Pflugers Arch.* 2016; 468 (2): 257–267. DOI: 10.1007/s00424-015-1737-x.
- Sonkusare S., Palade P.T., Marsh J.D., Telemaque S., Pesic A., Rusch N.J. Vascular calcium channels and high blood pressure: pathophysiology and therapeutic

- implications. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 44 (3): 131–142. DOI: 10.1016/j.vph.2005.10.005.
17. Xu H., Garver H., Galligan J.J., Fink G.D. Large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channel beta1-subunit knockout mice are not hypertensive. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 300 (2): H476–H485. DOI: 10.1152/ajpheart.00975.2010.
18. Nieves-Cintrun M., Syed A.U., Nystoriak M.A., Navedo M.F. Regulation of voltage-gated potassium channels in vascular smooth muscle during hypertension and metabolic disorders. *Microcirculation.* 2018; 25 (1): 1–9. DOI: 10.1111/micc.12423.
19. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Nosarev A.V., Shamanaev A.Y., Sidekhenova A.V., Anfinogenova Y., Anishchenko A.M., Pushkina E.V. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. *Biorheology.* 2016; 53 (2): 93–107. DOI: 10.3233/BIR-15100.

Поступила в редакцию 01.03.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Носарев Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ; отделение ядерно-топливного цикла, Физико-технический институт, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0119-9707.

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, ассистент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1237-9786.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9034-4226.

Ковалев Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9269-0170.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5047-8668.

Смаглий Людмила Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5263-027.

Тесля Елена Сергеевна, студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск.

Шаманаев Александр Юрьевич, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2348-1444.

Пушкина Екатерина Владимировна, ординатор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Медведев Михаил Андреевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Носарев Алексей Валерьевич, e-mail: avnosarev@yandex.ru.

УДК 616.12-008.331.1:577.352.465.08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-103-109>

For citation: Nosarev A.V., Birulina Yu.G., Petrova I.V., Kovalev I.V., Gusakova S.V., Smaglyi L.V., Teslya E.S., Shamanaev A.Yu., Pushkina E.V., Medvedev M.A. Features of ionic transport processes in a model of arterial hypertension. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 103–109.

## Features of ionic transport processes in a model of arterial hypertension

Nosarev A.V.<sup>1,2</sup>, Birulina Yu.G.<sup>1</sup>, Petrova I.V.<sup>1</sup>, Kovalev I.V.<sup>1</sup>, Gusakova S.V.<sup>1</sup>, Smaglyi L.V.<sup>1</sup>, Teslya E.S.<sup>1</sup>, Shamanaev A.Yu.<sup>3</sup>, Pushkina E.V.<sup>1</sup>, Medvedev M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)

2, Lenin Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

<sup>3</sup> Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (GRIPR), Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Science (RAS)

3, Lenin Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the ionic mechanisms which underlie regulation contractile activity of vascular smooth muscles and the erythrocytes membrane potential from spontaneously hypertensive rats.

**Materials and methods.** The effect of acetylcholine (ACX), 10  $\mu\text{M}$ , and  $\text{Ca}^{2+}$ -ionophore A23187, 10  $\mu\text{M}$ , on the contractile reactions of isolated smooth muscle segments of the aorta from 11-week-old spontaneously hypertensive rats (SHR) and Wistar – Kyoto rats (WKY) induced by phenylephrine (PE), 1  $\mu\text{M}$ , was measured by the mechanography. 11-week-old SHR were divided into control and experimental groups depending on the drug administration (amlodipine 10 mg/kg given intragastrically). Blood pressure (BP) in SHR was measured before and after treatment. The amplitude of the hyperpolarizing response (HO) and the activity of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent  $\text{K}^+$ -channels of the erythrocyte membrane of SHR were performed with potentiometric method.

**Results.** In response to the stimulating effect of the ACX or the calcium ionophore A23187, the smooth muscle segments of the aorta from the WKY and SHR precontracted with PE were relaxed. To the addition of the ACX, the vascular segments of the SHR responded with a stronger dilatation than the WKY segments, but not the action of the  $\text{Ca}^{2+}$ -ionophore. Treatment of SHR with blocker of  $\text{Ca}^{2+}$ -channels of L-type amlodipine caused a decrease the BP, and an increase in the relaxing effect of intact aortic segments on the ACX and  $\text{Ca}^{2+}$ -ionophore. There was an increase the amplitude of HO and activity of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent  $\text{K}^+$ -channels of the erythrocyte membrane from SHR.

**Conclusion.** Relaxation of vascular smooth muscle in SHR is caused by changes in the endothelial function and  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent ionic conductivity of the myocyte membrane. An increase of the hyperpolarizing response of the erythrocyte membrane from rats with spontaneous hypertension is associated with activation of potassium channels. The selective effect on these intracellular targets can serve as a basis for the development of antihypertensive drugs.

**Key words:** smooth muscles, erythrocytes, endothelial dysfunction, ion channels.

#### 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

The study was supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 14-25-00017) and the Russian

Foundation for Basic Research (Research Project No. 18-015-00395).

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under SSMU (Protocol No. 4995 of 27.10.2016).

Received 01.03.2018

Accepted 09.11.2018

**Nosarev Alexey V.**, DM, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU; Division of Nuclear Fuel Cycle, NR TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0119-9707.

**Birulina Yuliya G.**, PhD, Assistant, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1237-9786.

**Petrova Irina V.**, DBSc, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9034-4226.

**Kovalev Igor V.**, DM, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9269-0170.

**Gusakova Svetlana V.**, DM, Head of the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5047-8668.

**Smagly Lyudmila V.**, PhD, Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5263-027.

**Teslya Elena S.**, Student, Medico-Biological Faculty, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Shamanaev Alexander Yu.**, PhD, Junior Scientist Researcher, Laboratory of Blood Circulation Pharmacology, GRIPR, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2348-1444.

**Pushkina Ekaterina V.**, Resident Doctor, Department of Radiodiagnosis and Radiotherapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Medvedev Michail A.**, DM, Professor, Academician of RAS, Head of the Department Normal Physiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Nosarev Alexey V.**, e-mail: avnosarev@yandex.ru.

## Раскручивание левого желудочка у детей и подростков, рожденных доношенными

Павлюкова Е.Н.<sup>1</sup>, Колосова М.В.<sup>2</sup>, Унашева А.И.<sup>1</sup>, Карпов Р.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучение раскручивания левого желудочка (ЛЖ) у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.

**Материалы и методы.** Анализ выполнен у 108 здоровых детей в возрасте от 2 мес до 18 лет, рожденных доношенными. Раскручивание и twist ЛЖ оценено с помощью технологии «след пятна» Speckle Tracking Imaging-2D Strain на основе оценки скорости ротации ЛЖ в период ранней диастолы на уровне базальных и апикальных сегментов ( $RotR_{MV}$ ,  $RotR_{apex}$ ).

**Результаты.** Выделено четыре типа раскручивания ЛЖ у здоровых доношенных детей и подростков в возрасте от 2 мес до 18 лет. При первом типе скручивания ЛЖ значения раскручивания выше по сравнению со вторым, третьим и четвертым типами скручивания у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. Не установлено зависимости раскручивания от возраста, индекса сферичности и массы миокарда ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. Выявлена взаимосвязь величины раскручивания ЛЖ с ротацией ЛЖ в систолу на уровне базальных, апикальных сегментов.

**Заключение.** Описанные особенности раскручивания ЛЖ, по-видимому, связаны с процессами постнатального роста и созревания тканей сердца у детей и подростков.

**Ключевые слова:** здоровые доношенные дети и подростки, механика левого желудочка, Speckle Tracking Imaging-2D Strain.

### ВВЕДЕНИЕ

Расположение мышечных волокон миокарда по спирали обуславливает ротационное движение левого желудочка (ЛЖ), благодаря чему вращение базальных сегментов направлено по часовой стрелке, а верхушечных – против часовой стрелки [1–3]. Противоположно направленное движение верхушечных и базальных сегментов в систолу приводит к скручиванию ЛЖ. Доказано, что скручивание и вращение верхушечных сегментов против часовой стрелки в систолу обеспечивают

выброс ЛЖ [4–7], а в диастолу – раскручивание, движение верхушки по часовой стрелке – снижение давления в полости и «всасывание» крови ЛЖ [8–10]. Не вызывает сомнения тот факт, что апикальное вращение в систолу и скручивание ЛЖ определяют глобальную систолическую функцию ЛЖ [11]. Установлена зависимость апикальной ротации и скручивания ЛЖ с возрастом [12–15], поэтому высказано мнение о том, что у детей и подростков по значениям показателей апикальной ротации и скручивания ЛЖ можно диагностировать ранние проявления субклинической систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [16].

✉ Павлюкова Елена Николаевна, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru, pavlyukovaelena@yandex.ru.

Согласно данным литературы, вращение верхушечных сегментов может быть направлено как против, так и по часовой стрелке [15–17]. У здоровых детей в процессе роста и развития как направление вращения базальных, верхушечных сегментов, так и их значения отличаются от величин базальной, апикальной ротации у взрослых здоровых лиц соответственно, и скручивание ЛЖ у здоровых детей будет отличаться от скручивания ЛЖ у здоровых взрослых лиц [10, 18–21]. Вращение базальных сегментов ЛЖ у детей и подростков может быть направлено как против [21, 22], так и по часовой стрелке [7, 16, 23]. Основываясь на направлении ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц (ПМ) у здоровых доношенных детей (с периода грудного возраста) и подростков (до периода совершеннолетия), выявлено несколько вариантов скручивания ЛЖ. Последние условно названы нами как первый («взрослый»), второй, третий («детский») и четвертый (направление вращения верхушки по часовой стрелке) типы, встречающиеся в различных возрастных группах у девочек (девушек) и мальчиков (юношей) [24]. Раскручивание ЛЖ у детей и подростков остается недостаточно хорошо изученным вопросом. Известно, что во время изоволюмического расслабления снижение давления в полости и раскручивание ЛЖ обуславливают всасывание и заполнение кровью полости ЛЖ [25]. В эксперименте выявлена зависимость раскручивания с релаксацией ЛЖ [26]. Установлено снижение значений раскручивания ЛЖ у взрослых пациентов с возрастом [27], при аортальном стенозе [28–30], диастолической дисфункции [31], снижении фракции выброса ЛЖ [6], гипертрофической кардиомиопатии [4] и у носителей мутации генов гипертрофической кардиомиопатии [32]. Тем не менее в литературе отсутствуют сведения, касающиеся зависимости раскручивания ЛЖ от геометрии полости, типа скручивания ЛЖ, массы миокарда у здоровых детей и подростков.

Цель данного исследования – изучить раскручивание ЛЖ в зависимости от типа скручивания у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в возрасте от 2 мес до 18 лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, которое проводилось с октября 2013 по март 2017 г., были включены 108 здоровых детей в возрасте от 2 мес до 18 лет, рожденных доношенными, которые относились к группам здоровья I–II (Приказ Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2003 года № 621 «О комплексной оценке здоровья детей»). К моменту включения в исследование ни один ребенок и подросток не переносил острого респираторного вирусного заболевания за последние 6 мес. С учетом возраста дети были разделены на следующие подгруппы: от 2 мес до 3 лет (включительно), 3–6 лет (включительно), 6–11 лет (включительно) и старше 11 лет (до 18 лет). В табл. 1 приведены показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и эхокардиографии (ЭхоКГ) в зависимости от возраста детей и подростков. Критериями исключения являлись: любая степень недоношенности; отклонения в физическом развитии (опережение или отставание, согласно центильным таблицам, в соответствии с возрастом); нарушения ритма сердца, изменения комплекса QRSЭКГ, открытое овальное окно и открытый артериальный проток.

ЭхоКГ с одновременной регистрацией ЭКГ и технология «след пятна» Speckle Tracking Imaging-2D Strain проведены на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 МГц). ЭхоКГ выполнена из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях базальных и верхушечных сегментов и ПМ) и из апикальной (на уровне по длинной оси ЛЖ, 4- и 2-й камер) позиций. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы, фракция выброса ЛЖ вычислялись по Simpson из апикальной позиции на уровне 4- и 2-й камер [33]. Индекс сферичности ЛЖ в конце систолы и диастолы определяли по отношению поперечника к длиннику ЛЖ [33]. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали на основании значений толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки в диастолу и конечного диастолического размера в М-режиме [33]. Показатель отношения пиков трансмитрального потока ( $E_{mitr}/A_{mitr}$ ) оценивали как отношение скоростей пиков  $E_{mitr}$  и  $A_{mitr}$  в режиме импульсной доплерографии [33]. Значение показателя  $E_{mitr}/E_m$  вычислялось на основании скорости движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы ( $E_m$ ) по спектру тканевой импульсной доплерографии [33].

Механика ЛЖ исследована с использованием программы Echoras PC, версия 113.1 (GE Healthcare, США) на основе технологии «след пятна» Speckle Tracking Imaging-2D Strain. Серошкальные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции по короткой

оси (при частоте кадров 60/с и более) в количестве трех циклов на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц автоматически замораживались в конце систолы, затем проводилось оконтуривание границ эндокарда с последующим получением изогнутого М-режима, кривых вращения и скоростей вращения. По кривым, полученным из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ (рис. 1), рассчитывали вращение ЛЖ (ротацию – Rot, °) и скорость вращения (скорость ротации RotR, °/с<sup>-1</sup>) на

уровне базальных (Rot<sub>MV</sub>; RotR<sub>MV</sub>), верхушечных (Rot<sub>apex</sub>; RotR<sub>apex</sub>) сегментов и ПМ (Rot<sub>PM</sub>; RotR<sub>PM</sub>) в конце систолы и период раннего наполнения ЛЖ (на уровне базальных – RotR<sub>MV</sub>E, верхушечных сегментов – RotR<sub>apex</sub>E и ПМ – RotR<sub>PM</sub>E соответственно) [34–36]. Раскручивание untwist ЛЖ вычисляли как разность скоростей вращения ЛЖ в период раннего наполнения на уровне верхушечных (RotR<sub>apex</sub>E) и базальных сегментов (RotR<sub>MV</sub>E) либо автоматически по кривым (рис. 2).

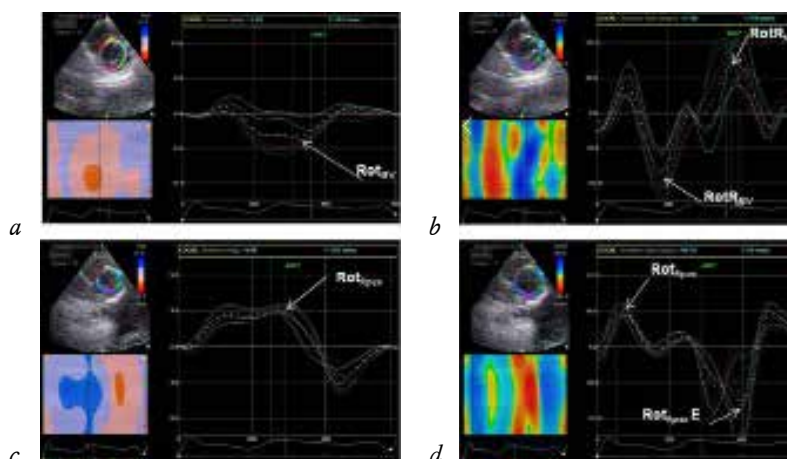


Рис. 1. Эхокардиограмма из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов ребенка К., 4 лет. Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging): *a* – ротация левого желудочка на уровне базальных сегментов (Rot<sub>MV</sub>); *b* – скорость ротации левого желудочка на уровне базальных сегментов (RotR<sub>MV</sub>); *c* – ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов (Rot<sub>apex</sub>); *d* – скорость ротации левого желудочка на уровне верхушечных сегментов (RotR<sub>apex</sub>). Кривые ротации (Rot) и скорости ротации (RotR) ЛЖ – белый цвет

Fig. 1. Echocardiogram from the parasternal position along the short axis of the LV at the level of the basal and apical segments of a four-year old child K. Speckle Tracking Imaging technology: *a* – rotation of the left ventricle at the level of the basal segments (Rot<sub>MV</sub>); *b* – the rate of rotation of the left ventricle at the level of the basal segments (RotR<sub>MV</sub>); *c* – rotation of the left ventricle at the level of the apical segments (Rot<sub>apex</sub>); *d* – the rate of rotation of the left ventricle at the level of the apical segments (RotR<sub>apex</sub>). Rotation curves (Rot) and rotation speeds (RotR) LV – white color

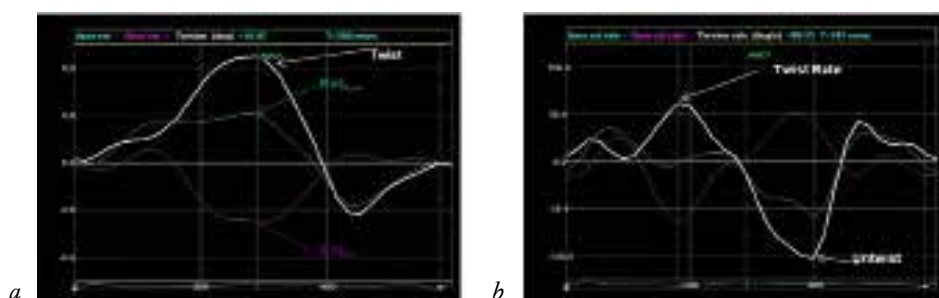


Рис. 2. Кривые ротации левого желудочка на уровне базальных (Rot<sub>MV</sub>), верхушечных сегментов (Rot<sub>apex</sub>) и скручивание (twist) ЛЖ (*a*), скорости ротации на уровне базальных (RotR<sub>MV</sub>) и верхушечных сегментов (RotR<sub>apex</sub>) и раскручивания (untwist) ЛЖ (*b*). Кривые скручивания и раскручивания ЛЖ представлены белой линией, ротации и скорости ротации на уровне базальных сегментов – голубой, ротации и скорости ротации апикальных сегментов – розовой линией

Fig. 2. Curves of rotation of the left ventricle at the level of the basal (Rot<sub>MV</sub>), apical segments (Rot<sub>apex</sub>) and twist (twist) of the LV (*a*), rotational speed at the level of the basal (RotR<sub>MV</sub>) and apical segments (RotR<sub>apex</sub>) and unwinding (untwist) of the LV (*b*). Curves of LV twisting and unwinding are represented by a white line, rotation and rotational speeds at the level of the basal segments – a blue line, rotation and rotational speeds of the apical segments – a pink line

Показатели ЭхоКГ и ЧСС здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в зависимости от возраста Echocardiographic and heart rate characteristics of healthy children and adolescents born full-term, depending on age								
Показатель Characteristic	Дети до 3 лет, <i>n</i> = 25 Children under 3 years old, <i>n</i> = 25		Дети 3–6 лет, <i>n</i> = 15 Children 3–6 years old, <i>n</i> = 15		Дети 6–11 лет, <i>n</i> = 23 Children 6–11 years old, <i>n</i> = 23		Дети 11–18 лет, <i>n</i> = 23 Children 11–18 years old, <i>n</i> = 23	
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>Me</i>
ЧСС, уд. в мин Heart rate, bpm	122,82 ± 20,82	122	96,76 ± 12,69	99,00	84,77 ± 13,35	86,00	72,19 ± 12,27	70,00
Масса, кг Weight, kg	10,029 ± 2,525	11,00	15,207 ± 1,57	15,00	24,627 ± 6,33	23,650	54,84 ± 25,96	55,00
Рост, м Height, m	76,94 ± 10,93	78,00	99,06 ± 6,84	96,00	123,86 ± 13,08	122,50	154,04 ± 29,87	161,00
KDO <sub>(Simpson)</sub> , мл KDO <sub>(Simpson)</sub> , ml	21,248 ± 8,27	22,00	31,00 ± 7,85	29,00	47,00 ± 11,80	48,50	72,00 ± 17,54	68,00
KSO <sub>(Simpson)</sub> , мл KSO <sub>(Simpson)</sub> , ml	5,19 ± 2,58	6,00	7,55 ± 3,00	8,00	12,33 ± 4,66	12,00	19,15 ± 7,09	19,00
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	75,19 ± 9,59	73,33	76,29 ± 6,11	74,19	73,97 ± 6,49	72,83	73,16 ± 8,80	72,89
Индекс сферичности в диастолу, усл. ед. Global diastolic sphericity index, с.у.	0,58 ± 0,08	0,59	0,58 ± 0,06	0,58	0,57 ± 0,07	0,56	0,57 ± 0,08	0,53
Индекс сферичности в систолу, усл. ед. Global systolic sphericity index, с.у.	0,48 ± 0,09	0,50	0,50 ± 0,10	0,49	0,52 ± 0,01	0,47	0,47 ± 0,12	0,46
МЖП, мм Interventricular septum, mm	3,75 ± 0,71	4,00	4,00 ± 0,50	4,00	4,78 ± 0,97	5,00	5,57 ± 1,38	5,00
ЗС ЛЖ, мм Left ventricle posterior wall, mm	3,80 ± 0,76	4,00	4,22 ± 0,83	4,00	5,00 ± 1,00	5,00	6,52 ± 1,38	6,00
КДР, мм End-diastolic dimension, mm	27,90 ± 4,51	28,00	33,00 ± 2,34	32,00	36,36 ± 3,60	35,000	44,84 ± 3,86	45,00
КСР, мм End-systolic dimension, mm	15,70 ± 3,42	15,00	18,11 ± 3,33	19,00	19,50 ± 4,87	20,00	25,89 ± 3,82	26,00
ММЛЖ, г LVM, g	19,72 ± 4,78	20,13	30,62 ± 6,08	29,72	45,82 ± 15,01	39,24	84,09 ± 26,03	82,92
$E_{mitr}$ , см/с $E_{mitr}$ , cm/sec	103,00 ± 16,74	100,0	97,57 ± 18,48	97,00	99,20 ± 16,87	101,00	92,52 ± 13,33	88,00
$A_{mitr}$ , см/с $A_{mitr}$ , cm/sec	73,80 ± 18,81	78,50	58,57 ± 18,09	60,00	53,80 ± 11,98	51,00	50,22 ± 10,90	48,00
$E/A_{mitr}$ , усл. ед. $E/A_{mitr}$ , с.у.	1,82 ± 0,80	1,45	1,75 ± 0,77	1,43	1,86 ± 0,34	1,82	1,89 ± 0,47	1,78
$E_{mitr}/E_m$ , усл. ед. $E/A_{mitr}$ , с.у.	6,77 ± 2,12	6,51	5,57 ± 1,45	5,35	5,62 ± 1,47	5,57	4,64 ± 0,50	4,81
$E_m$ , см/с $E_m$ , cm/sec	16,00 ± 2,70	16,00	18,00 ± 2,00	17,00	19,00 ± 4,17	19,00	19,89 ± 2,92	20,00
$S_m$ , см/с $S_m$ , cm/sec	9,75 ± 2,76	9,00	11,00 ± 2,44	10,00	11,86 ± 2,87	11,00	10,73 ± 2,13	10,00
$A_m$ , см/с $A_m$ , cm/sec	8,81 ± 5,23	7,00	6,16 ± 0,75	6,00	6,25 ± 1,54	6,50	7,57 ± 1,91	7,00
$E_m/A_m$ , усл. ед. $E/A_m$ , с.у.	2,53 ± 1,24	2,40	3,01 ± 0,55	2,83	3,58 ± 1,26	3,71	2,89 ± 0,19	2,85

П р и м е ч а н и е. ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

N o t e. LVEF – left ventricular ejection fraction; LVM – left ventricular mass.

**Статистический анализ данных.** Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова – Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk) была отвергнута, поэтому были выполнены тесты Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis, ANOVA, H) и Манна – Уитни (Mann – Whitney, U-test). При использовании таблиц сопряженности вычисляли значение Пирсона ( $\chi^2$ ), число степеней свободы  $df$ , достигнутый уровень значимости для этого значения статистики. Для оценки силы связи двух качественных переменных определяли значения таких мер связи, как коэффициент контингенции и Phi-коэффициент. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена ( $R$ ). Во всех процедурах статистиче-

ского анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – среднеквадратичное отклонение, медианы  $Me$ , нижнего и верхнего квартилей  $Q_1$ – $Q_3$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно четырем вариантам вращения ЛЖ в систолу, описанным нами ранее [24], мы предлагаем выделять четыре типа раскручивания ЛЖ (рис. 3), взяв за основу анализ направления ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ.

В табл. 2 приведены значения показателей ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов, ПМ в систолу и диастолу, скручивания и раскручивания ЛЖ при четырех выделенных нами вариантах.

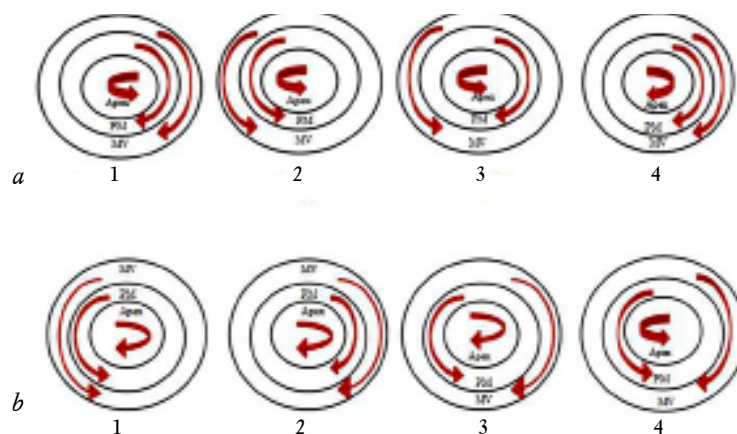


Рис. 3. Направление движения апикального, базального сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц при четырех типах скручивания левого желудочка (а) и четырех вариантах раскручивания левого желудочка (б) у здоровых доношенных детей и подростков

Fig. 3. The direction of movement of the apical, basal segments and segments at the level of papillary muscles in four types of left ventricular twisting (a) and four variants of left ventricular unwinding (b) in healthy full-term children and adolescents

Как видно из табл. 2, наибольшие (абсолютные значения) раскручивания ЛЖ наблюдались при первом типе скручивания ЛЖ. При этом абсолютные величины (модули значений) раскручивания значимо не различались между вторым, третьим и четвертым типами скручивания ЛЖ (рис. 4). Сопоставление скоростей скручивания и раскручивания (в абсолютных значениях) выявило, что значения  $untwist$  были выше при первом типе скручивания ЛЖ ( $p = 0,01$ ), в то время как при втором, третьем и четвертом типах скручивания ЛЖ значения скорости скручивания и раскручивания не различались (см. рис. 4).

Раскручивание ЛЖ не коррелировало с возрастом независимо от типа скручивания ЛЖ.

Отсутствовали связи раскручивания ЛЖ с массой ребенка на момент осмотра, площадью поверхности тела, показателями внутрисердечной гемодинамики и ММЛЖ. Только при третьем и четвертом типах скручивания ЛЖ значение  $untwist$  коррелировало с величиной КСО (КСО/площадь тела:  $r = 0,59$ ;  $p = 0,015$  (3-й тип);  $r = 0,74$ ;  $p = 0,013$  (4-й тип).

Индекс сферичности ЛЖ, оцененный в систолу и диастолу, не взаимосвязан со значениями раскручивания ЛЖ. Выявлена взаимосвязь величины раскручивания ЛЖ с вращением базальных и апикальных сегментов у здоровых доношенных детей и подростков (табл. 3).

Ротация, скорость ротации в систолу и в период ранней диастолы на уровне базальных и апикальных сегментов, ПМ, скручивание и раскручивание ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в возрасте от 2 мес до 18 лет  
 Rotation, rotation rate in systole and early diastole at the level of basal and apical segments, PM, twisting and untwisting of the left ventricle (LV) in healthy children and adolescents born full-term, from 2 months to 18 years of age

Показатель Characteristic	Тип скручивания ЛЖ Type of LV twisting	U test ( $Z_{adj}$ ; $p$ )	$M \pm SD$	$Me$	$Q_1-Q_3$	ANOVA ( $H$ ; $p$ )
Rot <sub>MV</sub> , °	1	-5,84; 0,0001 (1-2)	-5,17 ± 2,69	-4,98	-6,70 - (-3,09)	43,25; 0,0000
	2	-4,83; 0,000 (1-3)	5,03 ± 4,28	3,44	2,40-6,70	
	3	-2,56; 0,010 (1-4)	6,09 ± 3,85	5,33	3,70-9,11	
	4		-0,19 ± 5,07	0,24	-4,47-3,44	
RotR <sub>MV</sub> , °/с <sup>-1</sup>	1	-6,08; 0,000000 (1-2)	-74,18 ± 40,34	-67,690	-89,69-(-51,41)	71,97; 0,0000
	2	-6,13; 0,00000 (1-3)	72,58 ± 44,14	59,06	44,84-86,72	
	3	13,13; 0,0017 (1-4)	82,45 ± 86,26	71,10	39,69-83,24	
	4	2,62; 0,008 (2-4) 2,56; 0,001 (3-4)	-5,48 ± 65,75	-30,63	-50,31-64,53	
RotR <sub>MV</sub> E, °/с <sup>-1</sup>	1	5,538; 0,000 (1-2)	49,37 ± 36,75	45,28	27,34-57,97	72,83; 0,0000
	2	4,900; 0,000 (1-3)	-62,08 ± 44,96	-43,75	-78,38-(-24,06)	
	3	2,638; 0,008 (1-4)	-82,83 ± 70,93	-55,11	-100,63-(-38,85)	
	4	-3,085; 0,002 (2-4) -3,11; 0,001 (3-4)	4,93 ± 58,24	-6,02	-19,69-37,19	
Rot <sub>PM</sub> , °	1	-3,279; 0,001 (1-2)	-3,02 ± 5,97	-3,03	-6,88-1,75	29,28; 0,0000
	2	3,82; 0,000 (1-3)	3,67 ± 2,87	2,41	1,89-4,98	
	3	3,28; 0,001 (1-4)	-3,81 ± 2,75	-3,53	-5,33-(-1,55)	
	4	5,15; 0,000000 (2-3) 4,12; 0,00018 (3-4)	-3,69 ± 2,63	-4,56	-5,67-(-2,06)	
RotR <sub>PM</sub> , °/с <sup>-1</sup>	1	-4,29; 0,0000018 (1-2)	-24,69 ± 85,10	-36,09	-82,30-50,31	32,14; 0,0000
	2	2,25; 0,024 (1-3)	61,65 ± 28,34	63,44	48,12-76,56	
	3	-4,756; 0,000 (1-4)	-73,37 ± 38,71	-63,44	-88,05-(-55,78)	
	4	-5,15; 0,000000 (2-3) 3,97; 0,00007 (2-4)	-43,63 ± 52,48	-39,92	-69,56 - (-16,41)	
RotR <sub>PM</sub> E, °/с <sup>-1</sup>	1	4,44; 0,000009 (1-2)	24,18 ± 62,65	28,44	-27,34-71,09	30,27; 0,0000
	2	-5,15; 0,0000000 (1-3)	-46,56 ± 23,75	-37,41	-60,16-(-28,44)	
	3	-4,16; 0,00003 (1-4)	45,18 ± 31,49	32,27	18,05-73,29	
	4		37,87 ± 33,84	42,50	19,69-70,00	
Rot <sub>apex</sub> , °	1		8,45 ± 7,45	6,70	3,60-11,52	29,77; 0,0000
	2	4,44; 0,000009 (2-3)	8,14 ± 4,70	7,39	4,81-10,66	
	3	4,22; 0,0000 (3-4)	5,52 ± 3,93	3,69	2,49-8,25	
	4		-4,92 ± 5,58	-2,84	-5,67-(-1,89)	
RotR <sub>apex</sub> , °/с <sup>-1</sup>	1	2,31; 0,02 (1-3)	101,79 ± 59,03	94,22	66,72-119,34	31,79; 0,0000
	2	5,04; 0,0000000 (1-4)	88,95 ± 54,20	76,56	52,50-105,00	
	3	4,44; 0,000009 (2-4)	69,56 ± 27,16	62,64	53,05-95,00	
	4	4,22; 0,00001 (3-4)	-59,62 ± 55,29	-48,13	-67,03-(-21,87)	
RotR <sub>AP</sub> E, °/с <sup>-1</sup>	1	-0,974; 0,330 (1-2)	-99,29 ± 54,85	-94,41	-131,25-(-54,59)	29,98; 0,0000
	2	-0,574; 0,566 (1-3)	-80,35 ± 55,13	-73,22	-103,13-(-40,00)	
	3	-4,756; 0,000 (1-4)	-79,69 ± 55,29	-61,80	-84,77-(-49,51)	
	4	4,44; 0,000009 (2-4) -4,21; 0,00002 (3-4)	52,17 ± 77,27	16,96	6,56-68,75	
Twist, °	1	5,22; 0,000000 (1-2)	13,62 ± 8,90	11,17	8,25-15,81	63,11; 0,0000
	2	5,99; 0,000000 (1-3)	3,11 ± 5,72	1,89	-0,17-6,36	
	3	5,04; 0,000000 (1-4)	-0,57 ± 5,95	-0,86	-3,36-3,69	
	4	2,81; 0,00004 (2-4)	-4,73 ± 5,77	-5,22	-8,77-1,20	
Twist Rate, °/с <sup>-1</sup>	1	6,26; 0,00000 (1-2)	175,78 ± 80,72	164,28	122,34-197,18	72,29; 0,0000
	2	6,13; 0,000000 (1-3)	16,36 ± 61,99	8,75	-6,35-45,94	
	3	5,00; 0,000001 (1-4)	-12,89 ± 90,34	15,32	-18,82-31,57	
	4	2,03; 0,004 (2-4)	-54,14 ± 88,32	-34,07	-130,16-4,38	
Untwist, °/с <sup>-1</sup>	1	-5,96; 0,000000 (1-2)	-148,66 ± 74,03	-137,72	-179,53 - (-93,32)	69,62; 0,0000
	2	-5,65; 0,000000 (1-3)	-18,26 ± 55,18	-14,22	-51,56-24,16	
	3	5,04; 0,0000000 (1-4)	3,14 ± 77,94	-18,59	-35,92-39,38	
	4	-2,00; 0,04 (2-4)	57,09 ± 71,35	40,48	16,4-76,41	

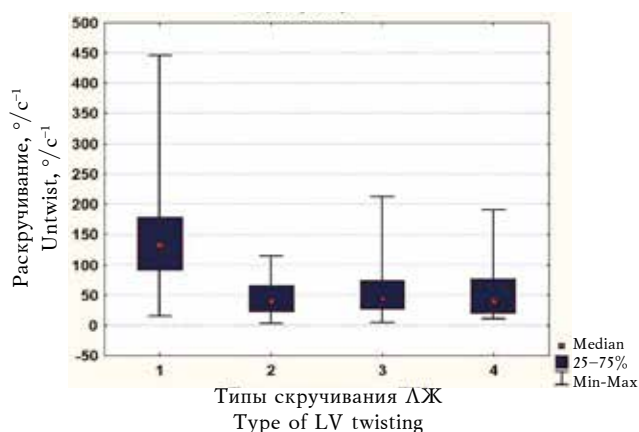


Рис. 4. Распределение абсолютных значений раскручивания ЛЖ при четырех типах скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

Fig. 4. The distribution of the absolute values of the unwinding of the left ventricle (untwist) in four types of twisting of the left ventricle in healthy children and adolescents born full-term

Т а б л и ц а 3  
T a b l e 3

Взаимосвязь раскручивания (untwist) ЛЖ с ротацией на уровне базальных и верхушечный сегментов в систолу у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными в возрасте от 2 мес до 18 лет,  $n = 108$   
The relationship of LV Untwist with rotation at basal and apical segments in systole in healthy children and adolescents born full-term at the age from 2 months to 18 years,  $n = 108$

Показатель Characteristic	Beta	B	$p$
Rot <sub>MV</sub>	0,43	9,57	0,000000
Rot <sub>apex</sub>	-0,28	-3,85	0,00023
RotR <sub>apex</sub>	-0,40	-0,51	0,000020

П р и м е ч а н и е. Линейный регрессионный анализ:  $p = 0,0000001$ ;  $df = 3,96$ ;  $F = -103,86$ ;  $R = 0,87$ ;  $R^2 = 0,76$ .  
N o t e. Linear Regression Analysis:  $p = 0,0000001$ ;  $df = 3,96$ ;  $F = -103,86$ ;  $R = 0,87$ ;  $R^2 = 0,76$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в настоящем исследовании представлены выделенные нами четыре типа раскручивания ЛЖ у здоровых детей от периода грудного возраста до совершеннолетия. Раскручивание ЛЖ является важным элементом в цикле сокращения детского сердца. По мнению ряда исследователей [7, 37], процесс «скручивание – раскручивание» ЛЖ развивается с возрастом. Ускорение скру-

чивания ЛЖ во время физических упражнений снижено у детей по сравнению с приростом скручивания ЛЖ у взрослых здоровых добровольцев, что, вероятно, и обуславливает более низкий прирост величины раскручивания ЛЖ в диастолу у детей [37]. По мнению J. Voissière и соавт. [37], «релаксация ЛЖ в период изоволюмического расслабления обеспечивает адекватное заполнение ЛЖ вне зависимости от дополнительного эффекта всасывания как в покое, так и при физической нагрузке».

Значения untwist были выше при первом варианте скручивания («взрослом» типе), в то время как при втором, третьем и четвертом вариантах скручивания ЛЖ значения раскручивания были ниже. Полученные нами данные о статистически значимом преобладании абсолютных значений раскручивания ЛЖ при первом варианте скручивания, возможно, подтверждают тот факт, что механика торсионных механизмов при «взрослом» типе скручивания ЛЖ, встречающемся наиболее часто в группах здоровых доношенных детей и подростков, отличается от аналогичных процессов при втором, третьем и четвертом вариантах скручивания ЛЖ и, вероятно, обусловлена постнатальным созреванием и ростом тканей сердца, в том числе и верхушки сердца [7, 38, 39].

Наличие взаимосвязи раскручивания ЛЖ с вращением базальных и верхушечных сегментов является логичным, поскольку в настоящее время доказано, что апикальное вращение ЛЖ в диастолу обуславливает быстрое снижение давления в ЛЖ и «всасывание» крови ЛЖ [8, 9]. Соответственно, раскручивание ЛЖ взаимосвязано со значениями скручивания ( $r = -0,77$ ;  $p = 0,0000001$ ) и скорости скручивания ЛЖ ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,0000001$ ), что согласуется с данными литературы [8, 9]. Выявленная нами зависимость раскручивания ЛЖ с величиной скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, не противоречит результатам, ранее описанным Y. Notomi и соавт. [22].

Различия в значениях раскручивания ЛЖ между взрослыми лицами и детьми, вероятно, обусловлены тем фактом, что у подростков и взрослых людей раскручивание ЛЖ происходит в основном в фазу изоволюмического расслабления, а у детей раннего возраста – в период быстрого наполнения и с меньшей скоростью по сравнению со взрослыми лицами. Данный феномен получил название «неэффективное раскручивание» [7]. Различия в значениях раскручивания ЛЖ между детьми и взрослыми лицами могут

быть обусловлены, с одной стороны, «незрелым» скручиванием ЛЖ, а с другой – «незрелым» активным транспортом кальция в саркоплазматическом ретикулуме, изменениями в соединительной ткани и титине» [7]. Уместно отметить, что титин существует в виде двух изоформ N2В и N2ВА. В период жизни от плода к зрелости отношение двух изоформ титина изменяется от преобладания N2ВА к преобладанию N2В. Существует мнение, что увеличение значений раскручивания ЛЖ в период жизни от плода до зрелости связано со сменой изоформ титина с N2В к N2ВА [7].

Отсутствие значимых различий в значениях раскручивания при втором, третьем и четвертом вариантах скручивания ЛЖ в нашем исследовании, по-видимому, может свидетельствовать о незрелости ротационных механизмов ЛЖ у детей и подростков, рожденных доношенными. Согласно данным В.М. Van Dalen и соавт. (2010) [40], индекс сферичности ЛЖ взаимосвязан с апикальной ротацией и скручиванием ЛЖ. В связи с вышесказанным нами были проанализированы связи раскручивания ЛЖ с индексом сферичности ЛЖ в конце систолы и диастолы. Обращает на себя внимание отсутствие зависимости раскручивания ЛЖ от индекса сферичности ЛЖ в систолу и диастолу у здоровых детей и подростков.

Согласно данным литературы, процессы созревания миокарда у ребенка подразумевают повышение способности миокарда сокращаться вследствие увеличения количества и организации миофиламентов, созревания саркоплазматического ретикулума, активизации  $Ca^{2+}$ -АТФазы, повышения чувствительности к кальцию, оптимизации состояния риаодиновых рецепторов, изменения функции сарколемных насосов, каналов в сократительных белках [41, 42], а также оптимальное состояние сердечного внеклеточного матрикса, процессов синтеза, созревания и деградации коллагена [43, 44]. В клинических исследованиях описана корреляционная связь между содержанием изоформы N2В титина и параметрами апикального раскручивания у человека [7, 45].

Можно предположить, что увеличение массы миокарда ребенка после рождения, происходящее при реализации ряда механизмов (гипертрофии кардиомиоцитов, образованных в пренатальный период; пролиферации и гипертрофии кардиомиоцитов, присутствующих при рождении; генерации новых кардиомиоцитов путем активации стволовых клеток сердца, локализованных преимущественно в области верхушки и предсердий [46–53] и сочетание данных процессов) и лежит в

основе формирования описанных выше и впервые выделенных нами основных типов скручивания и раскручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.

## ВЫВОДЫ

Выделено четыре типа раскручивания ЛЖ у здоровых доношенных детей и подростков в возрасте от 2 мес до 18 лет, рожденных доношенными. При первом типе скручивания значения раскручивания выше по сравнению со вторым, третьим и четвертым типами скручивания ЛЖ. Раскручивание ЛЖ не коррелирует с возрастом у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, и не зависит от типа скручивания ЛЖ. Индекс сферичности полости ЛЖ, оцененный в систолу, диастолу и ММЛЖ, не взаимосвязан со значениями раскручивания ЛЖ. Особенности раскручивания ЛЖ, впервые описанные в настоящем исследовании, по-видимому, обусловлены постнатальным онтогенезом тканей сердца в детском и подростковом возрасте.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная работа выполнена в рамках фундаментальной темы «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты» (№ АААА-А15-1151123110026-3 от 31.12.2015; в автоматизированной системе ФАНО России: № 0550-2014-0118; сроки выполнения 2016–2018 гг.) и в рамках темы «Разработка и внедрение новых высокотехнологичных подходов к диагностике, персонализированной профилактике и терапии социально значимой кардиологической патологии» (№ АААА-А17-117052310073-6 от 23.05.2017; в автоматизированной системе ФАНО России: № 0550-2017-0009; сроки выполнения 2015–2019 гг.).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено лечебно-экспертной комиссией по биомедицинской этике НИИ кардиологии (протокол № 124 от 06.11.2014).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Henson R.E., Song S.K., Pastorek J.S. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000; 278: 1117–1123. doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1117.

2. Opdahl A., Helle-Valle T., Remme E.W., Vartdal T., Pettersen E., Lunde K., Edvardsen T., Smiseth O.A. Apical rotation by Speckle Tracking echocardiography: a simplified bedside index of left ventricular twist. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21 (10): 1121–1128. DOI: 10.1016/j.echo.2008.06.012
3. Torrent-Guasp F., Buckberg G.D., Clemente C, Cox J.L., Coghlan H.C., Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001; 13 (4): 301–319.
4. Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., Khandheria B.K. Twist mechanics of the left ventricle: Principles and application. *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging.* 2008; 1 (3): 366–376. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.02.006.
5. Shaw S.M., Fox D.J., Williams S.G. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance. *Int. J. Cardiol.* 2008; 130 (3): 319–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.05.061.
6. Wang J., Khoury D.S., Yue Y., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2007; 116 (22): 2580–2586.
7. Notomi Y., Shiota T., Popović Z.B., Weaver J.A., Oryszak S.J., Greenberg N.L., Martin-Miklovic M.G. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005 ; 45 (12): 2034–2041.
8. Steine K., Stugaard M., Smiseth O.A. Mechanisms of retarded apical filling in acute ischemic left ventricular failure. *Circulation.* 1999; 99 (15): 2048–2054.
9. Davis K.L., Mehlhorn U., Schertel E.R., Geissler H.J., Trevas D., Laine G.A., Allen S.J. Variation in tau, the time constant for isovolumic relaxation, along the left ventricular base-to-apex axis. *Basic Res. Cardiol.* 1999; 94 (1): 41–48.
10. Notomi Y., Martin-Miklovic M.G., Oryszak S.J., Shiota T., Deserranno D., Popovic Z.B., Garcia M.J., Greenberg N.L., Thomas J.D. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation.* 2006; 113 (21): 2524–2533.
11. Kim W.J., Lee B.H., Kim Y.J., Kang J.H., Jung Y.J., Song J.M., Kang D.H., Song J.K. Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2009; 2 (2): 123–131. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.794719.
12. Tavakoli V., Sahba N., Tavakoli V. Assessment of age-related changes in left ventricular twist by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2013; 32 (8): 1435–1441. DOI: 10.7863/ultra.32.8.1435.
13. Kocabay G., Muraru D., Peluso D., Cucchini U., Mihaila S., Padayattil-Jose S., Badano L.P. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev. Esp. Cardiol.* (Engl. Ed.). 2014; Aug. 67 (8): 651–658. DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.009.
14. Maharaj N., Peters F., Khandheria B.K., Libhaber E., Essop M.R. Left ventricular twist in a normal African adult population. *Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging.* 2013; 14 (6): 526–533. DOI: 10.1093/ehjci/jes208.
15. Stöhr E.J., Shave R.E., Baggish A.L., Weiner R.B. Left ventricular twist mechanics in the context of normal physiology and cardiovascular disease: a review of studies using speckle tracking echocardiography. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2016; 311 (3): H633–644. DOI: 10.1152/ajpheart.00104.2016.
16. Laser K.T., Haas N.A., Jansen N., Schäffler R., Argueta J.R.P., Zittermann A., Kececioglu D. Is torsion a suitable echocardiographic parameter to detect acute changes in left ventricular afterload in children? *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009; 22 (10): 1121–1128. DOI: 10.1016/j.echo.2009.06.014.
17. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А., Филиппова С.А. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11 (1): 68–78. [Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A., Matyushin G.V., Savchenko E.A., Filippova S.A. Rotation, twisting and unwinding of the left ventricle: the physiological role and value in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015; 11 (1): 68–78 (in Russ.)].
18. Kaku K., Takeuchi M., Tsang W., Yasukochi S., Patel A.R., Mor-Avi V., Lang R.M., Otsuji Y. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014; 27 (1): 55–64. DOI: 10.1016/j.echo.2013.10.002.
19. Zhang L., Zhang J., Han W., Gao J., He L., Yang Y., Yin P., Xie M., Ge S. Three dimensional relation, twist and torsion analyses using real-time 3D speckle tracking imaging: feasibility, reproducibility, and normal ranges in pediatric population. *PLoS One.* 2016; Jul. 18, 11 (7): e0158679. DOI: 10.1371/journal.pone.0158679.
20. Park S., Eun L.Y. Myocardial rotation and torsion in child growth. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2016; 24 (3): 223–228.
21. Al-Naami G.H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11 (10): 853–862. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq078.
22. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howell K., Younoszai A. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation.* 2006; 113 (21): 2534–2541.
23. James A., Corcoran J.D., Mertens L., Franklin O., El-Khuffash A. Left ventricular rotational mechanics in preterm infants less than 29 weeks' gestation over the

- first week after birth. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (7): 808–817. DOI: 10.1016/j.echo.2015.02.015.
24. Павлякова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017; 1: 39–53.
  25. Nogami Y., Ishizu T., Atsumi A., Yamamoto M., Nakamura A., Machino-Ohtsuka T., Kawamura R., Seo Y., Aonuma K. Diastolic suction in heart failure: impact of left ventricular geometry, untwist, and flow mechanics. *Life Sci.* 2014; May 2, 102 (2): 111–117. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.03.016.
  26. Dong S.J., Hees P.S., Siu C.O., Weiss J.L., Shapiro E.P. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001; 281: H2002–H2009.
  27. Van Dalen B.M., Soliman O.I., Kauer F., Vletter W.B., Zwaan H.B., Cate F.J., Geleijnse M.L. Alterations in left ventricular untwisting with ageing. *Circ. J.* 2009; 74: 101–108.
  28. Van Dalen B.M., Tzikas A., Soliman O.I., Kauer F., Heuvelman H.J., Vletter W.B., ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Left ventricular twist and untwist in aortic stenosis. *Int. J. Cardiol.* 2011; 148 (3): 319–324. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.11.022.
  29. Nagel E., Stuber M., Burkhard B., Fischer S.E., Scheidegger M.B., Boesiger P., Hess O.M. Cardiac rotation and relaxation in patients with aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 582–589.
  30. Popescu B.A., Calin A., Beladan C.C., Muraru D., Rosca M., Deleanu D., Lancellotti P., Antonini-Canterin F., Nicolosi G.L., Ghingina C. Left ventricular torsional dynamics in aortic stenosis: relationship between left ventricular untwisting and filling pressures. A two-dimensional speckle tracking study. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 406–413. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jep224.
  31. Burns A.T., La Gerche A., Prior D.L., Macisaac A.I. Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2009; 2: 709–716. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.01.015.
  32. Kauer F., van Dalen B.M., Michels M., Schinkel A.F., Vletter W.B., van Slegtenhorst M., Soliman O.I., Geleijnse M.L. Delayed and decreased LV untwist and unstrain rate in mutation carriers for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017; Apr. 1, 18 (4): 383–389. DOI: 10.1093/ehjci/jew213.
  33. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
  34. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T., Lyseggen E., Amundsen B.H., Smith H.J., Rosen B.D., Lima J.A., Torp H., Ihlen H., Smiseth O.A. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005; 112 (20): 3149–3156.
  35. Notomi Y., Lysyansky P., Setser R.M., Shiota T., Popovic Z.B., Martin-Miklovic M.G., Weaver J.A., Orszak S.J., Greenberg N.L., White R.D., Thomas J.D. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (12): 2034–2041.
  36. Park S.J., Miyazaki C., Bruce C.J., Ommen S., Miller F.A., Oh J.K. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21 (10): 1129–1137. DOI: 10.1016/j.echo.2008.04.002.
  37. Boissière J., Maufrais C., Baquet G., Schuster I., Dauzat M., Doucende G., Obert P., Berthoin S., Nottin S. Specific left ventricular twist-untwist mechanics during exercise in children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26 (11): 1298–1305. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.007.
  38. Захарова В.П., Трёмбовецкая Е.М., Савчук Т.В., Бацак Б.В., Руденко К.В., Руденко Е.В. Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца. *Серце – судини.* 2014; 3 (47): 35–43. [Zakharova V.P., Trembovetskaya E.M., Savchuk T.V., Batsak B.V., Rudenko K.V., Rudenko E.V. New aspects of the structure of the myocardium of the ventricles of the heart. *Sertse and Sudini.* 2014; 3 (47): 35–43 (in Russ.)].
  39. Peters N.S., Severs N.J., Rothery S.M., Lincoln C., Yacoub M.H., Green C.R. Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium. *Circulation.* 1994; 90 (2): 713–725.
  40. Van Dalen B.M., Kauer F., Vletter W.B., Soliman O.I., van der Zwaan H.B., ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Influence of cardiac shape on left ventricular twist. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2010; 108 (1): 146–151. DOI: 10.1152/jappphysiol.00419.2009.
  41. Anderson P.A. Maturation and cardiac contractility. *Cardiol. Clin.* 1989; May 7 (2): 209–225.
  42. Anderson P.A. The heart and development. *Semin. Perinatol.* 1996; 20 (6): 482–509.
  43. Horn M.A. Cardiac physiology of aging: extracellular considerations. *Compr. Physiol.* 2015; 5 (3): 1069–1121. DOI: 10.1002/cphy.c140063.
  44. Brower G.L., Gardner J.D., Forman M.F., Murray D.B., Voloshenyuk T., Levick S.P., Janicki J.S. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30(4): 604–610. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.07.006.
  45. Cordero-Reyes A.M., Youker K., Estep J.D., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Molecular and cellular correlates of cardiac function in end-stage DCM: a study using speckle

- tracking echocardiography. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (5): 441–452. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.11.010.
46. Di Nardo P., Pagliari F. Cardiac progenitor cell extraction from human auricles. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1553: 145–154. DOI: 10.1007/978-1-4939-6756-8\_11.
47. Urbanek K., Cesselli D., Rota M., Nascimbene A., De Angelis A., Hosoda T., Bearzi C., Boni A., Bolli R., Kajstura J., Anversa P., Leri A. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103 (24): 9226–9231.
48. Urbanek K., Cabral-da-Silva M.C., Ide-Iwata N., Maestroni S., Delucchi F., Zheng H., Ferreira-Martins J., Ogyrek B., D'Amario D., Bauer M., Zerbini G., Rota M., Hosoda T., Liao R., Anversa P., Kajstura J., Leri A. Inhibition of notch1-dependent cardiomyogenesis leads to a dilated myopathy in the neonatal heart novelty and significance. *Circ. Res.* 2010; 107 (3): 429–441. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218487.
49. Uchida S., De Gaspari P., Kostin S., Jenniches K., Klic A., Izumiya Y., Shiojima I., Grosse Kreymborg K., Renz H., Walsh K., Braun T. Scn1-derived cells are a source of myocardial renewal in the murine adult heart. *Stem Cell Reports*. 2013; 1 (5): 397–410. DOI: 10.1016/j.stemcr.2013.09.004.
50. Mollova M., Bersell K., Walsh S., Savla J., Das L.T., Park S.Y., Kühn B. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (4): 1446–1451. DOI: 10.1073/pnas.1214608110.
51. Leri A. Human cardiac stem cells: the heart of a truth. *Circulation*. 2009; 120 (25): 2515–2528. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911107.
52. Leri A., Rota M., Pasqualini F.S., Goichberg P., Anversa, P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circulation Research*. 2015; 116 (1): 150–166. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.
53. Le T.Y., Thavapalachandran S., Kizana E., Chong J. J. New developments in cardiac regeneration. *Heart Lung Circ.* 2017; 26 (4): 316–322. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.11.002 .

Поступила в редакцию 26.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, вед. научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ИБС, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Колосова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии, СибГМУ, г. Томск.

Унашева Аниса Исламгалиевна, аспирант, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Павлюкова Елена Николаевна, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru, pavlyukovaelena@yandex.ru.

УДК 612.172:616.124.2-007.59]-053.32/.6

[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2018-4-110–121](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-110-121)

For citation: Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karpov R.S. Left ventricular untwist in healthy children and adolescents born full-term. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 110–121.

## Left ventricular untwist in healthy children and adolescents born full-term

Pavlyukova E.N.<sup>1</sup>, Kolosova M.V.<sup>2</sup>, Unasheva A.I.<sup>1</sup>, Karpov R.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Sciences (RAS) 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim** of the study is to assess the left ventricle (LV) untwist in healthy children and adolescents born full-term.

**Materials and methods.** The analysis was carried out in 108 healthy children aged 2 months to 18 years, born full-term. LV untwist is assessed using Speckle Tracking Imaging at the basal and apical level.

**Results.** Four types of LV untwist were identified in children and adolescents. We did not find relation between LV untwist and age, nor with LV index spherical in systole and diastole, LV myocardial mass. The relationship between LV untwisting and LV rotation in systole at basal and apical segments was revealed.

**Conclusion.** The described features of LV loosening are apparently associated with processes of postnatal growth and maturation of heart tissues in children and adolescents.

**Key words:** healthy full-term children and adolescents, left ventricular mechanics, left ventricular untwist, Speckle Tracking Imaging-2D Strain.

#### 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 paper was carried out as a part of the fundamental program “Fundamental aspects of the emergence and development of socially significant cardiovascular diseases; identification of targets for diagnosis, treatment and improvement of the prognosis; protection mechanisms ”(№ AAAA-A15-1151123110026-3 from 12/31/2015; in the automated system of the Federal Agency of Scientific Organi-

zations of Russia: № 0550-2014-0118; deadlines 2016–2018) and under the program “Development and implementation of new high-tech approaches to diagnostics, personalized prophylaxis and treatment of socially significant cardiological pathology” (№ AAAA-A17-117052310073-6 dated May 23, 2017; in the automated system of FANO of Russia: № 0550-2017-0009; implementation period 2015–2019).

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Cardiology Research Institute (Protocol No. of 124 or 06.11.2014).

Received 26.08.2018

Accepted 09.11.2018

**Pavlyukova Elena N.**, DM, Professor, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, Cardiology Research Institute, TNRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Kolosova Marina V.**, DM, Professor, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Unasheva Anisa I.**, PhD Student, Cardiology Research Institute, TNRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Karpov Rostislav S.**, DM, Professor, Academician of RAS, Cardiology Research Institute, TNRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Pavlyukova Elena N., e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru, pavlyukovaelena@yandex.ru.

УДК 616.12-008.331.1-08-036.8:616-008.9  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-122-130>

Для цитирования: Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Деев Д.А. Метаболический синдром и его компоненты как критерии оценки эффективности лечения гипертонической болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 122–130.

## Метаболический синдром и его компоненты как критерии оценки эффективности лечения гипертонической болезни

Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Деев Д.А.

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины (НИИЭиКМ)  
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить эффективность комплексной терапии гипертонической болезни у пациентов мужского пола терапевтической клиники на основании определения риска развития, частоты встречаемости и тяжести метаболического синдрома (МС) и его компонентов до и после лечения.

**Материалы и методы.** Обследовали 123 пациента с основным диагнозом «гипертоническая болезнь». Дополнительно к основному проводили антропометрическое, инструментальное и гормонально-биохимическое обследования. Выполняли балльную оценку степени отклонения основных и дополнительных компонентов МС от референсных значений. В соответствии с полученной суммой баллов у каждого пациента определяли конкретную стратификационную категорию по отношению к МС: отсутствие риска развития, наличие незначительного, умеренного или высокого риска развития, а также легкой, средней или тяжелой степени тяжести МС. Повторное обследование выполняли через 14 дней от начала лечения. Эффективность лечения оценивали как значимое улучшение, улучшение, без изменений, ухудшение или значимое ухудшение в зависимости от изменения суммы баллов.

**Результаты.** До начала лечения 22,8% обследованных пациентов имели умеренный и высокий риск развития МС, а 77,2% – непосредственно МС различной степени тяжести. Через 14 дней количество пациентов с МС снизилось на 14,6%, а количество пациентов с риском его развития увеличилось до 37,4%. Из всех компонентов МС наибольшее количество случаев улучшения было отмечено по артериальной гипертензии. Значимое улучшение от проводимой терапии было выявлено у 17,9%, улучшение – у 39,0%, отсутствие изменений – 37,4% и ухудшение – у 5,7% пациентов.

**Заключение.** Применение методики балльной оценки степени риска развития и тяжести МС как кластера факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипертонической болезнью позволило оценить эффективность проводимой терапии и индивидуализировать схемы лечения.

**Ключевые слова:** риск развития, тяжесть, балльная оценка, эффективность терапии.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в клинической медицине отмечен тренд в сторону перехода к персонализированной медицине, в основе которой лежат поиск диагностических маркеров, предопределя-

ющих риск развития тех или иных заболеваний, разработка способов оценки состояния здоровья и динамики течения заболеваний, совершенствование подходов, повышающих эффективность проведения лечебных мероприятий [1]. В этой связи задачи по оценке состояния здоровья, динамики течения заболевания и эффективности проводимых лечебно-профилактических меро-

✉ Пинхасов Борис Борисович, e-mail: pin@centercem.ru.

приятый актуальны как с медицинских, так и с экономических позиций [2].

Поскольку гипертоническая болезнь является наиболее распространенным заболеванием среди сердечно-сосудистой патологии, большое внимание уделяют оценке эффективности ее лечения. Разработаны подходы к оценке эффективности лечения, основанные на проведении ультразвуковой доплерографии общих сонных артерий [3], кардиоинтервалографии [4], тонометрии в разное время суток с определением величины фонового артериального давления [5] и т.д. Общим недостатком этих способов является их узкая направленность, поскольку оценивается лишь доминирующий симптом – повышенное артериальное давление (АД). Однако артериальная гипертензия (АГ) крайне редко бывает изолированной и, как правило, сочетается с целым комплексом коморбидных и патогенетически связанных заболеваний и состояний, утяжеляющих течение друг друга.

Ранее нами был разработан способ диагностики метаболического синдрома (МС) [6] и предложена технология стратификации риска развития и тяжести МС у пациентов терапевтического профиля [7]. Гипертоническая болезнь ассоциирована с большинством основных и дополнительных компонентов МС, в число которых, кроме АГ, входят избыточная масса тела и абдоминальное ожирение, атерогенные дислипидемии, гипергликемия, гиперурикемия, повышение печеночных трансаминаз и др. [8, 9]. Патогенетической основой развития метаболического синдрома и связанных с ним кардиоваскулярных расстройств является инсулинорезистентность, сопровождающаяся снижением потребления глюкозы тканями и хронической компенсаторной гиперинсулинемией [10, 11].

Известно, что патогенез гипертонической болезни является сложным и многофакторным с существенной вариабельностью механизмов у каждого больного [8]. Определение патогенетических механизмов, лежащих в основе развития стойкого повышения АД, позволяет индивидуализировать и повышать эффективность лечения конкретного пациента с гипертонической болезнью. В связи с вышесказанным динамическая балльная оценка степени риска и тяжести МС, учитывающая выраженность в баллах каждого из компонентов МС [6, 7], может позволить выявить их вклад в патогенез гипертонической болезни, количественно определить результативность и эффективность лечения, провести коррекцию его схемы с учетом доминирования определенного компонента МС.

Цель исследования – оценить эффективность комплексной терапии гипертонической болезни у пациентов мужского пола терапевтической клиники на основании определения риска развития, частоты встречаемости и тяжести метаболического синдрома и его компонентов до и после лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 123 пациентов терапевтической клиники мужского пола с гипертонической болезнью в качестве основного диагноза, средний возраст которых составил ( $53,1 \pm 10,7$ ) лет. Гипертоническая болезнь (I–III степени, I–II стадии) у всех пациентов была выставлена в качестве основного диагноза при поступлении.

Пациентам в дополнение к обязательному обследованию до и после лечения проводили измерение массы тела (МТ, кг), роста (м), окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см); рассчитывали индекс массы тела как отношение МТ и роста в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), при величине которого  $\geq 25,0$  устанавливали наличие общей избыточной массы тела (ИМТ). Вычисляли отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), при величине которого  $\geq 0,95$  у.е. регистрировали абдоминальное ожирение (АО) [12]. В сыворотке крови, взятой в утреннее время натощак, ферментативными и колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (ThermoElectronCorp, Финляндия) определяли уровни триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой плотности (альфа-холестерина), общего холестерина, мочевой кислоты, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли с использованием ферментативного метода на анализаторе Photometer 5010 (BoehringerMannheim, Германия). Содержание в сыворотке крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли иммуноферментным методом на анализаторе Access 2 (BeckmanCoulter, США). Рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле:  $[\text{ИРИ} (\text{мкЕд}/\text{мл}) \times \text{уровень глюкозы натощак} (\text{ммоль}/\text{л})] / 22,5$ ; при величине индекса НОМА-IR  $> 2,77$  устанавливали инсулинорезистентность (ИР). Ультразвуковое исследование печени проводили на аппарате Shimadzu SDU 2200 конвексным датчиком 3–5 МГц.

Наличие основных компонентов МС (АГ, гипергликемии (ГГ), гипертриглицеридемии (ГТГ))

и гипоальфахолестеринемии (ГАХС)) устанавливали по критериям Консенсуса международных экспертов в области эндокринологии и кардиологии (2009) [13]. Гиперхолестеринемия (ГХС) фиксировали при содержании общего холестерина в крови  $\geq 5,0$  ммоль/л, гиперурикемию (ГУ) – при содержании мочевой кислоты в крови  $>400$  мкмоль/л. Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) устанавливали при превышении уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови референсных значений (40 Ед/л соответственно) и наличии соответствующих ультразвуковых признаков заболевания.

Комплекс лечебных мероприятий включал гипотензивную терапию в соответствии с утвержденным Приказом Минздрава России от 09.11.2012 № 708н «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)», а также медикаментозную и немедикаментозную коррекцию сопутствующей патологии.

Балльную оценку степени отклонения от референсных значений параметров, характеризующих основные (АГ, АО, ГГ, ГТГ, ГАХС, ИР) и дополнительные (ИМТ, ГХС, ГУ, НАЖБП) компоненты МС, проводили в соответствии с разработанной технологией стратификации степени риска и тяжести развития МС, в которой ИР относили к основным компонентам МС [6, 7]. Сумме баллов 0,5–1,5 соответствовала незначительная, 2–3,5 – умеренная, 4–5,5 – высокая степень риска развития МС. Метаболический синдром диагностировали при наличии не менее трех основных компонентов независимо от наличия дополнительных и общей сумме баллов не менее 6, или двух основных и не менее двух дополнительных компонентов и сумме баллов не менее 6. При сумме баллов 6–8,5 определяли легкую, при сумме баллов 9–11,5 – среднюю, при сумме баллов 12 и более – тяжелую степень выраженности МС.

Через 14 дней от начала лечения у каждого обследованного мужчины выполняли повторное измерение всех показателей, характеризующих компоненты МС и ИР, подсчитывали сумму баллов и определяли новое положение пациента на общей шкале риска развития и степени выраженности МС, сравнивая начальную и конечную суммы баллов. Эффективность проведенного лечения оценивали по изменению суммы баллов. Итоговое уменьшение суммы баллов на величину более 3,5 баллов оценивали как значительное улучшение; уменьшение на величину 1,5–3,5 баллов – как улучшение; изменение суммы баллов в пределах  $0 \pm 1,0$  балл – как состояние без из-

менений; увеличение суммы баллов на величину 1,5–3,5 баллов – как ухудшение, а увеличение на 3,5 и более баллов – как значительное ухудшение.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки представлены в виде  $n$ , % (число больных с данным признаком, доля от их количества в группе), количественные данные – в виде среднего  $M$  и стандартного отклонения  $SD$  при условии нормального распределения данных, в виде медианы, 25- и 75-го перцентилей  $Me$  ( $LQ$ ;  $UQ$ ) при отсутствии нормального распределения переменных. Применялись непараметрические критерии: двусторонний вариант точного критерия Фишера для сравнения двух малых независимых групп, разделенных по факторному признаку, для множественного сравнения – точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони, тест  $\chi^2$  Мак-Немара при сравнении двух связанных совокупностей. Статистическую значимость различий между зависимыми переменными до и после лечения оценивали с помощью  $W$ -теста Вилкоксона. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в клинику диагноз артериальной гипертензии имели все пациенты. Среди прочих основных компонентов МС наиболее часто у 123 пациентов встречались ГТГ (67,5%), ИР (63,4%) и АО (60,2%). Существенно ниже оказались частоты встречаемости ГАХС и ГГ (15,4 и 13,0% из 123 пациентов соответственно). Среди дополнительных компонентов наиболее часто встречались ИМТ (96,7%), НАЖБП (83,7%), ГХС (56,9%). Наиболее низкая частота была у ГУ – 18,7%, частота МС составила 77,2% среди 123 пациентов. Полученные результаты указывают на преимущественный вклад в развитие МС у обследованных пациентов одного из видов атерогенных дислипидемий, ассоциированного с ростом избыточной массы тела, и развития абдоминального ожирения, патогенетической основой которого является ИР периферических тканей [11]. Для мужчин с гипертонической болезнью действительно отмечено существенное превышение частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения относительно их распространенности среди мужского населения России [14, 15].

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что изначально 22,8% из 123 обследованных

пациентов имели умеренный и высокий риск развития МС, а 77,2% из 123 – непосредственно МС различной степени тяжести. Через 14 дней проведения комплекса лечебных мероприятий количество пациентов с риском развития МС увеличилось до 37,4%, а количество пациентов с МС снизилось до 62,6% из 123 пациентов. То есть в результате лечения 14,6% пациентов из категории лиц с МС перешли в категорию лиц с риском его развития, что свидетельствует о том, что в целом по выборке отмечено улучшение оцениваемых клинических, антропометрических и гормонально-биохимических показателей, характеризующих МС и его компоненты.

На рис. представлена динамика изменения основных и дополнительных компонентов и МС у всех пациентов после курса лечения. Наибольшее количество случаев улучшения (т.е. снижения степени отклонения компонентов от референсных значений) отмечено по компоненту АГ. Так, у 57,7% из 123 пациентов в ходе проведенного курса достоверно снизились уровень систолического артериального давления (САД): с 153,2 (140,0; 160,0) до 125,6 (120,0; 130,0) мм рт. ст. ( $p = 0,0000$ ); уровень диастолического артериального давления (ДАД): с 97,4 (90,0; 105,0) до 82,3 (80,0; 90,0) мм рт. ст. ( $p = 0,0000$ ). У 42,3% из 123 пациентов уровень АД снизился менее значительно: САД с 131,8 (120,0; 140,0) до 126,9 (120,0; 137,5) мм рт. ст. ( $p = 0,0004$ ) и ДАД с 85,9 (80,0; 90,0) до 83,3 (80,0; 90,0) мм рт. ст. ( $p = 0,0309$ ), в результате чего они были отнесены в группу без улучшения. Следует отметить, что у этих пациен-

тов уровень АД исходно был ниже, чем у пациентов с улучшением по компоненту АГ. Ухудшения показателей уровня АД не было зарегистрировано ни у одного пациента. В ходе лечения также было выявлено улучшение и по другим компонентам МС, хотя у части пациентов существенных изменений не отмечали, а в ряде случаев выявляли ухудшение показателей, которое имело место для ИР, ГТГ, ГХС и НАЖБП (рис.).

Анализ эффективности проведенного лечения на индивидуальном уровне (табл. 2) показал, что значительное улучшение в результате проведенной терапии (подгруппа 1) выявлено у 17,9%, улучшение (подгруппа 2) – у 39,0%, отсутствие изменений (подгруппа 3) – 37,4% и ухудшение – 5,7% из 123 обследованных пациентов. У пациентов подгруппы 1 улучшение чаще всего имело место по показателям, характеризующим ГТГ, АГ, ГХС и ИР; ухудшение отмечено в единичных случаях по ИР, ГУ, ГХС и НАЖБП. У пациентов подгруппы 2 наибольшее число случаев улучшения также было связано с теми же показателями, что и в подгруппе 1, а также НАЖБП; к выявленным в подгруппе 1 компонентам с ухудшением добавились ГГ и ГТГ. У пациентов подгрупп 3 и 4 не отмечено случаев улучшения по гипергликемии, но увеличилось число случаев ухудшения по ИР. Усиление ИР может быть связано с побочными эффектами некоторых групп лекарственных средств, применяемых при лечении гипертонической болезни, в частности неселективных  $\beta$ -блокаторов, тиазидовых диуретиков и некоторых других [16].

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Количество и частота встречаемости пациентов с разными степенями риска развития и тяжести метаболического синдрома до и после лечения,  $n = 123$

The number and occurrence of patients with different degrees of risk for development and severity of metabolic syndrome before and after treatment,  $n = 123$

Показатель Characteristic	Риск развития Risk for development				Степень тяжести Severity level			
	Низкий Low	Умеренный Moderate	Высокий High	Сумма Total	Легкая Light	Средняя Medium	Тяжелая Severe	Сумма Total
До лечения, Before treatment, $n$ (%)	0 (0)	11 (8,9)	17 (8,9)	28 (22,8)	42 (34,1)	32 (26,0)	21 (17,1)	95 (77,2)
После лечения, After treatment, $n$ (%)	9 (7,3)	16 (13,0)	21 (17,1)	46 (37,4)	37 (30,1)	29 (23,6)	11 (8,9)	77 (62,6)
$\chi^2$	–	–	–	13,14	–	–	5,06	13,14
$p$	–	–	–	0,0003	–	–	0,0244	0,0003

П р и м е ч а н и е. Уровень статистической значимости различий между количеством случаев риска развития и степени тяжести метаболического синдрома до и после лечения ( $p$ ).

N o t e. The level of statistical significance of differences between the number of cases comprising risk for development and the severity of the metabolic syndrome before and after treatment ( $p$ ).

После повторного обследования в лечение всех пациентов, у которых была выявлена отрицательная динамика по тем или иным компонентам МС или ИР, были внесены соответствующие коррективы, включающие в себя изменения гипотензивной терапии, диетотерапию, а также подключение гиполипидемических, гепатопротекторных и (или) других лекарственных препаратов.

Балльная оценка параметров, характеризующих МС, позволяющая в динамике комплексно

оценить индивидуальную тяжесть клинко-метаболических нарушений, ассоциированных с ИР, включая АГ, является объективной, унифицированной, легко воспроизводимой и экономически не затратной. Для повышения специфичности методики балльной оценки можно в качестве дополнительных компонентов МС оценивать и другие показатели, патогенетически связанные с ИР, например дефицит тестостерона у мужчин, который также играет важную роль в развитии МС и его компонентов [17].

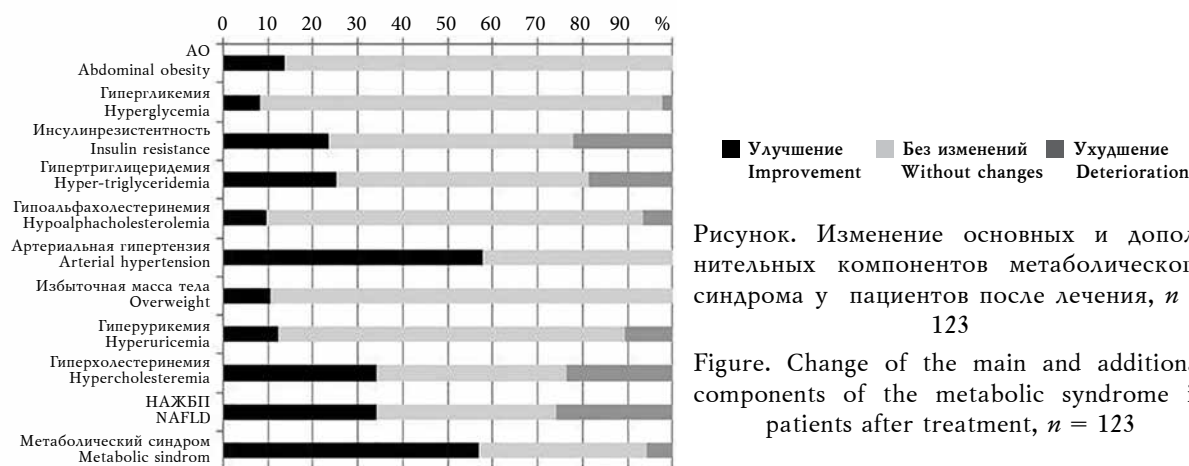


Рисунок. Изменение основных и дополнительных компонентов метаболического синдрома у пациентов после лечения, n = 123

Figure. Change of the main and additional components of the metabolic syndrome in patients after treatment, n = 123

Таблица 2

Table 2

Число случаев улучшения (+) и ухудшения (-) показателей, характеризующих компоненты метаболического синдрома и инсулинорезистентность, у пациентов мужского пола терапевтической клиники с гипертонической болезнью после курса лечения

Improvement (+) and deterioration (-) of characteristics that characterize the components of metabolic syndrome and insulin resistance in male patients with hypertensive disease after a course of treatment

Компонент Component	Подгруппа 1, Subgroup 1, n = 22		Подгруппа 2, Subgroup 2, n = 48		Подгруппа 3, Subgroup 3, n = 46		Подгруппа 4, Subgroup 4, n = 7		p (+)	p (-)
	+	-	+	-	+	-	+	-		
АО Abdominal obesity	3	0	6	0	8	0	0	0	-	-
ГГ Hyperglycemia	5	0	5	2	0	0	0	0	-	-
ИР Insulin resistance	11	1	15	4	2	19	1	3	<0,0001 (1-3) 0,0054 (2-3)	0,0090 (1-3) 0,0012 (2-3)
ГТГ Hyper-triglyceridemia	19	0	10	6	2	13	0	4	<0,0001 (1-2) <0,0001 (1-3) 0,0006 (1-4)	0,0372 (1-3) 0,0090 (1-4)
ГА Hypoalphacholesterolemia	2	0	6	0	3	6	1	2	-	-
АГ Arterial hypertension	18	0	28	0	22	0	3	0	0,0546 (1-3)	-
ИМТ Overweight	5	0	6	0	2	0	0	0	-	-
ГУ Hyperuricemia	3	1	8	3	3	6	0	3	-	-

Компонент Component	Подгруппа 1, <i>n</i> = 22 Subgroup 1, <i>n</i> = 22		Подгруппа 2, <i>n</i> = 48 Subgroup 2, <i>n</i> = 48		Подгруппа 3, <i>n</i> = 46 Subgroup 3, <i>n</i> = 46		Подгруппа 4, <i>n</i> = 7 Subgroup 4, <i>n</i> = 7		<i>p</i> (+)	<i>P</i> (-)
ГХС Hypercholesteremia	13	2	17	5	11	16	0	6	0,0408 (1-3) 0,0504 (1-4)	0,0024 (1-4) 0,0366 (2-3) 0,0006 (2-4)
НАЖБП NAFLD	9	6	17	10	14	13	2	3	–	–

П р и м е ч а н и е. АО – абдоминальное ожирение; ГГ – гипергликемия; ИР – инсулинорезистентность; ГТГ – гипертриглицеридемия; ГА – гипоальфахолестеринемия; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – избыточная масса тела; ГУ – гиперурикемия; ГХС – гиперхолестеринемия; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени. В скобках указан уровень статистической значимости различий *p* между подгруппами.  
N o t e. NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease. The level of statistical significance of differences *p* between subgroups is indicated in the parentheses.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение новой методики балльной оценки степени риска развития и степени тяжести МС как кластера факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипертонической болезнью позволило адекватно оценить эффективность проводимой терапии на стационарном этапе и индивидуализировать схемы лечения.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины».

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИЭиКМ (протокол № 1/9 от 12.01.2016).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белялов Ф.И. Есть ли будущее у персонализированной медицины? *Клиническая медицина*. 2014; 92 (9): 73–74. [Belyalov F.I. Does personalized medicine have a future? *Klinicheskaya meditsina – Russian Journal of Clinical Medicine*. 2014; 92 (9): 73–74 (in Russ.)].
2. Крысюк О.Б., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Проблемы персонализированной медицины в клинике внутренних болезней. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2006; 1: 16–22. [Krysyuk O.B., Obrezan A.G., Ponomarenko G.N. [Problems of personalized medicine in the clinic of internal diseases] *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina – Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*. 2006; 1: 16–22 (in Russ.)].
3. Колбасников С.В., Шпак Л.В. Способ оценки эффективности гипотензивных препаратов у больных артериальной гипертензией. Патент РФ 2187246. 20.08.2002. [Kolbasnikov S.V., Shpak L.V. [Method for evaluating the efficiency of antihypertensive drugs at patients with arterial hypertension]. Patent RF 2187246. 20.08.2002 (in Russ.)].
4. Наумова В.В., Наумов Ю.Ф., Земцова Е.С., Земцов А.В. Способ оценки эффективности лечения артериальной гипертонии у пациентов в возрасте 22–35 лет. Патент РФ 2322183. 20.04.2008. [Naumova V.V., Naumov Yu.F., Zemtsova E.S., Zemtsov A.V. [Method for evaluating the efficiency of treatment of an arterial hypertension at patients at the age of 22–35 years]. Patent RF 2322183. 20.04.2008 (in Russ.)].
5. Куткин В.М. Способ оценки эффективности лечения больных с артериальной гипертонией. Патент РФ 2229260. 27.05.2004. [Kut'kin V.M. Method for evaluating the effectiveness of treatment of patients with arterial hypertension]. Patent RF. 2229260. 27.05.2004 (in Russ.)].
6. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Способ диагностики метаболического синдрома. Патент РФ 2444298. 10.03.2012. [Lutov Yu.V., Selyatitskaya V.G. [Method of diagnosing metabolic syndrome]. Patent RF 2444298. 10.03.2012 (in Russ.)].
7. Пинхасов Б.Б., Лутов Ю.В., Деев Д.А., Селятицкая В.Г. Стратификация риска развития и тяжести метаболического синдрома у пациентов терапевтического профиля. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (5): 412–418. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-5-412-418>. [Pinkhasov B.B., Lutov Yu.V., Deyev D.A., Selyatitskaya V.G. [Stratification of the risk and severity of metabolic syndrome in therapeutic pa-

- tients. *Klinicheskaya meditsina – Russian Journal of Clinical Medicine*. 2017; 95 (5): 412–418. DOI: <http://dx.org/10.18821/0023-2149-2017-95-5-412-418> (in Russ.).
8. Mendizabal Y., Llorens S., Nava E. Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology *International Journal of Hypertension*. 2013; Article ID 230868: 15 pages. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/230868>.
  9. Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Зелвеян П.А. Патологические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив*. 2014; 8: 128–132. [Gurgyenyan S.V., Vatinyan S.Kh., Zelveian P.A. Arterial hypertension in metabolic syndrome: Pathophysiological aspects. *Terapevticheskiy arkhiv Therapeutic archive*. 2014; 8: 128–132 (in Russ.).]
  10. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А., Волкова А.Р. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (5): 405–414. [Krasilnikova E.I., Baranova E.I., Blagosklonnaya Ya.V., Bystrova A.A. Mechanisms of arterial hypertension in metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya – Arterial Hypertension*. 2011; 17 (5): 405–414 (in Russ.).]
  11. Han T.S., Lean M.Ej. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*. 2016; 5: 1–13. DOI: 10.1177/2048004016633371.
  12. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health*. 2012; 4 (12A): 1381–1389. DOI:10.4236/health.2012.412A200.
  13. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.-C., James W.P.T., Loria C.M., Smith S.C. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
  14. Кобякова О.С., Деев И.А., Бойков В.А., Наумов А.О., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А. Распространенность избыточной массы тела среди взрослого населения города Томска (по результатам анализа деятельности центров здоровья). *Медицина в Кузбассе*. 2014; 13 (2): 51–55. [Kobyakova O.S., Deyev I.A., Boykov V.A., Naumov A.O., Kulikov E.S., Starovoytova E.A. The prevalence of obesity among the adult population in Tomsk (Results of analysis of the health centers). *Meditsina v Kuzbasse – Medicine in Kuzbass*. 2014; 13 (2): 51–55 (in Russ.).]
  15. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Ерюкова Е.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А., Пономарева Е.Г., Старунова О.А., Стерликов С.А. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. *Российский медицинский журнал*. 2014; 20 (4): 4–13. [Soboleva N.P., Rudnev S.G., Nikolayev D.V., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Melnitchenko O.A., Ponomareva E.G., Starunova O.A., Sterlikov S.A. The bio-impedance screening of population in health centers: prevalence of surplus body mass and obesity. *Rossiyskii meditsinskii zhurnal – Medical Journal of the Russian Federation*. 2014; 4: 4–13 (in Russ.).]
  16. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Цома В.В., Чумачек Е.В., Хрипаева В.Ю. Особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Медицинский совет*. 2014; 17: 42–49. [Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Tsoma V.V., Chumachek E.V., Khripaeva V.Y. Features of antihypertensive therapy for obesity. *Meditsinskiy sovet – Medical Advice*. 2014; 17: 42–49 (in Russ.).]
  17. Novikova E., Selyatitskaya V., Mitrofanov I., Pinkhasov B., Karapetyan A. Association of Erectile Dysfunction and Hypogonadism with Metabolic Syndrome in Men with Lower Urinary Tract Symptoms of Younger and Older Age Groups. *Advances in Sexual Medicine*. 2014; 4: 55–64. DOI:10.4236/asm.2014.44009.

Поступила в редакцию 10.01.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Пинхасов Борис Борисович**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория эндокринологии, НИИЭиКМ, г. Новосибирск.

**Селятицкая Вера Георгиевна**, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория эндокринологии, НИИЭиКМ, г. Новосибирск.

**Лутов Юрий Владимирович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория эндокринологии, НИИЭиКМ, г. Новосибирск.

**Деев Денис Андреевич**, мл. науч. сотрудник, лаборатория эндокринологии, НИИЭиКМ, г. Новосибирск.

(✉) Пинхасов Борис Борисович, e-mail: [pin@centercem.ru](mailto:pin@centercem.ru).

УДК 616.12-008.331.1-08-036.8:616-008.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-122-130>

For citation: Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Lutov Yu.V., Deev D.A. Metabolic syndrome and its components as criteria for evaluating the efficiency of hypertension disease treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 122–130.

## Metabolic syndrome and its components as criteria for evaluating the efficiency of hypertension disease treatment

**Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Lutov Yu.V., Deev D.A.**

*Research Institute of Experimental and Clinical Medicine  
2, Timakov Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Purpose of the study** was to evaluate the effectiveness of complex treatment of essential hypertension based on the definition of risk of development, frequency and severity of metabolic syndrome (MS) and its components before and after treatment in male patients of the therapeutic clinic.

**Materials and methods.** The study included 123 patients hospitalized with a main diagnosis of hypertension. In addition to the main examination, anthropometric, instrumental and hormonal-biochemical examination was additionally carried out. A point assessment of deviation degree and additional components of MS from reference was defined. In accordance with the received sum of points each patient was assigned a specific stratification category in relation to MS: lack of risk of development, existence of low, moderate or high risk of development and also light, medium or heavy severity of MS. Repeated examination was carried out in 14 days from initiation of treatment. The effectiveness of treatment was estimated as significant improvement, improvement, without change, deterioration, or significant deterioration depending on change of sum of points.

**Results.** Before the start of treatment, 22.8% of the examined patients had a moderate or high risk of developing MS, and 77.2% had MS of varying degrees of severity. After 14 days the number of patients with MS decreased by 14.6%, and the number of patients with risk of its development increased to 37.4%. In 14 days the number of patients with MS decreased by 14.6%, and the number of patients with risk of his development increased to 37.4%. Among all components of the MS, the greatest number of cases of improvement was noted for hypertension. Significant improvement from the carried-out therapy was revealed in 17.9%, improvement in 39.0%, lack of changes in 37.4% and deterioration in 5.7% of patients.

**Conclusion.** The employment of the method of Point assessment of degree of risk development and severity of MS, as a cluster of risk factors for the development of cardiovascular diseases, in patients with essential hypertension allowed the estimation of efficiency of the carried-out therapy and the individualization of a treatment regimen.

**Key words:** developmental risk, severity, scoring, treatment effectiveness.

### 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

The study was conducted as a part of the state assignment

of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine.

### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Protocol No. 1/9 of 12.01.2016).

Received 10.01.2018

Accepted 09.11.2018

**Pinkhasov Boris B.**, DM, Leading Researcher, Laboratory Endocrinology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

**Selyatitskaya Vera G.**, DB, Professor, Chief Researcher, Laboratory Endocrinology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

**Lutov Yuriy V.**, PhD, Senior Researcher, Laboratory Endocrinology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

**Deyev Denis A.**, Junior Researcher, Laboratory Endocrinology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Pinkhasov Boris B.**, e-mail: pin@centercem.ru.

УДК 616.12-073.86-037-036.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-131-140>

Для цитирования: Рустамова Я.К., Азизов В.А. Оценка эффективности и прогностической значимости метода МРТ сердца в определении жизнеспособности миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 131–140.

## Оценка эффективности и прогностической значимости метода МРТ сердца в определении жизнеспособности миокарда

Рустамова Я.К., Азизов В.А.

*Азербайджанский медицинский университет*

*Азербайджанская Республика, AZ1000, г. Баку, ул. С. Вургуна, 23*

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить эффективность и прогностическую значимость метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием у больных с дисфункциональным миокардом.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 148 пациентов. Критерии включения: инфаркт миокарда в анамнезе; ишемия миокарда по данным нагрузочных тестов; окклюзия или субтотальный стеноз одной или нескольких коронарных артерий по данным цифровой ангиографии (SYNTAX score < 32); жизнеспособный миокард в зоне окклюзированной (стенозированной) артерии; недостаточность кровообращения I–III функционального класса (NYHA); фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%. Пациенты были рандомизированы в две равнозначные группы: в I группе жизнеспособность миокарда определялась методом МРТ сердца с отсроченным контрастированием, во II группе – методом стресс-эхокардиографии с добутамином. Всем больным выполнялось стентирование коронарных артерий в зоне жизнеспособного миокарда стентами с лекарственным покрытием. Отдаленные результаты лечения прослежены через 18 мес после эндоваскулярного вмешательства у всех пациентов.

**Результаты.** Метод МРТ сердца с отсроченным контрастированием позволяет достоверно лучше оценить существующие нарушения локальной сократительной способности в зоне гибернированного миокарда. При этом у пациентов из I группы удалось определить массовую долю (объем) ишемизированного жизнеспособного миокарда, чего не представлялось возможным сделать у пациентов из II группы. Так, средние показатели объема ишемизированного миокарда составили  $(32,8 \pm 2,4)\%$ . У всех больных отмечалось достоверное улучшение локальной сократительной способности миокарда после выполненной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Через 18 мес среди пациентов из I группы отмечалось достоверное уменьшение массовой доли ишемизированного жизнеспособного миокарда в перинфарктной зоне по сравнению с дооперационными данными ( $(32,8 \pm 2,4)$  и  $(20,7 \pm 3,1)\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в I группе объем ишемизированного миокарда уменьшился на 37%. Во всех изучаемых группах показано достоверное увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с данными, полученными при выписке больного из стационара. Выживаемость в I группе составила 100%, тогда как во II группе – 97,3% ( $p > 0,05$ ). При этом частота нефатального ИМ составила в I и II группах 1,4 и 8,1% соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Метод МРТ сердца с отсроченным контрастированием является более эффективным и чувствительным для диагностики жизнеспособности миокарда и прогноза пациентов после выполненного эндоваскулярного вмешательства по сравнению со стресс-эхокардиографией с добутамином.

**Ключевые слова:** дисфункциональный миокард, стресс-эхокардиография с добутамином.

✉ Рустамова Ясмин Кямрановна, e-mail: yasmin.rst@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Прогноз заболевания у больных с дисфункциональным жизнеспособным миокардом напрямую зависит от сроков выполнения реваскуляризирующей операции, а также от точности диагностических методов, которые применяются для этих целей. Наиболее часто в клинической практике для определения жизнеспособности миокарда применяют метод стресс-эхокардиографии с добутамином, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ) с отсроченным контрастированием либо с нагрузкой [1].

Метод стресс-эхокардиографии с добутамином является относительно недорогим и простым в технике исполнения по сравнению с другими способами визуализации сердца. При этом чувствительность метода составляет 74–100%, а специфичность 77–95%. В то же время стресс-эхокардиография обычно недооценивает объем жизнеспособного миокарда по сравнению с радионуклеидными методами исследования и МРТ сердца [2–6].

За счет хорошего пространственного и временного разрешения МРТ сердца в настоящее время признается методом «золотого стандарта» в оценке глобальной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), а также в отношении выявления локальных нарушений сократимости сердечной мышцы. Кроме того, метод позволяет количественно и качественно описать регионарную сократимость левого и правого желудочков и получить важную информацию о массе миокарда ЛЖ, а также величине объема неповрежденной сердечной мышцы, что является важным прогностическим критерием течения ишемической болезни сердца (ИБС), особенно если речь идет о предстоящей реваскуляризации миокарда [7, 8].

Методика отсроченного контрастирования с помощью парамагнетиков позволяет получить представление о наличии зон отека, фиброза и постинфарктных рубцов в миокарде, возникших вследствие ишемии, воспаления и дистрофии. Данная методика хорошо подходит для визуальной оценки локализации, распространенности необратимо поврежденного и жизнеспособного миокарда при остром инфаркте и постинфарктном кардиосклерозе, а также для отслеживания динамики формирования рубца [9, 10].

Однако, согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2014), современные визуализирующие методы с высоким про-

странственным разрешением, в том числе метод МРТ сердца, рекомендуются лишь для верификации ишемии миокарда у пациентов с умеренной претестовой вероятностью выраженной ИБС (15–85%), а также объема рубцовой ткани и сократительного резерва. При этом отмечено, что в отношении определения жизнеспособности миокарда и прогнозирования степени восстановления сократимости стенки сердца диагностическая точность метода МРТ сопоставима с другими методиками (позитронно-эмиссионной томографией, однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, стресс-эхокардиографией с добутамином) [11].

Тем не менее доказательная база по эффективности каждого из указанных методов диагностики жизнеспособного миокарда основывается лишь на наблюдательных исследованиях и мета-анализах. Рандомизированные исследования проводились только лишь для метода позитронно-эмиссионной томографии, что диктует целесообразность проведения новых исследований, целью которых будет определение роли методов в алгоритме отбора пациентов для реваскуляризирующей операции, а также оценке прогноза пациентов после выполненного хирургического вмешательства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинических базах кафедры внутренних болезней № 2 Азербайджанского медицинского университета (г. Баку) и кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва). В исследовании участвовали 148 пациентов. Временной интервал от момента инфаркта миокарда (ИМ) до включения в исследование составлял 3–18 мес (в среднем  $8 \pm 3$  мес).

Критерии включения: ИМ в анамнезе; стенокардия II–III функционального класса (ФК); наличие ишемии миокарда по данным нагрузочных тестов; окклюзия или субтотальный стеноз одной или нескольких коронарных артерий по данным цифровой ангиографии (SYNTAX score < 32); наличие сегментов с нарушенной локальной сократимостью миокарда левого желудочка; наличие жизнеспособного миокарда в зоне окклюзированной (стенозированной) артерии; недостаточность кровообращения I–III ФК (NYHA); фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%. Критерии исключения: острый коронарный синдром; технически не-

возможное проведение эндоваскулярного вмешательства; клаустрофобия; имплантированный электрокардиостимулятор (кардиовертер-дефибриллятор).

Клинико-демографическая и ангиографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1, 2.

Т а б л и ц а 1

Table 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, <i>n</i> = 148 Clinical and demographic characteristic of patients, <i>n</i> = 148	
Показатель Characteristic	Значение Value
Мужчины, абс. (%) Male, abs. (%)	100 (67,6)
Женщины, абс. (%) Female, abs. (%)	48 (32,4)
Средний возраст, лет, <i>M</i> ± <i>m</i> Average age, years, <i>M</i> ± <i>m</i>	58,4 ± 9,8
Средняя длительность ПИКС, мес, <i>M</i> ± <i>m</i> Average duration of postinfarction cardio- sclerosis, months, <i>M</i> ± <i>m</i>	7,7 ± 3,3
Стенокардия II ФК, абс. (%) Angina pectoris II functional class, abs. (%)	48 (32,4)
Стенокардия III ФК, абс. (%) Angina pectoris III functional class, abs. (%)	100 (67,6)
Гипертоническая болезнь, абс. (%) Hypertensive disease, abs. (%)	108 (73)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%) Diabetes mellitus type 2, abs. (%)	32 (21,6)
Недостаточность кровообращения (NYHA): Circulation failure (NYHA):	
I ФК, абс. (%) I functional class, abs. (%)	19 (12,8)
II ФК, абс. (%) II functional class, abs. (%)	90 (60,8)
III ФК, абс. (%) III functional class, abs. (%)	39 (26,4)
Курение, абс. (%) Smoking, abs. (%)	82 (55,4)
Гиперхолестеринемия, абс. (%) Hypercholesteremia, abs. (%)	98 (66,2)
ОНМК в анамнезе, абс. (%) Acute cerebrovascular event in past medical history, abs. (%)	14 (9,4)
Нарушения ритма и проводимости сердца, абс. (%) Break in rhythm and cardiac conduction, abs. (%)	78 (52,7)

П р и м е ч а н и е. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Ангиографическая характеристика пациентов,  
*n* = 148, абс. (%)  
Angiographic characteristic of patients, *n* = 148, abs. (%)

Тип поражения Type of damage	Значение Value
Однососудистое поражение Single-vessel disease	20 (13,5)
Двухсосудистое поражение Two-vessel disease	48 (32,4)
Трёхсосудистое поражение Three-vessel disease	38 (25,6)
Бифуркационные стенозы Bifurcation stenosis	30 (20,3)
Устьевые стенозы Ostial stenosis	12 (8,2)
Анатомическая характеристика Anatomical characteristic	
Стеноз ПНА Stenosis of ADA	72 (48,6)
Стеноз ОА Stenosis of CA	32 (21,6)
Стеноз ПКА Stenosis of RCA	44 (29,8)

П р и м е ч а н и е. ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.  
N o t e. ADA – anterior descending artery, CA – circumflex artery, RCA – right coronary artery.

Для подтверждения ишемии миокарда всем больным проводились ЭКГ-нагрузочные тесты. Если нагрузочные тесты были положительные, больной направлялся на коронарографию, по результатам которой было рекомендовано определение жизнеспособности миокарда в бассейнах окклюзированных артерий.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы в две равнозначные группы. В I группе (*n* = 74) – жизнеспособность миокарда определялась методом МРТ сердца с отсроченным контрастированием, а во II группе (*n* = 74) – методом стресс-эхокардиографии с добутамином.

Эффективность проведенного лечения в период госпитализации оценивали с помощью ЭКГ-нагрузочных тестов. Для оценки отдаленных результатов пациенты приглашались на амбулаторную консультацию, при которой выполнялись ЭКГ-нагрузочные тесты и визуализация миокарда методами, аналогичными исходным. При подтверждении ишемии миокарда больные направлялись на коронарографию, по результатам которой принималось решение о целесообразности выполнения повторного эндоваскулярного вмешательства. Отдаленные результаты наблюдения оценивали через 18 мес после операции. Всем

больным выполнялось стентирование коронарных артерий в зоне жизнеспособного миокарда с использованием стентов с лекарственным покрытием II и III поколения.

Стресс-эхокардиография с добутамином проводилась в соответствии со стандартным протоколом, включая определение прироста систолического утолщения миокарда в зонах с нарушенной локальной сократимостью при введении малых доз добутина, а также ухудшение имеющихся и (или) появление новых нарушений локальной сократимости при введении больших доз препарата. В исследовании был использован добутирин фирмы HEXAL (Германия).

Оценка локальной сократимости проводилась по 4-балльной шкале 17-сегментарной модели с расчетом индекса нарушения региональной сократимости. Индекс рассчитывался как отношение суммы баллов нарушения локальной сократимости каждого сегмента левого желудочка к количеству анализируемых сегментов, где: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла, дискинез – 4 балла.

Жизнеспособными считались сегменты с улучшением показателя локальной сократимости на 1 балл и более. Проба считалась отрицательной при отсутствии прироста систолического утолщения миокарда на малых дозах добутина (5, 10 мг/кг/мин) или ухудшения сократимости миокарда на фоне введения больших доз (20, 40 мг/кг/мин).

При проведении МРТ сердца с отсроченным контрастированием использовался препарат «Магневист 0,5». Все этапы сканирования выполнялись при задержке пациентом дыхания на вдохе, длительность определялась в зависимости от типа применяемой импульсной последовательности на том или ином этапе исследования. Внутривенная инъекция контрастного вещества осуществлялась после получения ориентировочных срезов, серий киноизображений и T1-, T2-взвешенных изображений, необходимых для оценки морфологии сердца.

Стандартный протокол исследования предусматривал сканирование в области сердца в трех плоскостях в режимах с черной (BB FSE) и белой кровью толщиной среза 8 мм, интервалом 2 мм. При этом позиционирование срезов проводилось в стандартной последовательности.

Получение изображений миокарда осуществлялось на основе базового кардиологического пакета программ в несколько этапов:

Получение ориентировочных срезов по трем осям тела, необходимым в последующем для точ-

ной ориентировки томографических срезов непосредственно сердца и его левого желудочка.

Получение динамических киноизображений сердца со «светлой кровью» с помощью импульсной последовательности SSFP в двух-, трех и четырехкамерной проекциях по длинной оси, а также по короткой оси. Морфология левого желудочка, в частности его форма, толщина стенок, и показатели сократимости оценивались в кинорежиме в SSFP, двух-, трех- и четырехкамерных плоскостях, а также по короткой оси сердца, при необходимости выполнялся дополнительный срез через выходной тракт левого желудочка. Наличие отека миокарда левого желудочка оценивалось в плоскости по короткой оси на T2\_BB\_STIR.

Получение двухкамерных (по короткой оси) и четырехкамерных (по длинной оси) T1- и T2-взвешенных изображений сердца с помощью импульсной последовательности single-shot-turbo-spinecho (TSE).

Получение изображений сердца по короткой и длинной осям в режиме «инверсия – восстановление» inversion – recovery спустя 10–15 мин после внутривенной инъекции контрастного препарата. После контрастирования с помощью импульсной последовательности T1-prep предварительно получали серию изображений, каждый кадр которой отличался от предыдущего по параметру времени инвертирующего импульса на 20 мс и, соответственно, по степени контрастности между интактным миокардом и областями ишемического повреждения. Затем выбирался кадр, демонстрировавший наилучшую визуализацию рубца при оптимальном значении времени инверсии, которое в последующем и применялось в качестве параметра для быстрой импульсной последовательности градиентного эха (TGE).

Полученные изображения характеризовались высокой контрастностью между неповрежденным миокардом, интенсивность сигнала от которого была минимальной, и участками постинфарктных рубцовых изменений, дающих гиперинтенсивный МР-сигнал вследствие задержки вымывания парамагнетика. Изображения, полученные в режиме «инверсия – восстановление», также подвергались тщательному анализу на предмет определения локализации и распространенности постинфарктных рубцовых изменений. Они имели вид гиперинтенсивных однородных участков задержки вымывания контрастного препарата с четкими контурами и типичной субэндокардиальной локализацией.

С помощью пакета прикладных программ CVI 42 (Circle), а также CAAS MRV на срезах по ко-

роткой оси левого желудочка полуавтоматически оценивались геометрические показатели сердца (масса миокарда, объемы левого желудочка), а также детальная оценка сократимости миокарда ЛЖ, процентное содержание рубцовой ткани и жизнеспособного, не накопившего контраст миокарда. Ишемизированный миокард считали жизнеспособным, если его масса в толщину составляла не более 40–45% от толщины миокарда в целом.

*Критерии оценки результатов в предоперационном и раннем послеоперационном периодах:* а) количество выявленных сегментов с нарушенной сократительной способностью; б) объем (массовая доля) ишемизированного жизнеспособного миокарда; в) ФВ ЛЖ; г) морфофункциональные параметры левого желудочка – конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО).

*Критерии оценки эффективности диагностических методов в отдаленном периоде:* а) динамика ФВ ЛЖ; б) динамика морфофункциональных параметров левого желудочка – КСР, КДР, КСО, КДО; в) динамика сегментов с нарушенной сократительной способностью и объема ишемизированного миокарда; частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства).

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ MS Statistica 10.0. Применялись методы дисперсионного, корреляционного, регрессионного, дискриминантного анализа и анализа сопряженности с использованием параметрических и непараметрических критериев. Полученные результаты клинического исследования анализировали с помощью методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической  $M$ , среднего квадратического отклонения  $\delta$ , средней ошибки средней арифметической  $m$ . Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна – Уитни (U-тест). Значения по группам в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии: U-критерий Манна – Уит-

ни, точный Фишера, критерий Вальда – Вольфовица. Для анализа сопряженности применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами – t-критерий, а для множественного сравнения использовались F-критерий и критерий Ньюмена – Кейлса. Корреляционный анализ количественных величин проводили вычислением коэффициента корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего имплантирован 261 стент, среднее количество стентов на одного человека 1,7. Выживаемость пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) составила 100%, осложнений не было. У всех больных уже к концу госпитализации отмечалось клиническое улучшение, проявлявшееся в уменьшении функционального класса стенокардии и увеличении толерантности к физической нагрузке.

Распределение по группам в зависимости от количества сегментов с нарушенной сократительной способностью, выявленных до операции, представлено на рис. 1.

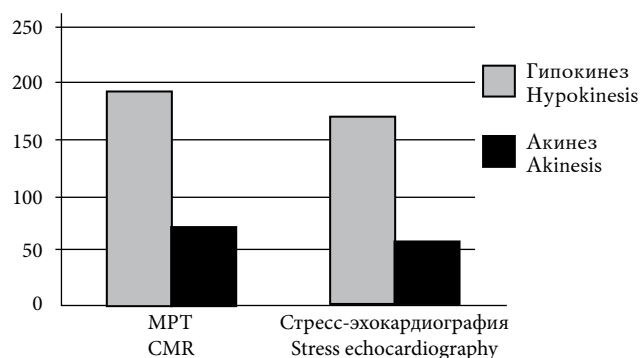


Рис. 1. Распределение по группам в зависимости от количества сегментов с нарушенной сократительной способностью, выявленных до операции

Fig. 1. Grouping according to the number of segments with impaired contractility, identified before the surgery

У больных из I группы выявлено достоверно большее количество сегментов с нарушенной сократительной способностью по сравнению с больными из II группы. Кроме того, у пациентов из I группы с помощью метода МРТ с отсроченным контрастированием удалось определить массовую долю (объем) ишемизированного жизнеспособного миокарда, чего не представлялось возможным сделать у пациентов из II группы. Так, средние показатели объема ишемизированного миокарда в I группе составили  $(33 \pm 2)\%$ .

По морфофункциональным параметрам левого желудочка, представленным в табл. 3, изучаемые группы достоверно не различались. Отдаленные результаты через 18 мес после эндоваскулярного вмешательства прослежены у всех пациентов (рис. 2).

Т а б л и ц а 3  
T a b l e 3

Морфофункциональные характеристика левого желудочка, $M \pm m$ Morphofunctional characteristics of the left ventricle, $M \pm m$			
Показатель Characteristic	I группа I group	II группа II group	$p$
КДО, мл EDV, ml	149,2 ± 3,7	150,8 ± 3,3	>0,05
КСО, мл ESV, ml	71,4 ± 0,9	68,8 ± 0,8	
КДР, мм EDS, mm	54,6 ± 1,1	55,7 ± 1,1	
КСР, мм ESS, mm	39,4 ± 0,9	37,3 ± 1,2	
УО, мл SO, ml	77,8 ± 1,9	77,2 ± 1,8	
ФВ, % Ejection fraction, %	45,1 ± 3,5	43,2 ± 3,4	

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 4: КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; УО – ударный объем.  
N o t e. Here and in tab. 4: EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; ESS – end-systolic size; EDS – end-diastolic size; SO – systolic output.

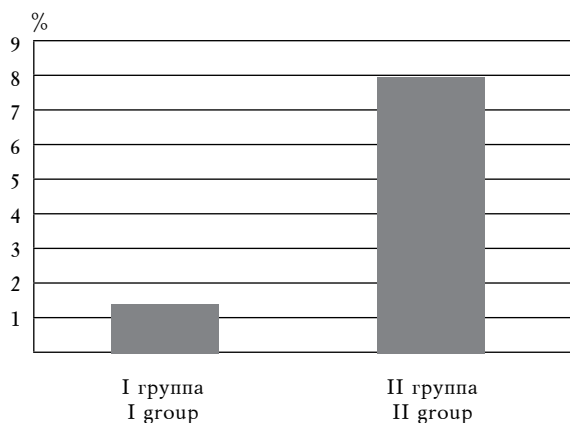


Рис. 2. Результаты через 18 мес после эндоваскулярного вмешательства у всех пациентов

Fig. 2. Results 18 months after endovascular intervention in all patients

Через 18 мес выживаемость в I группе составила 100%, тогда как во II группе – 97,3% ( $p > 0,05$ ). Частота нефатального ИМ составила в I и II группах 1,4 и 8,1% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Динамика восстановления сократительной способности у пациентов основной группы оценивалась с использованием тех же методов диагностики, которые применялись для изучения зоны гибернированного миокарда в предоперационном периоде (рис. 3).

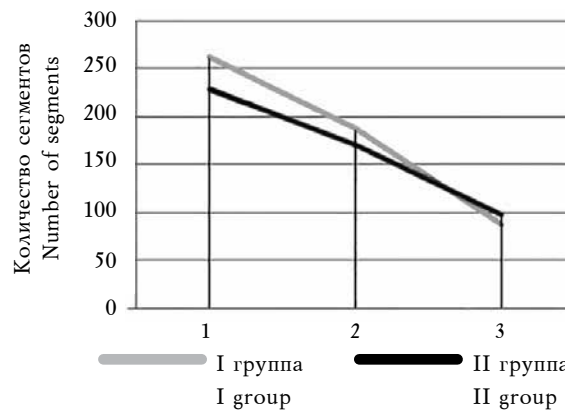


Рис. 3. Динамика восстановления сократительной способности у пациентов: 1 – до операции; 2 – после операции; 3 – через 18 мес

Fig. 3. Changes in the recovery of contractility: 1 – before surgery; 2 – after surgery; 3 – 18 months after surgery

Как видно из представленного рис. 3, у всех больных отмечается достоверное улучшение локальной сократительной способности миокарда после выполненной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов из I группы к 18-му мес наблюдения количество сегментов с нарушенной кинетикой сократилось в 3 раза, тогда как у пациентов из II группы – в 2,3 раза ( $p > 0,05$ ). При этом происходило сокращение как сегментов с гипокинезом, так и сегментов с признаками акинеза.

Среди пациентов из I группы отмечается достоверное уменьшение массовой доли ишемизированного жизнеспособного миокарда в перинфарктной зоне по сравнению с дооперационными данными ((33 ± 2) и (21 ± 3)% соответственно;  $p < 0,05$ ). Таким образом, объем ишемизированного миокарда уменьшился на 37%.

Во всех изучаемых группах отмечается достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка по сравнению с данными, полученными при выписке больного из стационара, которая составила (45,1 ± 3,5) и (50,4 ± 3,3)% соответственно в I группе и (47,2 ± 2,7) и (50,2 ± 3,1)% – во II группе ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Анализ морфофункциональных параметров левого желудочка показал, что к 18-му мес во всех трех группах наблюдаются достоверное уменьшение показателей КДО и КДР левого же-

лудочка, а также увеличение УО, что говорит о положительном ремоделировании миокарда левого желудочка после выполненного ЧКВ.

Т а б л и ц а 4  
T a b l e 4

Морфофункциональные характеристика левого желудочка, $M \pm m$ Morphofunctional characteristics of the left ventricle, $M \pm m$				
Показатель Characteristic	I группа I group		II группа II group	
	после ЧКВ After PCI	через 18 мес 18 months later	после ЧКВ After PCI	через 18 мес 18 months later
КДО, мл EDV, ml	149,2 ± 3,7	140,9 ± 4,2*	146,4 ± 3,2	141,3 ± 3,1*
КСО, мл ESV, ml	71,4 ± 0,9	69,2 ± 1,1	68,2 ± 0,7	66,1 ± 1,4
КДР, мм EDS, mm	54,6 ± 1,1	48,3 ± 1,6*	55,2 ± 1,1	48,2 ± 1,4*
КСР, мм ESS, mm	39,4 ± 0,9	38,6 ± 1,9	38,0 ± 1,1	37,3 ± 1,3
УО, мл SO, ml	77,8 ± 1,9	79,7 ± 2,3*	75,6 ± 1,4	78,8 ± 2,1*
ФВ, % EF, %	45,1 ± 3,5	50,4 ± 3,3*	47,2 ± 2,7	50,2 ± 3,1*

П р и м е ч а н и е. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФВ – фракция выброса. \* $p < 0,05$ .

N o t e. PCI – percutaneous coronary intervention; EF – ejection fraction. \* $p < 0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Величина объема ишемизированной сердечной мышцы является объективным прогностическим критерием, особенно когда речь идет о предстоящей операции реваскуляризации миокарда и о вероятности улучшения состояния пациента после хирургического вмешательства [7].

Более благоприятным в отношении восстановления как регионарной, так и общей сократительной функции левого желудочка является степень субэндокардиальной ишемии с зоной кардиосклероза менее чем на 25% толщины миокарда. По данным некоторых авторов, восстановление сократительной функции при таком повреждении следует ожидать в 80–83% [12].

Диагностика жизнеспособности миокарда должна осуществляться с использованием современных визуализирующих методов с высоким пространственным разрешением, тем не менее, несмотря на очевидную актуальность, указанные методики в реальной клинической практике применяются не часто, а реваскуляризация миокарда выполняется по данным коронарографии, исключая факт наличия нежизнеспособного миокарда.

В литературе отсутствуют публикации, в которых бы сравнивалась эффективность различных методов определения жизнеспособности миокарда у одной когорты больных.

Следует отметить, что несмотря на относительную безопасность, а также высокую информативность в оценке анатомо-функциональных параметров сердца и структурных изменений миокарда, метод МРТ сердца не нашел широкого применения в практике и до настоящего времени является лишь дополнительным методом для определения стратегии и тактики реваскуляризации при сложных спорных ситуациях. Однако в отличие от стресс-эхокардиографии с добутамином, метод МРТ сердца позволяет определить глубину и распространенность кардиосклероза, что является одним из ключевых факторов при оценке прогноза лечения таких пациентов.

В представленном исследовании анализировались результаты лечения больных, перенесших инфаркт миокарда, которым своевременно не выполнялась реваскуляризация симптом-связанной артерии, что способствовало формированию гибернирующего миокарда. У всех пациентов миокард в перинфарктной зоне был жизнеспособным. При этом жизнеспособность определялась с помощью эффективных методов визуализации – стресс-эхокардиографии с добутамином и МРТ. Для более детального анализа эффективности изучаемых методов путем рандомизации была сформирована отдельная группа пациентов, у которых жизнеспособность определялась двумя указанными методами.

На дооперационном этапе после проведения коронарографии было выявлено, что метод МРТ сердца с отсроченным контрастированием позволяет определить массовую долю (объем) ишемизированного жизнеспособного миокарда, чего невозможно сделать при проведении стресс-эхокардиографии с добутамином.

После проведенного эндоваскулярного лечения у всех больных отмечается достоверное улучшение локальной сократительной способности миокарда в отдаленном периоде наблюдения ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов из I группы количество сегментов с нарушенной кинетикой сократилось в 3 раза к 18-му мес наблюдения, у пациентов из II группы – в 2,3 раза. При сравнении данных показателей между двумя группами достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Кроме того, происходило сокращение количества как гипокинетичных сегментов, так и сегментов с признаками акинеза. Во всех изучаемых группах отмечается достоверное увеличение ФВ ЛЖ по

сравнению с данными, полученными при выписке больного из стационара, которая составила ( $45,1 \pm 3,5$ ) и ( $50,4 \pm 3,3$ )% соответственно в I группе, ( $47,2 \pm 2,7$ ) и ( $50,2 \pm 3,1$ )% – во II группе ( $p < 0,05$ ).

В мета-анализе, представленном J. Ромеги и соавт. [13], указывается на высокую специфичность и положительную прогностическую ценность метода МРТ в восстановлении функции левого желудочка после реваскуляризации. Так, если до операции средние показатели объема ишемизированного миокарда у пациентов в I группе составляли ( $33 \pm 2$ )%, то через 18 мес после эндоваскулярного вмешательства – ( $21 \pm 3$ )% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, анализ морфофункциональных параметров левого желудочка показал, что к 18-му мес во всех группах наблюдались достоверное уменьшение показателей КДО и КДР левого желудочка, а также увеличение УО, что говорит о положительном ремоделировании миокарда левого желудочка после выполненного ЧКВ.

Таким образом, у больных с дисфункциональным миокардом ишемического генеза метод МРТ сердца с отсроченным контрастированием является более эффективным и чувствительным для диагностики жизнеспособности миокарда и оценке прогноза пациентов после выполненного эндоваскулярного вмешательства по сравнению со стресс-эхокардиографией с добутамином, так как позволяет достоверно лучше оценить глубину и распространенность постинфарктных изменений, а также степень ремоделирования миокарда левого желудочка.

#### 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

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kwon D.H., Nachamocitch R., Popovic Z.B. et al. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation*. 2012; (126): 3–8.
2. Ворожцова И.Н., Буховец И.А., Безляк В.В. и др. Сопоставление результатов стресс-эхокардиографии и скintiграфии миокарда с  $^{99m}$ -технетрилом и пробе с сублингвальной приемом нитроглицерина в оценке жизнеспособности миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2001; (3): 15–20. [Vorozhtsova I.N., Bukhovets I.L., Bezlyak V.V. i dr. Comparison of the results of stress echocardiography and myocardial scintigraphy with  $^{99m}$ -technetrit and a sample with sublingual nitroglycerin intake in assessing the viability of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya*. 2001; (3): 15–20 (in Russ.)].
3. Nagel E., Schuster A. Shortening without contraction: new insights into hibernating myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol. Img*. 2010; (3): 731–733.
4. Алехин М.Н., Божьев А.М., Морозова Ю.А. и др. Стресс-эхокардиография с добутамином в диагностике жизнеспособности у больных с реваскуляризацией миокарда. *Кардиология*. 2000; (12): 44–49. [Alekhin M.N., Bozhev A.M., Morozova Yu.A. et. al. Stress echocardiography with dobutamine in the diagnosis of viability in patients with myocardial revascularization. *Kardiologiya*. 2000; (12): 44–49 (in Russ.)].
5. Ling L.H., Marvick T.H., Flores D.R. et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; (6): 363–372.
6. Hickman M., Chelliah R., Burden L., Senior R. Resting myocardial blood flow, coronary flow reserve, and contractile reserve in hibernating myocardium: implications for using resting myocardial contrast echocardiography vs. dobutamine echocardiography for the detection of hibernating myocardium. *Eur. J. Echocardiogr*. 2010; 11 (9): 756–762.
7. Труфанов Г.Е., Рудь С.Д., Железняк С.Е. МРТ в диагностике ишемической болезни сердца: учеб. пособие. СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2012: 63. [Trufanov G.E., Rud' S.D., Zheleznyak S.E. MRI in the diagnosis of coronary heart disease: training aid. St.Petersburg: Izd-vo «ELBI-SPb» Publ., 2012: 63 (in Russ.)].
8. Коков А.Н., Масенко В.А., Семенов С.Е., Барбараш О.А. МРТ сердца в оценке постинфарктных изменений и ее роль в определении тактики реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014; (3): 97–102. [Kokov A.N., Masenko V.L., Semenov S.E., Barbarash O.L. MRI of the heart in the evaluation of postinfarction changes and its role in determining the tactics of myocardial revascularization. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2014; (3): 97–102 (in Russ.)].
9. Pennell D.J. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2010; (121): 692–705.
10. West A.M., Kramer C.M. Cardiovascular magnetic resonance imaging of myocardial infarction, viability and

- cardiomyopathies. *Curr. Probl. Cardiol.* 2010; (35): 176–220.
11. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart. J.* 2014; (35): 2541–2619.
  12. Wellnhofer E., Olariu A., Klein C. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation.* 2004; 109 (18): 2172–2174.
  13. Romero J., Xue X., Gonzales W. et al. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (5): 494–508.

Поступила в редакцию 19.03.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Рустамова Ясмин Кямрановна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра внутренних болезней № 2, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика.

**Азизов Васадат Али-оглы**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика.

(✉) Рустамова Ясмин Кямрановна, e-mail: yasmin.rst@gmail.com.

УДК 616.12-073.86-037-036.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-131-140>

For citation: Rustamova Ya.K., Azizov V.A. Evaluation of the effectiveness and prognostic significance of the use of CMR in determining the viability of the myocardium. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 131–140.

## Evaluation of the effectiveness and prognostic significance of the use of CMR in determining the viability of the myocardium

**Rustamova Ya.K., Azizov V.A.**

*Azerbaijan Medical University*  
23, S. Vurgun Str., AZ1000, Baku, Azerbaijan

### ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the effectiveness of the cardiac magnetic resonance (CMR) method with delayed contrast for the diagnosis of viable dysfunctional myocardium.

**Materials and methods.** A total of 148 patients participated in the analysis of the study. Inclusion criteria: myocardial infarction in past medical history; myocardial ischemia according to stress tests; occlusion or subtotal stenosis of one or more coronary arteries according to digital angiography (SYNTAX score < 32); viable myocardium in the zone of the occluded/stenotic artery; heart failure of I–III functional class (NYHA); left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 50%. Patients were randomized into 2 equivalent groups: in group I, myocardial viability was determined by CMR with delayed contrast, in group II, by stress-echocardiography with dobutamine. All patients underwent stenting of the coronary arteries in the zone of the viable myocardium with drug-eluting stents. Long-term results of treatment were followed 18 months after endovascular intervention in all patients.

**Results.** CMR method with delayed contrasting allows to reliably estimate the existing violations of local contractility in the area of the hibernated myocardium. In patients from group I, it was possible to determine the mass fraction (volume) of the ischemic viable myocardium, which was not possible for patients from group II. Thus, the average indices of the volume of ischemic myocardium were  $(32.8 \pm 2.4)\%$ . All patients had a significant improvement in the local contractility of the myocardium after performed endovascular myocardial revascularization. After 18 months, a significant decrease in the mass fraction of ischemic viable myocardium in the peri-infarction zone was noted among patients from group I, compared with preoperative data

(( $32.8 \pm 2.4$ ) and ( $20.7 \pm 3.1$ )%, respectively,  $p < 0.05$ ). Thus, in group I the volume of ischemic myocardium decreased by 37%. In all studied groups, there was a significant increase in LVEF, compared with data obtained when the patient was discharged from the hospital. Survival in group I was 100%, whereas in group II it was 97.3% ( $p > 0.05$ ). The incidence of non-fatal MI was 1.4 and 8.1% in groups I and II, respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** CMR with delayed contrast is more effective and sensitive for diagnosis of myocardial viability and patient prognosis after endovascular intervention, compared with stress echocardiography with dobutamine.

**Key words:** myocardial viability, dysfunctional myocardium, CMR, stress echocardiography with dobutamine.

#### CONFLICT OF INTEREST

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

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Azerbaijan Medical University.

#### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 19.03.2018

Accepted 09.11.2018

Rustamova Yasmin K., PhD, Assistant, Department Anternal Diseases № 2, Azerbaijan Medical University, Baky, Azerbaijan.  
Azizov Vasadag A., DM, Professor, Head of the Department Anternal Diseases № 2, Azerbaijan Medical University, Baky, Azerbaijan.

(✉) Rustamova Yasmin K., e-mail: yasmin.rst@gmail.com.

УДК 616.12-008.46-036.1:616.379-008.64:616.71-007.234]-078.33:577.151

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-141-151>

Для цитирования: Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Попова А.А., Яковлева И.В., Молоков А.В., Гракова Е.В., Копьева К.В., Сваровская А.В., Гармаева О.В., Торим Ю.Ю., Степачев Е.И., Калюжин В.В. Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 141–151.

## Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом

Тепляков А.Т.<sup>1</sup>, Березикова Е.Н.<sup>2</sup>, Шилов С.Н.<sup>2</sup>, Попова А.А.<sup>2</sup>, Яковлева И.В.<sup>2</sup>, Молоков А.В.<sup>2</sup>, Гракова Е.В.<sup>1</sup>, Копьева К.В.<sup>1</sup>, Сваровская А.В.<sup>1</sup>, Гармаева О.В.<sup>3</sup>, Торим Ю.Ю.<sup>1</sup>, Степачев Е.И.<sup>2</sup>, Калюжин В.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup> Республиканская городская клиническая больница им. Н.А. Семашко  
Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучение связи повышения концентрации остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, остеопорозом или остеопенией, с развитием сердечно-сосудистых событий (в первую очередь декомпенсации ХСН, в том числе потребовавшей госпитализации, смерть от сердечно-сосудистого заболевания, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения) для определения возможности применения данного биомаркера в качестве предиктора неблагоприятного течения кардиоваскулярной патологии у этих больных.

**Материалы и методы.** В 12-месячное когортное обсервационное исследование включили 75 пациенток (средний возраст  $57,4 \pm 5,4$  года) с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией. Кардиоваскулярные события анализировались в трех группах пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови. В группу 1 ( $n = 25$ ) вошли пациентки с сывороточной концентрацией OPG менее 5,0 пмоль/л; в группу 2 ( $n = 25$ ) – с уровнем OPG 5,0–7,2 пмоль/л; в группу 3 ( $n = 25$ ) – с содержанием OPG более 7,2 пмоль/л. Содержание сывороточного OPG, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) определяли иммуноферментным методом. Оценка минеральной плотности костной ткани (МПК) проводилась денситометрическим методом с использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**Результаты.** Частота неблагоприятных событий постепенно нарастала от 1-го до 3-го тертиля OPG. При концентрации сывороточного OPG более 5,0 пмоль/л и значении Т-критерия МПК менее  $-2,5$  стандартных

✉ Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com.

отклонений идентифицировалась наибольшая частота (60,9%) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Наблюдалась статистически значимая корреляция уровня OPG со значениями сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,019$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,01$ ), а также гликированного гемоглобина ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,009$ ) и тяжестью ХСН ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,013$ ).

**Заключение.** Остеопротегерин является независимым фактором риска прогрессирования коморбидной сердечно-сосудистой патологии: ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией. Представляется клинически оправданным использование OPG для стратификации риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** остеопротегерин, факторы риска, сердечная недостаточность, сахарный диабет, остеопороз, прогноз.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время по-прежнему остается одним из наиболее распространенных инвалидирующих и прогностически исключительно неблагоприятных мультифакторных заболеваний, идентифицируемых в XXI в. как хроническая неинфекционная эпидемия [1, 2]. По данным исследования ЭПОХА – ХСН, распространенность ХСН в европейском регионе РФ составляет 7% (7,9 млн человек), в то время как в развитых странах Старого и Нового Света она не превышает 4% [3]. Ближайшее будущее сулит лишь усугубление проблемы в связи с увеличением продолжительности жизни населения, а также улучшением качества диагностики и широким использованием новых эффективных высокотехнологичных методов лечения и профилактики, прежде всего острых сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем, несмотря на выдающиеся успехи в кардиологии, достигнутые за последние десятилетия, смертность от ХСН остается исключительно высокой – 45–60% в течение 5 лет после установки первичного диагноза [3]. В связи с этим разработка инновационных методов ранней персонализированной диагностики, направленных на улучшение профилактики и лечения ХСН, представляет собой актуальную социально значимую медицинскую проблему.

В настоящее время в клинической практике «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСН является определение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника (NT-proBNP). Вместе с тем уровни в крови BNP и NT-proBNP подвержены большой биологической вариабельности, зависящей от разнообразных демографических и патофизиологических причин. В связи с этим представляется актуальной разработка

новых технологий для ранней диагностики ХСН с внедрением в клиническую практику биомаркеров, лишенных недостатков известных диагностикумов [4].

Ранее в многочисленных исследованиях сообщалось о важной роли провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), в патогенезе ХСН [5]. Недавно установлены новые лиганды из суперсемейства ФНО- $\alpha$ , вовлеченные в развитие ХСН [6–8]. Особое значение в механизмах ХСН придают циклооксигеназа-2 и активации остеопротегерина (OPG) во взаимодействии с лигандом рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и его родственным рецептором RANK [7]. Этот сигнальный путь, именуемый осью OPG/RANK/RANKL, активируется при сердечно-сосудистой патологии, индуцируя транскрипцию генов, вовлеченных в клеточное ремоделирование, апоптоз, пролиферацию, воспаление и гипертрофические реакции [9–18].

В нескольких когортных исследованиях показано, что OPG представляет независимую прогностическую информацию о причинах сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [6, 8, 9, 12–15].

В одном из наиболее солидных рандомизированных клинически контролируемых исследований Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) продемонстрировано, что высокий уровень OPG в сыворотке крови может быть независимым маркером неблагоприятного прогноза и предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН [8]. Однако предикторная роль сывороточных уровней OPG для группы больных с коморбидной патологией: ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и остеопорозом, не определена. Кроме того, лишь в единичных хорошо органи-

зованных исследованиях изучены потенциальные взаимосвязи между уровнем OPG и риском развития ХСН [8, 12, 14–16, 18], результаты которых разноречивы, что и явилось предпосылкой для настоящего исследования.

Целью исследования являлось изучение связи повышения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови пациентов с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа и остеопорозом или остеопенией, с развитием сердечно-сосудистых событий (в первую очередь, декомпенсация ХСН, в том числе потребовавшая госпитализации, смерть от сердечно-сосудистого заболевания, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения) для определения возможности применения данного биомаркера в качестве предиктора неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии у этих больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 12-месячное когортное наблюдательное исследование вошли 75 пациенток (средний возраст  $57,4 \pm 5,4$  лет) с ХСН преимущественно II–III функционального класса (ФК), ассоциированной с СД 2-го типа и остеопорозом или остеопенией. В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимыми поражениями

клапанов сердца, миокардитами, тяжелыми поражениями печени, почек, системными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями. В группу контроля вошли 29 женщин, находящихся в постменопаузе, в возрасте 50–65 лет, без клинических и инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы и остеопоротического процесса.

Кардиоваскулярные события анализировались в трех группах пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови (таблица). В группу 1 ( $n = 25$ ) вошли пациентки с сывороточной концентрацией OPG менее 5,0 пмоль/л; в группу 2 ( $n = 25$ ) – 5,0–7,2 пмоль/л; в группу 3 ( $n = 25$ ) – с содержанием OPG более 7,2 пмоль/л. Аналогичная методика анализа кумулятивной частоты развития кардиоваскулярных событий при прогрессировании ХСН использовалась в весьма солидном мультинациональном исследовании CORONA [8].

Все пациентки, включенные в исследование, в том числе с сохранной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартизованным алгоритмом лечения ХСН, представленным в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [19].

Т а б л и ц а  
T a b l e

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови			
Clinic and demographic characteristics of groups of patients formed in view of tertile ranges of serum level of OPG			
Показатель Characteristic	Группа 1, $n = 25$ Group 1, $n = 25$	Группа 2, $n = 25$ Group 2, $n = 25$	Группа 3, $n = 25$ Group 3, $n = 25$
Возраст, годы, $M \pm m$ Age, years old, $M \pm m$	$59,1 \pm 4,7$	$56,4 \pm 6,3$	$56,9 \pm 5,9$
ИМТ, $кг/м^2$ , $M \pm m$ BMI, $kg/m^2$ , $M \pm m$	$31,1 \pm 2,7$	$32,4 \pm 2,3$	$30,7 \pm 2,3$
ФК ХСН, $n$ (%): CHF FC, $n$ (%):			
II	15 (60)	10 (40)	6 (24)
III	8 (32)	12 (48)	15 (60)
IV	2 (8)	3 (12)	4 (16)
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	$54,3 \pm 6,9$	$53,1 \pm 6,2$	$49,9 \pm 6,5$
АГ, $n$ (%) АН, $n$ (%)	23 (92)	22 (88)	22 (88)
АД систолическое, мм рт. ст., $M \pm m$ SBP, mm Hg, $M \pm m$	$127,8 \pm 9,3$	$129,5 \pm 6,8$	$125,8 \pm 7,1$
АД диастолическое, мм рт. ст., $M \pm m$ DBP, mm Hg, $M \pm m$	$84,0 \pm 5,9$	$84,4 \pm 5,7$	$83,1 \pm 4,6$
ЧСС, уд/мин HR, beats per min	$75,6 \pm 8,5$	$72,1 \pm 7,9$	$77,8 \pm 7,5$

О к о н ч а н и е т а б л.  
E n d o f t a b l e

Показатель Characteristic	Группа 1, <i>n</i> = 25 Group 1, <i>n</i> = 25	Группа 2, <i>n</i> = 25 Group 2, <i>n</i> = 25	Группа 3, <i>n</i> = 25 Group 3, <i>n</i> = 25
Стенокардия II–III ФК, <i>n</i> (%) Angina pectoris II–III FC, <i>n</i> (%)	10 (40)	14 (56)	17 (68)
Перенесенный ИМ, <i>n</i> (%) Earlier MI, <i>n</i> (%)	4 (16)	6 (24)	10 (40)
АКШ или ЧКА, <i>n</i> (%) ACB or PCI, <i>n</i> (%)	3 (12)	3 (12)	6 (24)
Медикаментозная терапия, <i>n</i> (%): Drug therapy, <i>n</i> (%):			
иАПФ ACE inhibitors	23 (92)	21 (84)	22 (88)
сартаны sartans	2 (8)	4 (16)	3 (12)
β-адреноблокаторы β-adrenoceptor blocking agent	22 (88)	21 (84)	23 (92)
диуретики diuretics	16 (64)	22 (88)	20 (80)
АМКР mineralocorticoid receptor antagonist	7 (28)	8 (32)	10 (40)
нитраты nitrates	10 (40)	14 (56)	17 (68)
антикоагулянты anticoagulants	6 (24)	8 (32)	11 (44)
антиагреганты antiaggregant	14 (56)	16 (64)	17 (68)
бисфосфонаты bisphosphonates	12 (48)	10 (40)	6 (24)

П р и м е ч а н и е. OPG – сывороточная концентрация остеопротегерина; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМ – инфаркт миокарда; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКА – чрескожная коронарная ангиопластика; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

N o t e. OPG – osteoprotegerin serum concentration; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; AH – arterial hypertension; SBP – systolic arterial blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; MI – myocardial infarction; ACB – aortocoronary bypass; PCI – percutaneous coronary intervention; ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors.

С целью оценки компенсации углеводного обмена пациенткам с СД 2-го типа определялся гликированный гемоглобин. Липидный спектр крови (общий холестерол, триацилглицеролы (ТГ), холестерол липопротеинов высокой плотности, холестерол липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)) анализировался по стандартным методикам. Содержание сывороточного OPG, ФНО-α и ИЛ-1β исследовалось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Для характеристики состояния минеральной плотности костной ткани использовался Т-критерий: остеопороз диагностировали при значении Т-критерия ниже средней величины на

2,5 стандартных отклонения (*SD*) и более, снижение МПК по Т-критерию в пределах  $-1,0$ – $(-2,5)$  *SD* рассматривалось как остеопения. Для объективизации оценки ФК ХСН использовали тест с 6-минутной ходьбой и шкалу оценки клинического состояния [19, 20].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10,0 (StatSoft., Inc., США). Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего), качественные признаки – в виде *n*, % (число больных с данным признаком, доля от их количества в группе, %). Статистическую значимость различий между независимыми количественными переменными оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney). Сравнение групп по качественному бинарному признаку выполняли

с помощью точного критерия Фишера (Fisher). Силу связи между изучаемыми количественными показателями и ее направленность выражали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman,  $r$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе содержание сывороточного OPG составило ( $4,1 \pm 0,6$ ) пмоль/л, тогда как средний уровень OPG в когорте больных – ( $6,5 \pm 1,2$ ) пмоль/л ( $p = 0,042$ ).

Проведенный нами анализ кумулятивной частоты развития кардиоваскулярных событий у пациенток с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, показал, что частота неблагоприятных событий постепенно нарастала от 1-го тертиля с уровнем OPG в сыворотке крови менее 5,0 пмоль/л до 3-го тертиля с содержанием OPG в сыворотке крови в концентрации более 7,2 пмоль/л ( $p = 0,044$ ) (рис. 1).

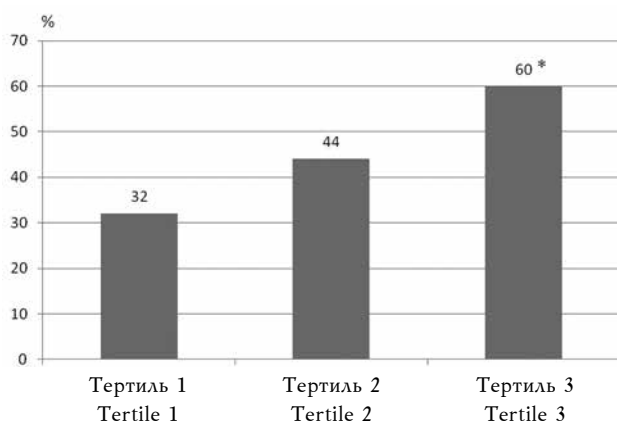


Рис. 1. Кумулятивная частота (%) кардиоваскулярных событий в группах пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови: \*  $p = 0,044$  по сравнению с тертилем 1

Fig. 1. Cumulative incidence of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis (%): \*  $p = 0.044$  compared with tertile 1

Остеопороз также был ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых событий. Кумулятивная частота кардиоваскулярных событий, зарегистрированных в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня в крови OPG ( $<5,0$  пмоль/л и  $\geq 5,0$  пмоль/л), а также МПК ( $<-2,5 SD$  и  $\geq -2,5 SD$ ), представлена на рис. 2. Распределение пациенток по подгруппам было следующим: 1) уровень OPG более 5,0 пмоль/л и МПК менее  $-2,5 SD$  установлен у 23; 2) уровень

OPG менее 5,0 пмоль/л и МПК более  $-2,5 SD$  – у 12; 3) уровень OPG менее 5,0 пмоль/л и МПК менее  $-2,5 SD$  – у 13; 4) уровень OPG более 5,0 пмоль/л и МПК более  $-2,5 SD$  – у 27.

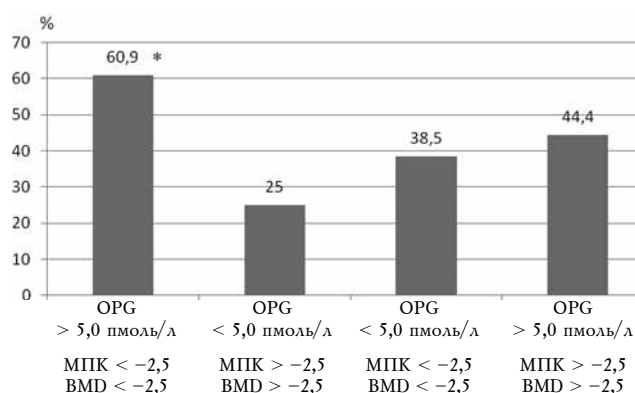


Рис. 2. Кумулятивная частота кардиоваскулярных событий (%) в группах пациентов, сформированных в зависимости от уровня в крови остеопротегерина и минеральной плотности кости: \*  $p = 0,047$  по сравнению с подгруппой с уровнем OPG менее 5,0 пмоль/л и МПК более  $-2,5 SD$

Fig. 2. Cumulative incidence of cardiovascular events (%), depending on the level in the blood of osteoprotegerin and bone mineral density: \*  $p = 0.047$  compared with the OPG level of less than 5.0 pmol/l and the BMD of more than  $-2.5 SD$

У пациенток с коморбидной патологией, значение OPG которых превышало 5,0 пмоль/л, а МПК (по Т-критерию) было менее  $-2,5 SD$ , установлена наибольшая частота (60,9%) неблагоприятных кардиоваскулярных событий, что, по-видимому, связано с дисбалансом системы OPG/RANKL, проявившимся повышенной экспрессией OPG. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие исследователи [6, 9, 11, 16].

Выявлена статистически значимая взаимосвязь различной направленности между концентрацией в сыворотке крови OPG, с одной стороны, и уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,019$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,01$ ), значением гликированного гемоглобина ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,009$ ), а также тяжестью ХСН ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,013$ ) и МПК ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,013$ ) – с другой. Примечательно, что между тяжестью (ФК) ХСН и значением фракции выброса левого желудочка обнаружена лишь слабая корреляция ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,021$ ).

Концентрация атерогенного ХС ЛПНП у больных 1- и 3-й групп была несколько выше по сравнению с таковой в группе контроля ( $p = 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь значений сывороточной концентрации OPG у обследованных больных с уровнем ХС ЛПНП

( $r = 0,33$ ;  $p = 0,001$ ) и ТГ ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,01$ ). Анализ взаимосвязи ремоделирования костной ткани (Т-индекс МПК) с показателями липидного спектра крови выявил достаточно тесную отрицательную корреляцию с общим холестерином ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,024$ ) и ТГ ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,01$ ), что позволяет рассматривать атерогенную дислипидемию как важный ассоциированный фактор риска нарушений метаболизма костной ткани, с одной стороны, и предопределяет высокий риск развития остеопении и остеопороза у пациентов с коморбидной кардиоваскулярной патологией – с другой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В 1997 г. W.S. Simonet с группой калифорнийских исследователей открыли так называемый костнорегуляторный цитокин – OPG [21], который в последующем был обнаружен в сосудистой стенке, миокарде, легких, почках, плаценте. Поиск связующего звена между нарушениями остеокластогенеза и повышенной резорбции костной ткани привел к открытию молекулярно-биологического механизма функционирования ключевой системы OPG/RANK/RANKL. В настоящее время предполагается, что OPG при сердечно-сосудистой патологии экспрессируется главным образом в сердце, артериях и венах [6, 7, 9, 22, 23].

Недавно OPG идентифицирован как независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группах повышенного риска [6, 8, 9, 11, 16, 17], повышенные концентрации в крови OPG также наблюдались как в экспериментальных моделях, так и в клинических наблюдениях при сердечной недостаточности [22]. При остром инфаркте миокарда, осложненном сердечной недостаточностью, исходно повышенные концентрации OPG являлись независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности [24]. У пациентов с острым коронарным синдромом исходный уровень OPG ассоциировался с долгосрочной смертностью и развитием ХСН [25]. Циркуляторный OPG также предсказывал госпитализацию по причине декомпенсации ХСН [8, 16]. Заслуживает внимания факт того, что у пациентов с тяжелыми манифестными проявлениями ХСН высокие уровни OPG в сочетании с повышенными уровнями NT-проBNP ассоциировались с наиболее высокой смертностью от всех причин [8].

Особый интерес представляют данные о высоком содержании OPG у женщин с СД 2-го типа, повышенный уровень которого коррелирует с

тяжестью коронарного и периферического атеросклероза [11, 14], тяжестью ХСН [13, 17, 22], частотой развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда [24]. В целом результаты исследований, выполненных в последнее время, позволяют предполагать вовлечение гиперостеопротегеринемии в механизмы развития ХСН. Вместе с тем клиническое значение и прогностическая роль гиперостеопротегеринемии при ХСН остаются недостаточно исследованными как в общей популяции, так и в группах пациентов с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений.

Кроме того, лишь в единичных исследованиях изучались потенциальные взаимосвязи между уровнем экспрессии OPG и факторами риска развития ХСН у лиц пожилого возраста [8, 14, 16], итоги которых неоднозначны.

В проведенном нами длительном (12 мес) обсервационном исследовании установлено несколько важнейших фактов. Прежде всего, у женщин с коморбидной патологией, представленной ХСН, СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией, выявлен высокий сывороточный уровень OPG, ассоциированный с очевидной высокой кумулятивной частотой неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Кроме того, вскрыта статистически значимая взаимосвязь гиперостеопротегеринемии с профицитом провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, механизм которой объясняют дисрегуляторными сдвигами системы OPG/RANK/RANKL. При этом ХСН и СД 2-го типа рассматриваются как коморбидное состояние [2], одним из ведущих патогенетических факторов которого, наряду с активацией нейрогормональных систем, является системный воспалительный ответ [6]. Уровень провоспалительных цитокинов был пропорционален степени выраженности атерогенной дислипидемии и нарушениям углеводного обмена, прямо пропорционален тяжести ХСН, а нарушения МПК являлись одним из доказанных патогенетически значимых факторов развития коморбидной патологии у женщин [18].

Таким образом, поскольку существует низкая корреляционная взаимосвязь между симптомами и тяжестью дисфункции сердца при ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, исследование недостаточно изученного нового биомаркера OPG в комбинации с провоспалительными цитокинами и тестированием МПК представляется целесообразным и информативным для оценки отдаленного прогноза. При этом анализ особенностей течения и патогенетических взаимосвязей ХСН, СД 2-го типа и остеопороза (osteopении) у жен-

щин в постменопаузе представляется актуальным для определения тактики ведения этих больных, составляющих значимое количество пациентов среди амбулаторных больных и госпитализированных в стационары [26, 27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией, гиперостеопротегеринемия выявляется чаще, чем у женщин без клинических и инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы и остеопоротического процесса. У пациенток с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, у которых гиперостеопротегеринемия сочеталась с остеопорозом, идентифицировалась наибольшая частота (60,9%) неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

У больных ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, установлена достаточно тесная корреляция между степенью выраженности атерогенной дислипидемии и повышенным уровнем OPG в сыворотке крови, что позволяет рассматривать дислипидемию как важный патогенетический фактор гиперостеопротегеринемии, связанный с повышенным риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Березикова Е.Н., Шилов С.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Попова А.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гракова Е.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Яковлева И.В., Молоков А.В., Копьева К.В., Сваровская А.В., Гармаева О.В., Торим Ю.Ю., Степачев Е.И. – сбор, анализ и интерпретация данных. Калужин В.В. – проверка критически важного содержания.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «ННИИ-ТО им. Я.А. Цивьяна» Минздрава России (протокол № 002/16 от 12.01.2016).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estel C., Conti C.R. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Innovations and Applications*. 2016; 1 (4): 369–377. DOI: 10.15212/CVIA.2016.0029.
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дошцин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (6): 5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Y.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Y.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinsky A.M., Shalnova S.A. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (6): 5–56 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Мареев В.Ю., Мартыненко А.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В., Шляхто Е.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 366. [Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Vasyuk Y.A., Mareev V.Y., Martynenko A.V., Sitnikova M.Y., Fomin I.V., Shlyahoto E.V. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media Publ, 2010: 366 (in Russ.)].
4. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (6): 364–372. [Drapkina O.M., Dubolazova Y.V. Biomarkers for diagnosis of diastolic heart failure. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' – Journal Heart Failure*. 2011; 12 (6): 364–372 (in Russ.)].
5. Heland T., Aukrust P., Damas J.K., Gullestad L., Yndestad A. The tumor necrosis factor supplementary in heart failure. *Future Cardiol*. 2006; 2: 101–111. DOI: 10.2217/14796678.2.1.101.
6. Nybo M., Rasmussen L.M. The capability of plasma osteoprotogerin as a predictor of cardiovascular disease: a systematic literature review. *Eur. J. Endocrinol*. 2008; 159 (5): 603–608. DOI: 10.1530/EJE-08-0554.
7. Papadopoulou A.E., Klonaris C.N., Theocharis S.E. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *His-*

- tol. *Histopathol.* 2008; 23: 497–506. DOI:10.14670/HH-23.497.
8. Ueland T., Dahl C.P., Kjekshus J., Hulthe J., Böhm M., Mach F., Goudev A., Lindberg M., Wikstrand J., Aukrust P., Gullestad L. Osteoprotogerin Predicts Progression of Chronic Heart Failure: Results from CORONA. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4 (2): 145–152. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.957332.
  9. Kiechl S., Werner P., Knoflach M., Furtner M., Willeit J., Schett G. The osteoprotogerin/RANKL/RANK system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4 (6): 801–811. DOI: 10.1586/14779072.4.6.801.
  10. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H., Dunselman P., Fonseca C., Goudev A., Grande P., Gullestad L., Hjalmarsen A., Hradec J., Jánosi A., Kamensky G., Komajda M., Korewicki J., Kuusi T., Mach F., Mareev V., McMurray J.J., Ranjith N., Schaufelberger M., Vanhaecke J., van Veldhuisen D.J., Waagstein F., Wedel H., Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2248–2261. DOI: 10.1056/NEJMoA0706201.
  11. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Ремизов О.В., Дедов И.И. Система остеопротегерина (OPG) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Сахарный диабет.* 2009; 1: 25–28. [Yaroslavtseva M.V., Ulyanova I.N., Galstyan R.G., Ilin A.V., Nikankina L.V., Remizov O.V., Dedov I.I. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF- $\kappa$ B receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, medial calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Sabarnyj diabet – Diabetes Mellitus.* 2009; 1: 25–28 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5416.
  12. Lieb W., Gona P., Larson M.G., Massaro J.M., Lipinska I., Keane J.F. Jr., Rong J., Corey D., Hoffmann U., Fox C.S., Vasan R.S., Benjamin E.J., O'Donnell C.J., Kathiresan S. Biomarkers of the osteoprotogerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vascular Biol.* 2010; 30 (9): 1849–1854. DOI:10.1161/ATVBAHA.109.199661.
  13. Roysland R., Masson S., Omland T., Milani V., Bjerre M., Flyvbjerg A., Di Tano G., Misuraca G., Maggioni A.P., Tognoni G., Tavazzi L., Latini R. Prognostic value of osteoprotogerin in chronic heart failure: the GISSI-HF trial. *Am. Heart J.* 2010; 160 (2): 286–293. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.04.003.
  14. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A. Osteoprotogerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (19): 2049–2061. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.013.
  15. Aramburu-Bodas O., Garcia-Casado B., Salamanca-Bautista P., Guisado-Espartero M.E., Arias-Jimenez J.L., Barco-Sanchez A., Santamaria-Gonzalez J.C., Formiga F., Montero-Perez-Barquero M., Manzano L. Relationship between osteoprotogerin and mortality in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *J. Cardiovascular Med.* 2015; 16 (6): 438–443. DOI:10.2459/JCM.0000000000000229.
  16. Di Giuseppe R., Biemann R., Wirth J., Menzel J., Isermann B., Stangl G.I., Fritsche A., Boeing H., Schulze M.B., Weikert C. Plasma osteoprotogerin, its correlates and risk of heart failure: a prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2017; 32 (2): 113–123. DOI: 10.1007/S10654-016-0172-4.
  17. Вербовой А.Ф., Цанаева И.А., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Остеопротегерин – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (4): 91–94. [Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Mitroshina E.V., Sharonova L.A. Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive.* 2017; 4: 91–94 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789491-94.
  18. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 1: 6–13. [Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V. Clinical and pathogenetic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes and osteoporosis. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy – Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (1): 6–13 (in Russ.)]. DOI: 10/17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
  19. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013; 81 (7): 379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. National guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' – Journal Heart Failure.* 2013; 81 (7): 379–472 (in Russ.)].
  20. Беленков Ю.Н., Мареев М.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа-Медика, 2000: 266 [Belenkov Y.N., Mareev M.Y. Principles of rational treatment of heart failure. Moscow: Media-Medika Publ., 2000: 266 (in Russ.)].
  21. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.S., Lüthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T., Shimamoto G., DeRose M., Elliott R., Colombero A., Tan H.L., Trail G., Sullivan J., Davy E., Bucay N., Renshaw-Gegg L., Hughes T.M., Hill D., Pattison W., Campbell P., Sander S., Van G., Tarpley J., Derby P., Lee R., Boyle W.J. Osteoprotogerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89 (2): 309–319. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80209-3.

22. Mori G., D'Amelio P., Faccio R., Brunetti G. The interplay between the bone and immune system. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; Article ID 720504. DOI: 10.1155/2013/720504.
23. Ueland T., Yndestad A., Die E., Florholmen G., Halvorsen B., Froland S.S., Simonsen S., Christensen G., Gullestad L., Aukrust P. Dysregulated Osteoprotegerin/RANKligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation.* 2005; 111 (19): 2461–2468. DOI: 10.1161/01/CIR.0000165119.62099.
24. Ueland T., Jemtlund R., Godang K., Kjekshus J., Hognestad A., Omland T., Squire I.B., Gullestad L., Bollerslev J., Dickstein K., Aukrust P. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (10): 1970–1976. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.076.
25. Omland T., Ueland T., Jansson A.M., Persson A., Karlsson T., Smith C., Herlitz J., Aukrust P., Hartford M., Caidahl K. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (6): 627–633. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.058.
26. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калужин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (5): 73–82. [Tepliyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Kalyuzhin V.V., Nasanova O.N. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulleten' Sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (5): 73–82 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82.
27. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калужин В.В. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (2): 47–54. [Tepliyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? *Bulleten' Sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (2): 47–54 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54.

Поступила в редакцию 29.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Березикова Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, доцент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-9630-0213.

Шилов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, доцент, кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-7777-6419.

Попова Анна Александровна, д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-2645-162X.

Яковлева Инна Владимировна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-4712-2315.

Молоков Алексей Валентинович, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-8718-2801.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

Копьева Кристина Васильевна, очный аспирант, отделение патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

Сваровская Алла Владимировна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7834-2359.

Гармаева Оюна Валерьевна, врач-кардиолог, отделение радиохирургических методов диагностики и лечения, Республиканская городская клиническая больница им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ. ORCID iD 0000-0002-1257-3055.

Торим Юлия Юрьевна, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8331-8035.

Степачев Егор Игоревич, студент, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-8387-195X.

Калужин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com.

УДК 616.12-008.46-036.1:616.379-008.64:616.71-007.234]-078.33:577.151

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-141-151>

For citation: Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., Popova A.A., Yakovleva I.V., Molokov A.V., Grakova E.V., Kopeva K.V., Svarovskaya A.V., Garmaeva O.V., Torim Yu.Yu., Stepachev E.I., Kalyuzhin V.V. Osteoprotegerin is a new independent predictor of the progression of cardiovascular pathology: chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 141–151.

## Osteoprotegerin is a new independent predictor of the progression of cardiovascular pathology: chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis

Teplyakov A.T.<sup>1</sup>, Berezikova E.N.<sup>2</sup>, Shilov S.N.<sup>2</sup>, Popova A.A.<sup>2</sup>, Yakovleva I.V.<sup>2</sup>, Molokov A.V.<sup>2</sup>, Grakova E.V.<sup>1</sup>, Kopeva K.V.<sup>1</sup>, Svarovskaya A.V.<sup>1</sup>, Garmaeva O.V.<sup>3</sup>, Torim Yu.Yu.<sup>1</sup>, Stepachev E.I.<sup>2</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Science (RAS) 111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

<sup>3</sup> Republican Clinical Hospital named by Semashko A.N. 12, Pavlova Str., Ulan-Ude, 670047, Russian Federation

<sup>4</sup> Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, 634055, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the link of increased serum concentrations of osteoprotegerin (OPG) in patients with chronic heart failure (CHF) associated with type 2 diabetes mellitus (DM 2), osteoporosis or osteopenia with the development of cardiovascular events (primarily, decompensation of CHF, including those requiring hospitalization, death from cardiovascular disease, acute coronary syndrome or acute ischemic stroke) to determine the possibility of using this biomarker as a predictor of a severe course of cardiovascular disease in these patients.

**Materials and methods.** In a 12-month cohort observational study included 75 patients (mean age  $57.4 \pm 5.4$  years) with CHF associated with DM 2, osteoporosis or osteopenia. Cardiovascular events were analyzed in three groups of patients formed based tertiling ranges of concentration of the OPG level in serum: in the 1st group ( $n = 25$ ) included patients with serum OPG concentration is less than 5.0 pmol/l; in the 2nd group ( $n = 25$ ) OPG level of 5.0–7.2 pmol/l; in the 3rd group ( $n = 25$ ) – with the content of OPG more than 7.2 pmol/L. The serum OPG, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) serum levels were determined by ELISA. Assessment of bone mineral density (BMD) was performed by a densitometric method using dual-energy X-ray absorptiometry.

**Results.** Highly reliable increased expression of OPG in 2 and 3th tertiles was found in patients with CHF associated with type 2 diabetes in comparison with the control group. The frequency of adverse events gradually increased from the 1st tertile to the 3rd tertile OPG. With the median for OPG more than 5.2 pmol/L and BMD less than –2.5 standard deviations, the highest frequency (60.9%) of adverse cardiovascular events was identified. A close correlation of OPG with the values of pro-inflammatory cytokines-TNF- $\alpha$  ( $r = 0.46$ ;  $p = 0.019$ ) and IL-1 $\beta$  ( $r = 0.4$ ;  $p = 0.01$ ), glycated hemoglobin ( $r = 0.55$ ;  $p = 0.009$ ) and the severity of CHF ( $r = 0.49$ ;  $p = 0.013$ ).

**Conclusions.** Osteoprotegerin is an independent risk factor for the development of comorbid cardiovascular pathology: CHF associated with DM 2 and osteoporosis. It seems clinically justified to use OPG to stratify the risk of progression of cardiovascular pathology.

**Key words:** osteoprotegerin, risk factors, heart failure, diabetes, osteoporosis, prognosis.

**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**

The authors state that there is no funding for the study.

**CONFORMITY WITH  
THE PRINCIPLES OF ETHICS**

The study was approved by the local ethics committee under Cardiology Research Institute, TNRMС RAS (Protocol No. 002/16 of 12.01.2016).

Received 29.08.2018

Accepted 09.11.2018

**Teplyakov Alexandr T.**, DM, Professor, Chief Researcher, Cardiology Research Institute, NRMС RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Berezikova Ekaterina N.**, DM, Associate Professor, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9630-0213.

**Shilov Sergey N.**, DM, Associate Professor, Pathological Physiology and clinical Pathophysiology Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7777-6419.

**Popova Anna A.**, DM, Head of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2645-162X.

**Yakovleva Inna V.**, Assistant, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4712-2315.

**Molokov Alexey V.**, Assistant, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8718-2801.

**Grakova Elena V.**, DM, Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, NRMС RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Kopeva Kristina V.**, Postgraduate Student, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, NRMС RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

**Svarovskaya Alla V.**, DM, Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute of NRMС RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7834-2359.

**Garmaeva Oyuna V.**, Cardiologist, Department of Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, Republican Clinical Hospital named by Semashko A.N., Ulan-Ude, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1257-3055.

**Torim Yuliya Yu.**, CM, Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, NRMС RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8331-8035.

**Stepachev Egor I.**, Student, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8387-195X.

**Kalyuzhin Vadim V.**, DM, Head of the Department of Hospital Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) **Shilov Sergey N.**, e-mail: newsib54@gmail.com.

УДК 577.352.2.085.2:678.743.22:539.21

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-152-162>

For citation: Filippova E.O., Pichugin V.F., Khlusov I.A., Dzyuman A.N., Zaitsev K.V., Gostyukhina A.A. Surface properties and *in vitro* biocompatibility of a track membrane based on polyethylene terephthalate after exposure to low-temperature atmospheric plasma and ionizing  $\gamma$ -radionuclide  $^{60}\text{Co}$ . *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 152–162.

## Surface properties and *in vitro* biocompatibility of a track membrane based on polyethylene terephthalate after exposure to low-temperature atmospheric plasma and ionizing $\gamma$ -radionuclide $^{60}\text{Co}$

Filippova E.O.<sup>1,2</sup>, Pichugin V.F.<sup>1</sup>, Khlusov I.A.<sup>2,4</sup>, Dzyuman A.N.<sup>2</sup>, Zaitsev K.V.<sup>3</sup>, Gostyukhina A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)  
30, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Siberian Research Clinical Center FMBA of Russia  
4, Mira Str., Seversk, 636035, Tomsk Region, Russian Federation

<sup>4</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University  
14, A. Nevskii Str., 236041, Kaliningrad, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** This research studies the effect of a low-temperature atmospheric plasma and the subsequent  $\gamma$ -ray sterilization on topography and properties of track membranes (TM) based on polyethylene terephthalate (PET).

**Materials and methods.** TM were obtained by irradiating a PET film with a  $^{40}\text{Ar}^{+8}$  ion beam and then by chemical etching in an aqueous solution of 1.5N NaOH. Modification of the membrane surface was carried out by exposure to an atmospheric low-temperature plasma. The gamma radiation of the radionuclide  $^{60}\text{Co}$  with the dosages of 1kGy (SI) and 10 kGy (SI) was used to sterilize the membranes. *In vitro* studies of the TM biocompatibility were performed by using a culture of prenatal stromal cells isolated from a lung of an 11-week human embryo and maintained *ex vivo*.

**Results.** It has been established that the treatment of the membranes with the low-temperature atmospheric plasma leads to an increase in the roughness and hydrophilization of the TM surface. The change in the physical-chemical state of the TM surface as a result of the exposure of cold plasma and subsequent sterilization had practically no effect on the morphofunctional state of the culture of human prenatal stromal cells. *In vitro* tests on the TM cellular-molecular biocompatibility with a short-term culture of *in vitro* fibroblast-like cells have made it possible to indicate their relative bioinerticity with respect to human stromal cells. The conclusion is made about the relative bioinerticity of TM and the proposed regimes for their sterilization with respect to the culture of human stromal cells, the prospects for further research in applying the material to the areas of surgical practice (cardiology, ophthalmology).

**Key words:** track membranes, polyethylene terephthalate, human stromal cells, biocompatibility, atmospheric low-temperature plasma, sterilization, morphofunctional reaction.

✉ Ekaterina O. Filippova, e-mail: katerinabosix@mail.ru.

## INTRODUCTION

Polyethylene terephthalate (PET), due to its structure and high biological compatibility, has the potential for use in ophthalmology [1, 2, 3], and is also widely used in cardiosurgery as a material for vascular prosthetics [4]. Nevertheless, existing medical products from PET are far from perfect. Modern technologies make it possible to obtain nanoporous PET films (so-called track etched membranes, TM) [5], which can be considered as a prototype of the basilar membranes of capillaries. However, the amount of the surface energy of the TM based on PET is fairly low ( $\sim 32 \text{ MJ/m}^2$ ) [6], resulting in the fact that surface properties of the material, such as hydrophilicity, do not always meet the requirements, which is critical for the usage of a membrane as corneal implant [7].

The exposure to low-temperature plasma is one of the most promising and innovative methods of modifying the surface of polymer materials. The plasma is the source of free radicals in a hydroxy groups, along with oxygen atoms and ions, oxygenated molecules, as well as charged particles and photons. The advantage of the exposure to plasma is the low depth of penetration of its particles into the material and the change of properties only in the surface layer of the material, without any significant heat input [8, 9, 10]. The surface interaction of a number of organic materials, polypropylene, polyethylene terephthalate [11] as well as unsaturated types of rubber [12] with nitrogen or nitrogen-bearing plasma forms nitrogen-bearing groups in the surface layer of a polymer as imide and urethane groups, thus increasing the surface biocompatibility as well as increasing wettability, which is able to maintain itself for a long time (up to 120 days).

It is necessary to distinguish the ionizing radiation sterilization among the existing methods of sterilizing for medical implants, widely used for the polymers, particularly for polyethylene terephthalate [13]. Still, the exposure of the high-energy radiation creates a risk of decomposing the material, with emission of toxic ethylene glycol monomers, as well as changing material surface and bulk properties, also creating a synergistic effect of the plasma modification and the  $\gamma$ -sterilization on the TM properties [14].

According to the GOST standards group ISO 10993-2011, the in vitro studies of biocompatibility by the way of direct and indirect contact of the material with the cellular culture of modified potential biomedical products is one of the first stages in establishing prospects and risks of its usage [15].

The aim of the research is to study the morphofunctional reaction of the human prenatal stromal cells culture to the changes of the surface properties of a track membrane based on polyethylene terephthalate after the exposure to the low-temperature atmospheric plasma and ionizing  $\gamma$ -radionuclide  $^{60}\text{Co}$ .

## MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The track membranes made of polyethylene terephthalate were obtained by irradiating the polymeric film with the  $^{40}\text{Ar}^{+8}$  ion beam with the radiant energy of 41 MeV, which was followed-up by the chemical etching in an aqueous solution of NaOH with the concentration of 1.5 N in the range of temperature 72–82 °C.

The modification of the track membranes surface was conducted using the atmospheric low-temperature plasma experimental device, based on the charge barrier (Tomsk Polytechnic University) [16]. The time of the plasma exposure on each surface of the membranes comprised 30 seconds.

The gamma radiation of the radionuclide  $^{60}\text{Co}$  with the dosages of 1kGy (Si) and 10 kGy (Si) was used to sterilize the membranes. In the course of experiments, the  $\gamma$ -ray irradiation was conducted both before and after the plasma treatment, enabling to assess the influence of the successive exposures on the changes of the main properties in the membranes under study.

Pictures of the membranes surfaces, obtained by using the Hitachi S3400N Type II (Japan) microscope, were used to establish the size and the surface density of the pores in the track membranes.

The surface topography was studied with the multipurpose correlator of optical, spectral and topographical surface objects properties - "Centaur HR" (Russia). The surface roughness was estimated using the Gwyddion software.

The wetting angles for purified water ( $\theta_w^0$ ) and glycerol ( $\theta_g^0$ ) were calculated using the sessile drop technique with the room temperature of  $25 \pm 2$  °C, the "KRBS EasyDrop DSA 20" (German) device and the special software, with the measurement accuracy of  $\pm 0.1^\circ$ . The contact angle was calculated on days 1, 3, 7, 14, 21 after the exposure of plasma and also after the  $\gamma$ -sterilization of the modified samples within the same timeframe.

The full surface energy ( $\sigma_s$ ) was viewed within the Owens/Wendt model [17], as superposition for dispersive ( $\sigma_s^d$ ) and polar ( $\sigma_s^p$ ) parts, calculated using the Owens, Wendt, Rabel and Kaelble method (OWRK).

$$\frac{\sigma_l \cdot (\cos\theta + 1)}{2\sqrt{\sigma_l^d}} = \frac{\sqrt{\sigma_l^p}}{\sqrt{\sigma_l^d}} \cdot \sqrt{\sigma_s^p} + \sqrt{\sigma_s^d} \quad (1)$$

Polarity of the membranes, defined as a part of proportion of the polar component in the overall surface energy, was calculated using the following formula [18]:

$$p = \sigma^p / \sigma_s. \quad (2)$$

The samples exposed to plasma were stored in the open air and the samples exposed to  $\gamma$ -irradiation were stored in the special bags for sterilization.

The infrared spectrum for the original membranes, modified membranes as well as modified membranes after the sterilization was determined using the infrared-Fourier spectrometer Nicolet 5700 (USA).

**Cell culture.** *In vitro* studies of the track through membranes were conducted using the previously mentioned methods [19, 20]. The experiments used the prenatal stromal cells culture, originally isolated from the light 11-week human embryo maintained *ex vivo* (line FL-42, Stem cell bank, Tomsk). After defrosting, the samples represented a population of cells round in shape and size, with the limited shelf life, preserving stable karyotype during transits and oncogenically safe. The cells stick to plastic, take the fibroblast-like morphology and are able to differentiate into fibroblasts and osteoblasts [21]. After defrosting, cells viability equaled 94%, and was defined, according to the ISO 10993-5 standard, by the test using 0.4% trypan blue.

Track membranes (TM) with the modified surface (samples with the linear size of 10 $\times$ 10 mm<sup>2</sup> and with the length of up to 10  $\mu$ m) were put in 24 well culture plates (OrangeScientific, Belgium). Each group had 3 matrices. A control group comprised the cell culture on the plastic surface of the culture plates without the addition of the samples. TM occupied 60% of the surface area of the wells in the culture plates. Non-cellular culture medium or cell suspension with the concentration of 3 $\times$ 10<sup>4</sup> viable karyocytes in 1 ml of the full culture medium were added in the wells of the 24 well plates (OrangeScientific, Belgium). Culture medium composition: 280 mg/L of L-glutamate, 50 mg/L of gentamicin sulfate, 20% of cow embryo blood serum, 80% of the DMEM/F12 culture (1:1).

The membranes were removed with tweezers after 72 hours (3 days) of cultivation under the temperature of 37 $^{\circ}$ C and 100% humidity in the open air. Supernatants (conditioned media) were obtained by gathering the supernatant part of the cell cultures and their subsequent 10-minutes centrifugation with 500 g. The alkaline phosphatase (AP) activity, the concentrations of calcium (total and free), potassium and inorganic phosphate in the interstitial fluid were determined by the standard method of colorimetry, using the biochemistry analyzer Konelab 60i (USA), following the common biochemistry technique and

the protocols of the specialized sets by Thermo Fisher Scientific Inc. (USA).

The plates were dried out in the air under the room temperature for 24 hours. Later, the cells that stuck to the plastic around the TM had been fixed in the formaldehyde fumes for 30 seconds to get the immunocytochemical staining for vimentin. Immunocytochemical operations with the cells on the TM were impossible, due to the insufficient optical transparency of the studied material, which did not allow indicating slight changes of the cytoskeleton.

The staining for vimentin was conducted in the following way. The cell culture had been fixed and permeabilized in the cold (-20 $^{\circ}$ C) methanol for 1 minute. The immunocytochemical analysis was conducted after that. Mouse monoclonal antibodies were added to human vimentin (clone V9, Novocastra<sup>TM</sup>, United Kingdom). Working dilution of the primary antibodies was 1:500. The visualization was performed on the basis of the immunoperoxidase method protocol, recommended by the producer of the primary antibodies, using Novolink<sup>TM</sup> Polymer Detection Systems set (United Kingdom). 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) was used to register the immune response. The response to vimentin was considered positive, if the specific brown color would be discovered in the cell culture cytoplasm.

**Statistical analysis.** The results of the experiment were processed with the software STATISTICA 10.0. The following statistical parameters were calculated: values of mean (M), standard deviation (SD, $\sigma$ ) and the standard error of the mean (m) for the physical parameters, median (Me), 25% quartile (Q<sub>1</sub>) and 75% quartile (Q<sub>3</sub>) for the biological parameters. A parametric Student's t-test (Pt) and a nonparametric Mann-Whitney test (U-test, P<sub>U</sub>) were used to assess the statistical significance. The differences were considered statistically significant if p was < 0.05.

## RESULTS AND DISCUSSIONS

Figure 1 shows an electron micrograph of the TM surface element.

As it is seen from figure 1, the pores on the TM surface are distributed rather evenly. The calculations based on the data collected by the electron microscope showed the average size of the pores – 0.5  $\mu$ m and the surface density – 5 $\times$ 10<sup>8</sup> pores/cm<sup>2</sup>. Figure 1c also shows the appearance of the defects of irregular shape (fig. 1c, indicated with an arrow), as a result of the  $\gamma$ -irradiation. Such structure changes were observed when the surface was studied using atomic-force microscopy (fig. 2).

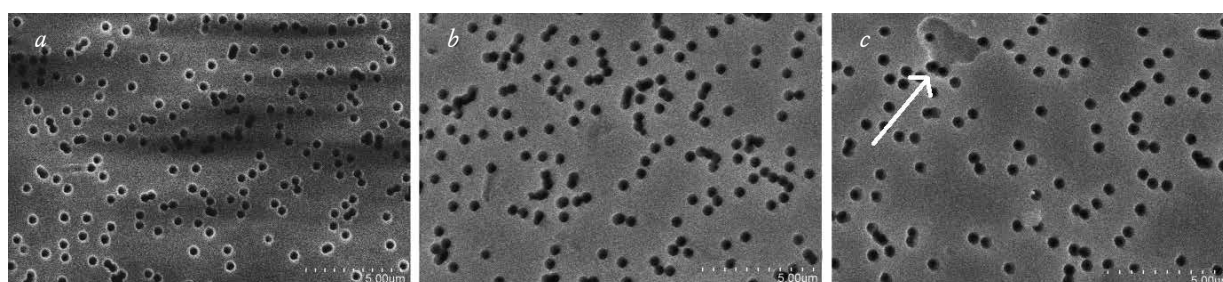


Fig. 1. Electron microscopic image of the surface of the original TM (a), TM after plasma modification (b) and after sterilization with a dose of 1 kGy (c)

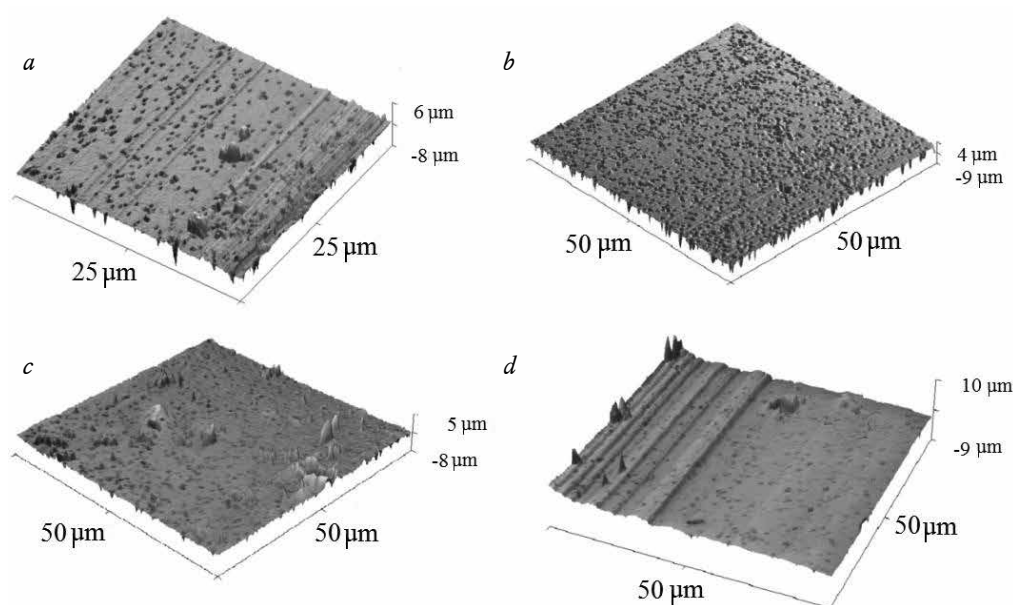


Fig. 2. Surface topography of original TM (a), after plasma modification (b), after sterilization (1 kGy) of source (c) and plasma-modified TM (d)

Таблица 1  
Table 1

Относительная площадь (%) и глубина дефектов ТМ после $\gamma$ -стерилизации модифицированных и не модифицированных плазмой образцов, $M \pm m$				
Relative area (%) and depth of defects of TM after $\gamma$ -sterilization of modified and not modified by plasma samples, $M \pm m$				
Доза стерилизации, кГр Sterilization dose, kGy	Без плазменной обработки Without plasma treatment		Обработка поверхности плазмой Plasma treatment	
	Относительная площадь дефектов, % Relative area of defects, %	Глубина дефекта, мкм Depth of defects, $\mu\text{m}$	Относительная площадь дефектов, % Relative area of defects, %	Глубина дефекта, мкм Depth of defects, $\mu\text{m}$
1	$7,9 \pm 0,9$	$4,25 \pm 1,1$	$8,1 \pm 0,4$ $p > 0,47$	$4,06 \pm 2,8$ $p > 0,51$
10	$6,1 \pm 1,3$	$3,87 \pm 2,3$	$8,1 \pm 0,9$ $p > 0,32$	$4,11 \pm 0,7$ $p > 0,18$

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с необработанными плазмой стерилизованными образцами.

Note:  $p$  – the level of statistical significance of differences compared to untreated plasma sterilized samples.

Т а б л и ц а 2  
T a b l e 2

Средние значения параметров поверхности ТМ: шероховатость $R_a$ , поверхностная энергия $\sigma_s$ , дисперсионная $\sigma_s^d$ и поляризационная $\sigma_s^p$ составляющие поверхностной энергии, угол смачивания: $\theta_w^0$ (вода), $\theta_g^0$ (глицерин)							
Average values of TM surface parameters: roughness $R_a$ , surface energy $\sigma_s$ , dispersion $\sigma_s^d$ and polarization $\sigma_s^p$ components of surface energy, wetting angle: $\theta_w^0$ (water), $\theta_g^0$ (glycerin)							
Образец Sample	$R_a^*$	$\sigma_s$	$\sigma_s^d$	$\sigma_s^p$	Полярность Polarity	$\theta_w^{0*}$	$\theta_g^{0*}$
Пленка ПЭТФ PET film	0,002	36,76	29,15	7,61	0,2	61,1	76,5
ТМ исходная TM naive	0,031	29,95	5,97	23,98	0,8	72,8	74,8
ТМ + 1 кГр TM + 1 kGy	0,028	43,73	0,30	43,43	0,99	68,7	77,2
ТМ + 10 кГр $\gamma$ TM + 10 kGy $\gamma$	0,03	37	0,9	36,34	0,98	72,3	80,9
ТМ + pl 30	0,103	131,53	7,33	124,21	0,94	33,0	73,3
ТМ + pl 30 + 1 кГр TM + pl 30 + 1 kGy	0,055	110,3	3,1	107,2	0,97	36,0	70,5
ТМ + pl 30 + 10 кГр TM + pl 30 + 10 kGy	0,055	120,1	7,08	113,02	0,94	39,1	76,9

П р и м е ч а н и е: pl – обработка плазмой; параметр шероховатости  $\dim R_a = \text{мкм}$ ; поверхностная энергия  $\dim \sigma = \text{мДж/м}^2$ ; контактный угол  $\dim \theta = \text{градус } (^\circ)$ . \* средние величины трех измерений.

N o t e: pl – plasma treatment; roughness parameter  $\dim R_a = \text{мкм}$ ; surface energy  $\dim \sigma = \text{mJ/m}^2$ ; contact angle  $\dim \theta = \text{degree } (^\circ)$ . \* the data given are average values.

The relative area of the defected zones, defined as a relation of the defected elements of the area to the overall area, was estimated graphically (table 1).

According to the data in table 1, there are no statistically significant differences between the samples irradiated with the doses of 1 kGy and 10 kGy ( $p > 0.05$ ).

The information on the roughness of the surface is shown in table 2. According to this data, the

exposure of the original TM to the  $\gamma$  -rays does not influence the  $R_a$  value significantly, unlike the plasma treatment, which leads to a significant (more than by 4 times) increasing in the parameter of roughness for the original samples.  $\gamma$ -sterilization of the plasma modified TM reduces the membranes  $R_a$  value by 0.05  $\mu\text{m}$  after the plasma treatment.

The measurement results of the wetting angle show that the original TM has a low-grade

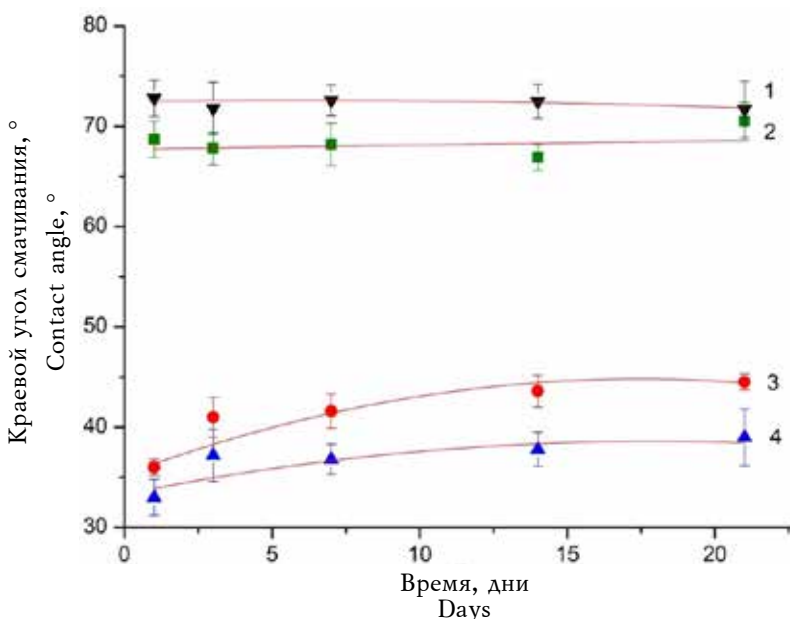


Fig. 3. Dependence of the value of contact angle of wetting  $\theta_w^0$  on storage time: 1 – virgin TM; 2 – after  $\gamma$ -sterilization in a dose of 1 kGy; 3 – after plasma treatment and  $\gamma$ -sterilization in a dose of 1 kGy; 4 – after plasma treatment

hydrophilia, with the mean value of  $\theta = 72.0^\circ$ . The exposure of the low-temperature plasma on the TM surface lead to a rapid increase in hydrophilicity and reduction of the contact angle  $\theta$  by  $40^\circ - 43^\circ$ . The  $\theta$  measurement dynamics from the storage time showed the growth of the contact angle during the first 3 days by (5-7)  $^\circ$  and the relative stability for the rest of the time (fig. 3).

Sterilization of the original TM by  $\gamma$ -radiation of the  $^{60}\text{Co}$  radionuclides did not influence the wettability significantly (table 2), however, it contributed into the  $\theta$  increase of the modified samples by (3-5) $^\circ$ . The  $\theta$  measurement dynamics of the TM subsequently modified by plasma and sterilized by  $\gamma$ -irradiation showed the growth of the contact angle by  $10^\circ - 12^\circ$  in the first 3 days of storage (fig. 3).

Table 2 shows that PET belongs to the class of the low polarity polymers with the film polarity equal to 0.22 [22]. The track membrane forming process, that includes the ion irradiation and the chemical etching, increased the value of the polar  $\sigma^p$ , part of the full energy significantly, which defines the membrane surface as highly polar (polarity  $p = 0.8$ ). The TM exposure to the plasma lead to a significant increase of the surface energy, mostly because of  $\sigma^p$ , and was equal  $\sigma_s$  131.5 MJ/m<sup>2</sup> (table 2).

Infrared spectroscopy shows that the exposure to plasma has lead to some decrease in the TM absorption lines 1712 cm<sup>-1</sup>, 1241 cm<sup>-1</sup> and 1093 cm<sup>-1</sup>, that are connected with the non-polar (C=C, C=O) functional groups in the surface layer of the membranes, which corresponds with the results of the works [23, 24, 25], signifying the reduction of the non-polar (hydrophobic) functional groups C=C and C=O after the low-temperature plasma treatment.

Presumably, the exposure to plasma contributes into the destruction of the TM surface polymer chains, which are in the amorphous phase. Such exposure breaks the C-O and C-C bonds and creates carboxyl groups. This determines the increase in roughness and hydrophilicity of the surface.

A slight decrease in the intensity of the absorption line 1716 cm<sup>-1</sup> was noted in the infrared-absorption spectres, after the sterilization of the TM samples modified by plasma by  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -irradiation. Such changes illustrate the decrease in the number of the polar functional groups, which resulted in a mild reduction of the surface wettability (sterilization of the modified samples increase the wettability contact angle by  $3^\circ - 5^\circ$ ).

#### *Track membranes biocompatibility in vitro.*

The physical and chemical properties changes of the through track membranes surface as a result of exposure to cold plasma conditioned in vitro studies of the stromal cells reaction on the tested materials. A problem for polymer medical devices is an irritation of the connective tissue cells, which often forms a thick capsule around the implants [26]. An excessive encapsulation might lead to a failure of their ophthalmological supplements.

The results showed low demonstration of vimentin (an intracellular marker for fibroblasts [27] in the occasional prenatal stromal cells around the TM) in the treatment groups, i. e. similar to the control group (fig. 4). This indicates that possible products of the track membranes destruction after high energy exposure do not influence differentiation and growth of the stem cells of the mesenchymal stromal cells (MSC) pool into fibroblasts and the risk of developing excessive fibrovascular proliferative reaction is minimal.

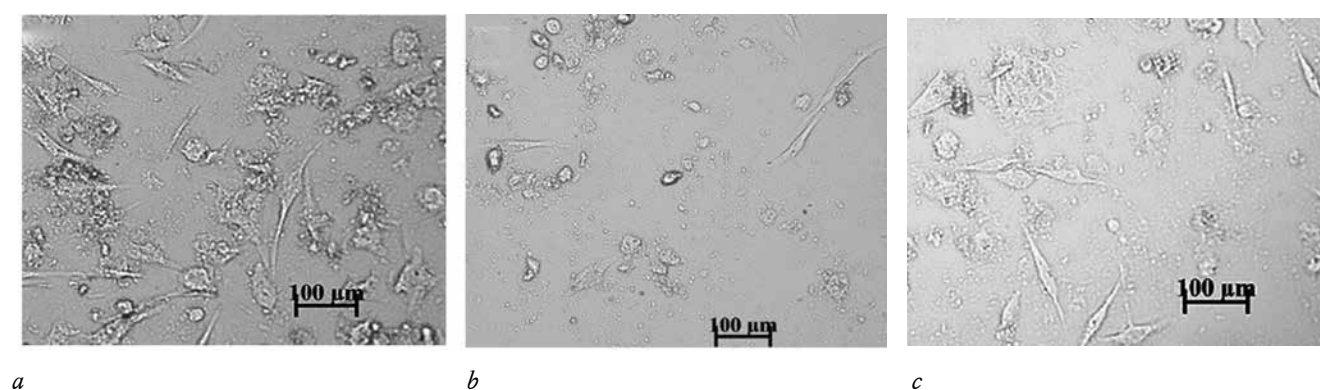


Fig. 4. Status of a 3-day culture of fibroblast-like prenatal stromal cells isolated from the human lungs under conditions of co-cultivation with the test materials. Coloring on vimentin (sections of cells of brown color). *a* – control of cell growth; *b* – TM after sterilization of  $^{60}\text{Co}$ ; *c* – TM after treatment with cold plasma followed by sterilization

Т а б л и ц а 3  
Table 3

Минеральный и биохимический состав супернатантов 3-суточной культуры пренатальных стромальных клеток легкого человека (контроль роста) при прямом контакте с модельными мембранами после различной обработки их поверхности, $Me (Q_1-Q_3)$							
Mineral and biochemical composition of supernatants of a 3-day culture of prenatal stromal cells of the human lung (growth control) with direct contact with model membranes after different treatment of their surface, $Me (Q_1-Q_3)$							
№ группы № group	Исследуемая группа Study group	pH	Кальций ионизированный, мМ Ionized calcium, mM	Кальций общий, мМ Calcium total, mM	Фосфат-ионы, мМ Phosphate-ions, mM	Калий ионизированный, мМ Ionized potassium, mM	ЩФ, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l
Контрольная культура без ТМ Control culture without TM							
1	Полная культуральная среда (ПКС), $n = 4$ Full culture medium (FCM), $n = 4$	9,00 (8,89–9,12)	1,15 (0,96–1,17)	1,64 (1,25–1,68)	0,78 (0,73–0,80)	5,85 (5,7–5,95)	22 (19,5–24,5)
2	Контроль роста фибробластоподобных клеток на пластике, $n = 4$ Control of the growth of fibroblast-like cells on plastics, $n = 4$	8,86 (8,78–9,01)	1,21 (0,95–1,24)	1,58 (1,11–1,61)	0,73 (0,67–0,77)	5,70 (5,25–5,95)	44,5* (41,5–47) $p_1 < 0,00012$
ТМ после стерилизации $^{60}\text{Co}$ в дозе 10 кГр TM after sterilization $^{60}\text{Co}$ in a dose 10 kGry							
3	ТМ в ПКС без клеток, $n = 3$ TM in FCM without cells, $n = 3$	8,88 (8,85–8,88)	1,18	1,33 (1,27–1,36)	0,69	6,1* $p_3 < 0,05$	18 (15–22)
4	ТМ в контакте с клетками, $n = 3$ TM in contact with cells, $n = 3$	9,03* (9,03–9,04) $p_3 < 0,05$	1,17	1,62 (1,59–1,64)	0,77 (0,76–0,77)	6,0* $p_3 < 0,05$	45* (45–47) $p_3 < 0,05$
ТМ после обработки АНП с последующей стерилизацией $^{60}\text{Co}$ в дозе 10 кГр TM after cold plasma treatment followed by sterilization $\text{Co}^{60}$ in a dose 10 kGry							
5	ТМ в ПКС без клеток, $n = 3$ TM in FCM without cells, $n = 3$	9,15* (9,13–9,15) $p_3 < 0,05$	1,18 (1,17–1,18)	1,27 (1,25–1,27)	0,65* (0,65–0,67) $p_1 < 0,02$ $p_3 < 0,05$	6,1* $p_1 < 0,05$	17* (16–18) $p_1 < 0,04$
6	ТМ в контакте с клетками, $n = 3$ TM in contact with cells, $n = 3$	9,09* (9,09–9,10) $p_4 < 0,05$	1,13* (1,12–1,13) $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$	1,53 (1,52–1,82)	0,76 (0,73–0,77)	6,0* $p_5 < 0,05$	42* (42–44) $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$

Примечание:  $n$  – количество исследованных образцов (лунок) в планшете.

\* статистически значимые различия согласно U-критерию Манна – Уитни.

Note:  $n$  – number of samples (wells) in the plate.

\* statistically significant differences according to the U test Mann – Whitney.

Sorption of ions (primarily calcium) on the surface of the implants is an adverse event for the soft tissues [19] and may damage their optical performance. Changes in the levels of calcium, inorganic phosphorus and the AP activity in the biological environments in vitro are viewed as markers for osteogenic potential of the fibroblast-like cells [19]. These minerals are AP substrate for

forming and storing the calcium phosphates in the osteogenic cells of membranes or artificial surfaces [19].

Table 3 indicates that the control culture of prenatal stromal cells (group 2) does not show any visible metabolic changes in 3-day FCM cultivation without osteogenic additives. Comparing with the control culture, membranes sterilization with  $\text{Co}^{60}$

gamma-rays barely leads to any changes in the sorption properties in the culture medium filled with biologically active ions. Before gamma-ray sterilization and after the preliminary treatment of the material by cold plasma, the reduction (up by 6% in comparison with the group 3, with  $p < 0.05$ ) in phosphate groups concentrations in the supernatants (group 5, table 3) was noted, along with some increase of the pH environment. It is possible that high deposits of the inorganic phosphorus anions on the membranes after the combined sterilization reflect the changes of the surface properties of the membranes (charge, the increase of hydrophilicity). In other words, cold plasma treatment, followed by  $^{60}\text{Co}$  sterilization in the dosage of 10 kGy, gives the TM a certain bioactivity (the ability to change the ion composition of the environment), which may be the manifestation of the change in TM surface state or the occurrence of the TM destruction products, important to cells.

Prenatal stromal cells are able to actively change the ion composition of a culture medium [28]. At the same time, the increase of concentration in the potassium interstitial fluid, which is mostly located intracellularly, is a sign of cytotoxicity, conditioned by the damage of the membrane channels and the pumps [29].

However, when contacting both the TM modified with only  $\gamma$ -sterilization and combined with cold plasma, the metabolic performance of the cell culture did not differ statistically significant from the same in the control group of the cells on the plastic surface of the culture plates (table 3).

This fact allows excluding any major TM destruction after sterilization. Apparently, the change in the physico-chemical state of the TM surface still remains within the relative bioinerticity after modification, because it barely influences morphofunctional state of the human prenatal stromal cells culture.

## CONCLUSION

The series of the conducted studies allow us to draw the following conclusions.

1. TM surface exposure to low-temperature atmospheric plasma leads to the increase in roughness  $R_a$  by more than 4 times. Subsequent  $\gamma$ -sterilization of the plasma modified TM decreases the  $R_a$  value of the membranes after plasma treatment without the sterilization by 0.05  $\mu\text{m}$ .

2. Plasma treatment of the membranes surface increases hydrophilicity and decreases the contact angle  $\theta$  value by  $40^\circ - 43^\circ$ . Sterilization does not

contribute to any significant changes in surface wettability of the original and plasma modified TM.

3. The increase in wettability and roughness of the TM surface as a result of plasma treatment is apparently caused by the destruction of the amorphous phased polymeric chains and the formation of the C-O and C-C carboxyl groups in the places where the chains break.

4. Low morphofunctional reaction of the culture of the human prenatal stromal cells on the contact with the modified TM demonstrate preserving of their relative bioinerticity and lack of the significant destruction when exposed to the ionizing  $\gamma$ -irradiation of the  $^{60}\text{Co}$  radionuclide in a doses of 1-10 kGy, including the combination with low-temperature atmospheric plasma.

Thus, the surface properties and biocompatibility of PET-based TM after exposure to the ANP and ionizing  $\gamma$ -radiation of the  $^{60}\text{Co}$  radionuclide testify to the prospect of further study of them in the application to cardiac surgery, ophthalmology and, possibly, other sections of medicine.

## CONFLICT OF INTEREST

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

## SOURCES OF FUNDING

The research was conducted with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) as part of the project № 18-315-00048.

## REFERENCES

1. Filippova E.O., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Intra-stromal implantation of track polymeric membranes in the treatment of endothelial-epithelial dystrophy of the cornea. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015; 10 (2): 137–139. (in Russ.)
2. Filippova E.O., Sokhoreva V.V., Pichugin V.F. Investigation of the possibility of using nuclear track membranes for ophthalmology. *Membranes and Membrane Technologies*. 2014; 4 (4): 267 – 271. (in Russ.)
3. Filippova E.O., Pichugin V.F., Sokhoreva V.V. Potential use of nuclear track membranes in ophthalmology. *Petro-leum Chemistry*. 2014; 54 (8): 669 – 672.
4. Lam M.T., Wu, J.C. Biomaterial applications in cardiovascular tissue repair and regeneration. *Expert Rev Cardio-vasc Ther*. 2012; 10(8): 1039 – 1049.
5. Apel P.Yu. Tracks of very heavy ions in polymers. *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res*. 1997; B130: 55 – 63.
6. Mironyuk A.V., Pridatko A.V., Sivolapov P.V., Svidersky V.A. Features of evaluation of wetting polymeric surfaces. Technologies of organic and inorganic substances. *Eastern*

- European Journal of Advanced Technology*. 2014; 1/6: 23 – 26. (in Russ.)
7. Filippova E.O., Sohoreva VV, Shilova OG Investigation of the possibility of using polymeric track membranes in barrier keratoplasty. *News of Higher Educational Institutions. Physics*. 2013; 56 (11/3): C. 303 – 305. (in Russ.)
  8. Dmitriev Sergue N., Lyubov I. Kravets, Vladimir V. Sleptsov, Vera M. Elinson Water permeability of poly(ethylene) terephthalate track membranes modified in plasma. *Desalination*. 2002; 146: 279 – 286.
  9. Fortova V.E. Encyclopedia of low-temperature plasma. Introductory volume IV. M.: Science. 2000: 386. (in Russ.)
  10. Provotorova D.A. Modification of unsaturated rubbers in low-temperature plasmas in order to improve their adhesion properties. *Adhesives. Sealants. Technologies*. 2013; 9: 7 – 9. (in Russ.)
  11. Golovyatinsky S.A. Modification of polymer surfaces by pulsed plasma of atmospheric pressure. *Bulletin of Khabarovsk University*. 2004; 62: 80 – 86. (in Russ.)
  12. Akishev Yu.S. Experimental and theoretical studies of the effect of a non-equilibrium low-temperature plasma of atmospheric pressure on the surface of polymer films. *5th International Symposium on Theoretical and Applied Plasma Chemistry: symposium materials. Ivanovo*. 2008: 360 – 363. (in Russ.)
  13. GOST ISO 11137 – 2000 Sterilization of medical products. Requirements for validation and ongoing monitoring. Radiation sterilization. (in Russ.)
  14. Filippova E.O. Influence of Low-Temperature Plasma and  $\gamma$ -Radiation on the Surface Properties of PET Track Membranes. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2016; 7 (5): 484 – 492.
  15. GOST ISO 10993-5-2011 Medical products. Evaluation of biological effects of medical devices. Part 5. Studies on cytotoxicity: invitromethods. 2014. (in Russ.)
  16. Filippova E.O., Kalanda N.S., Pichugin V.F. Investigation of the process of sterilization of track membranes from polyethylene terephthalate using low-temperature atmospheric plasma. *Medical equipment*. 2017; 2: 26 – 29. (in Russ.)
  17. Carre A. Polar interactions at liquid/polymer inter faces. *Adhesion Sci. Technol*. 2007; 21(10): 961 – 981.
  18. Kuznetsov V.D. Surface energy of solids. M.: State Publishing House of Technical and Theoretical Literature. 1954: 220. (in Russ.)
  19. Khlusov I.A., Khlusova M.Yu., Zaitsev K. . Pilot *in vitro* study of the parameters of artificial niche for osteogenic differentiation of human stromal stem cell pool. *Bull Exp Biol Med*. 2011; 150 (4): 535 – 542.
  20. Bolbasov E.N., Anissimov Y.G., Pustovoytov A.V. Ferroelectric polymer scaffolds based on a copolymer of tetrafluoroethylene with vinylidene fluoride: Fabrication and properties. *Materials Science and Engineering*. 2014; 40: 32– 41.
  21. Khlusov I.A., Shevtsova N.M., Khlusova M.Y. Detection in vitro and quantitative estimation of artificial microterritories which promote osteogenic differentiation and maturation of stromal stem cells. *Methods Mol Biol*. 2013; 1035: 103– 119.
  22. Guzhova A.A. Influence of the parameters of the electret on the surface and electret properties of polyethylene terephthalate. *News of the Russian State Pedagogical University. AI Herzen*. 2013; 157: 55 – 60. (in Russ.)
  23. Dowling D.P. Atmospheric Pressure Plasma Treatment of Amorphous Polyethylene Terephthalate for Enhanced Heatsealing Properties. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2013; 35: 1 – 8.
  24. Kwang-Hyuk Ch. Effect of Ar Ion Beam Pre-Treatment of Poly (ethylene terephthalate) Substrate on the Mechanical and Electrical Stability of Flexible InSnO Films Grown by Roll-to-Roll Sputtering System. *Japanese Journal of Applied Physics*. 2013; 52: 45 – 49.
  25. Navaneetha K. Adhesive properties of polypropylene (PP) and polyethylene-terephthalate (PET) film surfaces treated by DC glow discharge plasma. *Vacuum* 83. 2009: 332 – 339.
  26. Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J. Biomaterials Science: an introduction to materials in medicine. Third ed. Elsevier Academic Press: Oxford, UK; Waltham, MA. 2013: 1520.
  27. Eriksson J.E., Dechat T., Grin B., Helfand B. Introducing intermediate filaments: from discovery to disease. *The Journal of clinical investigation*. 2009; 119 (7): 1763– 1771.
  28. Khlusov IA, Khlusova M.Yu., Shevtsova N.M. Morphofunctional state of stem cell culture on 2D matrix, imitating “silent” osteogenic and hematopoietic microterritories. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 6: 96 – 105. (in Russ.)
  29. Lyakhov N.Z. Biocomposites based on calcium phosphate coatings, nanostructured and ultrafine-grained bioinert metals, their biocompatibility and biodegradation. T: Tomsk State University Publishing House. 2014: 596. (in Russ.)

Received 24.08.2018

Accepted 09.11.2018

Filippova Ekaterina O., PhD, NR TPU, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0425-1213.  
 Pichugin Vladimir F., DPhMSc, Professor, NR TPU, Tomsk, Russian Federation.  
 Khlusov Igor A., DM, Professor, SSMU, Tomsk; Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation.  
 ORCID iD 0000-0003-3465-8452.  
 Dzuman Anna N., PhD, Assistant Professor, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0795-0987.

Zaytsev Konstantin V., PhD, Siberian Federal Scientific and Clinical Center, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-6504-5232.

Gostyukhina Alena A., Reseacher, Siberian Federal Scientific and Clinical Center, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3655-6505.

(✉) Filippova Ekaterina O., e-mail: katerinabosix@mail.ru.

УДК 577.352.2.085.2:678.743.22:539.21

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-152-162>

Для цитирования: Филиппова Е.О., Пичугин В.Ф., Хлусов И.А., Дзюман А.Н., Зайцев К.В., Гостюхина А.А. Поверхностные свойства и биосовместимость *in vitro* трековой мембраны на основе полиэтилентерефталата после комбинированного воздействия атмосферной низкотемпературной плазмы и ионизирующего  $\gamma$ -излучения радионуклида  $^{60}\text{Co}$ . *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 152–162.

## Поверхностные свойства и биосовместимость *in vitro* трековой мембраны на основе полиэтилентерефталата после комбинированного воздействия атмосферной низкотемпературной плазмы и ионизирующего $\gamma$ -излучения радионуклида $^{60}\text{Co}$

Филиппова Е.О.<sup>1,2</sup>, Пичугин В.Ф.<sup>1</sup>, Хлусов И.А.<sup>2,4</sup>, Дзюман А.Н.<sup>2</sup>, Зайцев К.В.<sup>3</sup>, Гостюхина А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

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

<sup>3</sup> Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России (СибФНКЦ ФМБА России)  
Россия, 636035, Томская область, г. Северск, ул. Мира, 4

<sup>4</sup> Балтийский федеральный университет имени И. Канта (БФУ им. И. Канта)  
Россия, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Исследование воздействия атмосферной низкотемпературной плазмы (АНП) и последующей стерилизации  $\gamma$ -лучами на топографию и свойства трековых мембран (ТМ) на основе полиэтилентерефталата (ПЭТФ).

**Материалы и методы.** ТМ были получены путем облучения пленки ПЭТФ потоком ионов  $^{40}\text{Ar}^{+8}$  и последующего химического травления в 1,5N водном растворе NaOH. Для модификации поверхности на ТМ воздействовали АНП в течении 30 с. Стерилизация мембран проводилась с использованием  $\gamma$ -излучения радионуклида  $^{60}\text{Co}$  в дозах 1 и 10 кГр (Si). Биосовместимость ТМ *in vitro* исследовали с использованием культуры пренатальных стромальных клеток (ПСКч), выделенной из легкого 11-недельного эмбриона человека и поддерживаемой *ex vivo*.

**Результаты.** Установлено, что обработка ТМ с помощью АНП приводит к возрастанию шероховатости и гидрофильности их поверхности ТМ. Изменение физико-химического состояния поверхности ТМ в результате воздействия холодной плазмы и последующей стерилизации практически не влияло на морфофункциональное состояние культуры ПСКч. Сделано заключение об относительной биоинертности ТМ и предложенных режимов их  $\gamma$ -стерилизации в отношении культуры стромальных клеток человека, перспективности дальнейших исследований в приложении материала к направлениям хирургической практики (кардиология, офтальмология).

**Ключевые слова:** стерилизация, стромальные клетки человека, морфофункциональная реакция.

Поступила в редакцию 24.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Филиппова Екатерина Олеговна**, канд. техн. наук, инженер, НИ ТПУ; ассистент, кафедра офтальмологии, гистологии, цитологии и эмбриологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 000-0003-0425-1213.

**Пичугин Владимир Федорович**, д-р физ.-мат. наук, профессор, НИ ТПУ, г. Томск.

**Хлусов Игорь Альбертович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; профессор-исследователь, БФУ им. И. Канта, г. Калининград. ORCID iD 0000-0003-3465-8452.

**Дзюман Анна Николаевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0795-0987.

**Зайцев Константин Васильевич**, канд. мед. наук, руководитель экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий, Филиал «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии», СибФНКЦ ФМБА России г. Томск. ORCID iD 0000-0003-6504-5232.

**Гостюхина Алена Анатольевна**, науч. сотрудник, экспериментальная лаборатория биомедицинских технологий, Филиал «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии», СибФНКЦ ФМБА России г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3655-6505.

(✉) **Филиппова Екатерина Олеговна**, e-mail: katerinabosix@mail.ru.

УДК 616.12-008.331.1-02:616.136.7-007.271]-085.  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-163-170>

Для цитирования: Хромова Н.Ю., Малекин С.И., Гаврилова С.А., Котелевцев С.В., Котелевцев Ю.В. Антигипертензивные свойства дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты у крыс с вазоренальной гипертензией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 163–170.

## Антигипертензивные свойства дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты у крыс с вазоренальной гипертензией

Хромова Н.Ю.<sup>1</sup>, Малекин С.И.<sup>1</sup>, Гаврилова С.А.<sup>2</sup>, Котелевцев С.В.<sup>2</sup>, Котелевцев Ю.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственный институт органической химии и технологий  
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 23

<sup>2</sup> Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова  
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 27/1

<sup>3</sup> Исследовательский центр функциональной геномики и интегративной физиологии, Сколковский институт науки и технологии  
Россия, 143025, Московская область, Одинцовский район, дер. Сколково, ул. Новая, 100

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Синтез и исследование антигипертензивных свойств дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты (ГМКФ) нового водорастворимого предшественника фактора активации тромбоцитов (ФАТ) на основе ранее синтезированного гидрофобного соединения 1-гексадецил-2-алкилкарбамоил-глицерина (ГАГ), обладающего пролонгированными антигипертензивными свойствами.

**Материалы и методы.** Синтез препарата был проведен с использованием фосфорилирования 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-глицерина хлорокисью фосфора в присутствии триэтиламина. Строение и чистота полученного соединения подтверждены данными спектров ЯМР. Антигипертензивное действие препарата исследовалось у самцов белых аутбредных крыс с вазоренальной гипертензией, вызванной наложением зажима на почечную артерию и удалением второй почки.

**Результаты.** Препарат в дозах 0,1; 0,5; 1 и 5 мг/кг приводил к резкому снижению артериального давления у гипертензивных крыс до 50% от исходного с постепенным его восстановлением до начального уровня. В отдельных случаях наблюдалось неполное восстановление давления с последующей его стабилизацией на пониженном по отношению к исходному уровню. Препарат обладал высокой токсичностью с  $LD_{50\%} = 3$  мг/кг.

**Заключение.** Дикалиевая соль ГМКФ обладает антигипертензивными свойствами и значительной токсичностью.

**Ключевые слова:** артериальное давление, антигипертензивный препарат, фактор активации тромбоцитов.

✉ Котелевцев Сергей Васильевич, e-mail: Kotelevtsev@yandex.ru.



в механизмы действия этих препаратов [11]. Все эти препараты были гидрофобными и вводились или в растворе в оливковом масле, или в виде липосом.

Цель данной работы – синтез и исследование водорастворимого аналога этих препаратов, а также изучение его антигипертензивных свойств. Мы надеемся, что новый препарат наряду с антигипертензивными свойствами будет обладать и меньшей токсичностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Синтез дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты (рис. 2).*

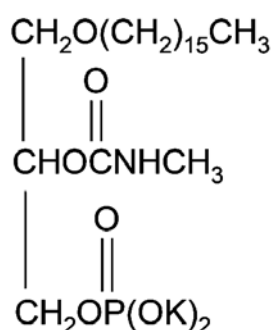


Рис. 2. Дикалиевая соль 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты

Fig. 2. Bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid

К 15 г (9,7 ммоль) хлорокси фосфора в 10 мл сухого хлороформа при 0–3 °С при перемешивании прикапывают в течение 0,5 ч 1 г раствора (2,7 ммоль) 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил) глицерина и 1 г (9,8 ммоль) триэтиламина в 30 мл сухого хлороформа. Реакционную смесь перемешивают 0,5 ч и затем при 0–3 °С добавляют 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната калия.

Далее раствор выдерживают при перемешивании в течение 1 сут при комнатной температуре. Затем отделяют хлороформенный слой, а водный слой дополнительно экстрагируют хлороформом (2 раза по 20 мл). Объединенный хлороформенный раствор упаривают в вакууме, к остатку добавляют 20 мл ацетона, полученный осадок отделяют, высушивают в вакууме и получают 1,2 г (84%) дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты (рис. 2). Строение и чистота подтверждены данными спектров ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P и <sup>13</sup>C. Спектры <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР (δ, м.д.) получены на

спектрометре Bruker AM-360 на частотах 360,13 и 90,58 мГц соответственно. Внутренний эталон для ядер <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C – тетраметилсилан, для <sup>31</sup>P – 85%-я фосфорная кислота.

Для исследования гипертензивного действия препарата у самцов белых крыс Wistar массой 237–341 г моделировали вазоренальную гипертензию. Крыс наркотизировали хлоралгидратом (0,4 г/кг), после чего вскрывали брюшную полость, удаляли одну почку и накладывали зажим на почечную артерию второй. После операции крыс в течение 1,5 мес содержали в обычных условиях вивария.

Для исследования действия препарата крысам под наркозом (хлоралгидрат 0,4 г/кг) имплантировали полиэтиленовые катетеры в бедренную вену и сонную артерию, выводя их под кожей на холку животного. После имплантации крыс содержали в отдельных клетках в течение 3 сут.

В день исследования крысу помещали в прозрачный куб, к венозному катетеру на холке подключали линию для инфузии препарата, к артериальному – линию для записи АД. В канал для записи давления постоянно проводили инфузию гепарина в дозе 0,25 ЕД/мин. Препарат (ГМКФ) разводили в физиологическом растворе и вводили болюсно в дозах 0,1; 0,5; 1 или 5 мг/кг (объем инфузии 0,3–0,4 мл).

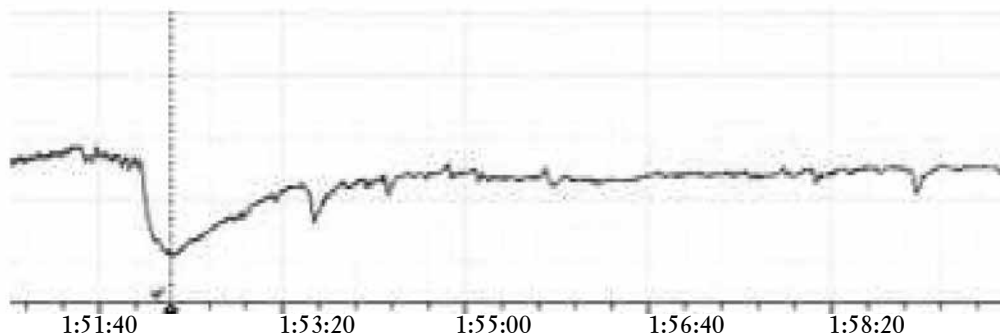
Артериальное давление записывали и обрабатывали с помощью программы PowerGraph (Россия). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента в программе Statistica. Достоверность отклонения максимального снижения давления по сравнению с контролем соответствовала вероятности  $p < 0,001$  [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После введения препарата мы наблюдали двухфазный ответ изменения АД двух типов. На первой фазе длительностью 1–5 мин у всех животных наблюдалось быстрое снижение АД. Во второй фазе продолжительностью 5–30 мин наблюдалось постепенное увеличение АД либо до исходного уровня (ответ I типа), либо до уровня ниже исходного (ответ II типа) (рис. 3, 4).

Среднее артериальное давление выше 130 мм рт. ст. в покое зафиксировали у 16 крыс, которых отнесли к группе гипертензивных. Среди них у трех животных значение среднего АД превысило 170 мм рт. ст. В группе нормотензивных оперированных крыс среднее значение АД составило 105,3 мм рт. ст., в контрольной группе – 103,6 мм рт. ст. (табл. 1, 2).

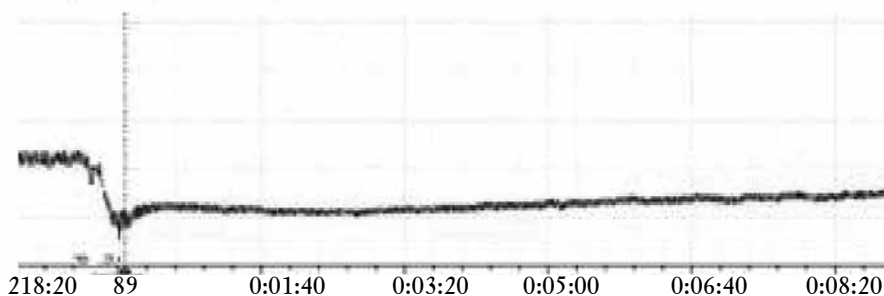
Артериальное давление, отн. ед.  
Blood pressur, relative units



Время, одно деление – одна минута  
Time, minutes

Рис. 3. Типичный ответ I типа (умеренная гипертензия, доза препарата 1 мг/кг)  
Fig. 3. The typical response of the type, (dose 1 mg/kg)

Артериальное давление, отн. ед.  
Blood pressur, relative units



Время, одно деление – одна минута  
Time, minutes

Рис. 4. Типичный ответ II типа (доза препарата 1 мг/кг)  
Fig. 4. The typical response of the type II (dose 1 mg/kg)

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Артериальное давление у крыс с вазоренальной гипертензией и нормотензивных крыс после введения дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты в дозе 0,1 мг/кг веса, ответ I типа, $M \pm m$			
Blood pressure in rats with renovascular hypertension and normotensive rats after injection of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid, the dose of 0.1 mg/kg weight, the answer of the first type			
Группа Group	До введения Before injection	Максимально сниженное давление Minimum blood pressure	Стабилизация (после 25 мин) Stabilization
Гипертензивные оперированные крысы, $n = 11$ Hypertensive rats after operation, $n = 11$	$155,0 \pm 21,1^*$	$74,5 \pm 13,5^*$	$144,1 \pm 19$
Нормотензивные оперированные крысы, $n = 5$ Normotensive rats after operation, $n = 5$	$105,3 \pm 19,1^*$	$55,1 \pm 10,1^*$	$101,1 \pm 11,3$
Контрольная группа, $n = 3$ Control group, $n = 3$	$103,6 \pm 11,5^*$	$58,0 \pm 9,3^*$	$97,0 \pm 10,5$

\*  $p < 0,001$

Артериальное давление у крыс с вазоренальной гипертензией и нормотензивных крыс после введения дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты в дозе 0,1 мг/кг веса, ответ II типа,  $M \pm m$   
Blood pressure in rats with renovascular hypertension and normotensive rats after injection of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid, the dose of 0.1 mg/g weight, the answer of the second type

Группа Group	До введения Before injection	Максимально сниженное давление Minimum blood pressure	Стабилизация (после 25 мин) Stabilization (after 25 minutes)
Гипертензивные оперированные крысы, $n = 5$ Hypertensive rats after operation, $n = 5$	165,0 ± 23,4*	78,5 ± 12,5*	105,1 ± 18,0
Нормотензивные оперированные крысы, $n = 5$ Normotensive rats after operation, $n = 5$	106,4 ± 19,1*	55,1 ± 10,1*	66,1 ± 13,3
Контрольная группа, $n = 3$ Control group, $n = 3$	108,6 ± 2,5*	58,0 ± 7,4*	77,0 ± 13,6

\*  $p < 0,001$

Введение препарата в дозе 0,1 мг/кг у 11 крыс с гипертензией вызвало ответ I типа, причем длительность первой фазы не превысила 3 мин. У трех крыс с гипертензией возник выраженный ответ II типа со стабильным снижением АД до 50% от исходного уровня.

Введение препарата в дозе 0,5 мг/кг вызвало появление ответа II типа у двух крыс из 11 (одна нормотензивная, одна контрольная). В остальных случаях возник ответ I типа, более выраженный, чем при введении меньшей дозы.

Введение препарата в дозе 1 мг/кг вызвало наиболее продолжительный ответ I типа (до 30 мин) и три случая ответа II типа. Кроме того, у двух гипертензивных крыс, ранее показавших ответ II типа при более низких дозах препарата, АД закрепилось на новом, более низком уровне.

Препарат в дозе 5 мг/кг вызвал наибольшее по амплитуде падение АД в первой фазе, однако ее длительность в случаях восстановления давления (обычно кратковременного) оказалась меньше, чем при введении 1 мг/кг. В 90% случаев после короткого восстановления или стабилизации АД возникало падение АД до критического уровня с летальным исходом.

Полученные данные указывают на снижение пролонгированного действия полученного гидрофильного препарата ГМКФ в сравнении с его гидрофобными аналогами типа ГАГ, описанными нами ранее [10]. Это может быть вызвано более быстрым выведением ГМКФ. Вариативность пролонгированного ответа (тип II) может объясняться различиями в скорости дефосфорилирования ГМКФ до ГАГ и дальнейшей его трансформации в стабильный аналог ФАП. Описанный нами ответ I типа соответствует данным, приве-

денным в работе [9] для 1-алкил-2-ацил-глицерина, кратковременное действие которого, вероятно, вызвано быстрым гидролизом ацильной группы ацилгидролазами. Изучение различных механизмов действия ФАП на сердечно-сосудистую систему описано в систематическом обзоре G. Montrucchio и соавт. [13]. Быстрое гипотензивное влияние ГМКФ аналогично действию липидных агонистов рецептора ПАФ, опосредованному через вазодилатационный эффект, а также благодаря снижению фракции выброса левого желудочка. Таким образом, на основании структурного сходства и сходства механизма действия, можно предположить, что действие ГМКФ опосредовано рецепторами ФАП.

Исследования ФАП сигнальной системы описаны в недавней монографии Ф. Снайдера [14], который внес значительный вклад в развитие этой области. В последнее время наблюдается возобновление интереса к процессам, регулируемым ФАП, как к потенциальным мишеням терапевтического вмешательства при различных патологиях, включая онкогенез, иммунологические нарушения, болезни центральной нервной системы [15–17].

Показанное нами снижение артериального давления у крыс с почечной гипертензией под действием ГМКФ, водорастворимого предшественника стабильного аналога ФАП, позволяет надеяться на создание менее токсичного антигипертензивного препарата нового класса.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Исследование одобрено этическим комитетом по био-медицинской этике МГУ им. М.В. Ломоносова.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. <https://www.credenceresearch.com/press/global-angiotensin-converting-enzyme-ace-inhibitors-market>.
2. Koltai M., Hosford D., Guinot P., Esanu A., Braquet P. Platelet activating factor (PAF). A review of its effects, antagonists and possible future clinical implications (Part I). *Drugs*. 1991; 42 (1): 9–29.
3. Juncos L.A., Ren Y.L., Arima S., Ito S. Vasodilator and constrictor actions of platelet-activating factor in the isolated microperfused afferent arteriole of the rabbit kidney. Role of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide and cyclooxygenase products. *J. Clin. Invest.* 1993; 91(4): 1374–1379.
4. McMurtry I.F., Morris K.G. Platelet-activating factor causes pulmonary vasodilation in the rat. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134 (4): 757–762.
5. Lypez-Novoa J. M. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55 (5): 1672–1682.
6. Goldstein B.M., Gabel R.A., Huggins F.J., Cervoni P., Crandall D.L. Effect of platelet activating factor (PAF) on blood flow distribution in the spontaneously hypertensive rat. *Life Sci.* 1984; 35 (13): 1373–1378.
7. Hubbard J.W., Cox R.H., Lawler J.E., Blank M.L., Snyder F. Cardiac output and peripheral vascular resistance during intravenous infusion of 1-hexadecyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1985; 49 (3): 459–462.
8. Yamanaka S., Miura K., Yukimura T., Okumura M., Yamamoto K. Putative mechanism of hypotensive action of platelet-activating factor in dogs. *Circ. Res.* 1992; 70 (5): 893–901.
9. Blank M.L., Cress E.A., Snyder F. A new class of antihypertensive neutral lipid: 1-Alkyl-2-acetyl-sn-glycerols, a precursor of platelet activating factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 118 (1): 344–350.
10. Malekin S.I., Kotelevtsev S.V., Gavrilova S.A., Fadyukova O.E., Golubeva A.V., Grinchenko M.I., Koshelev V.B., Kotelevtsev Y.V., Hamet P., Orlov S.N. Long-term normalization of blood pressure in SHR and 1-kidney 1-clip rats by synthetic precursor of stable PAF analogue without systemic effects in normotensive rats. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol. ISP.* 2011; 18 (2): 151–157. DOI: 10.1016/j.pathophys.2010.08.001.
11. Гусакова С.В., Рыдченко В.С., Смаглий Л.В., Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Тарасова О.С., Орлов С.Н. Влияние синтетического аналога фактора активации тромбоцитов 1-алкил-2-алкилкарбомуилглицерина на сократительные свойства сосудистых гладкомышечных клеток. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (5): 373–382. [Gusakova S.V., Rydchenko V.S., Smaglyi L.V., Plotnikov M.B., Chernysheva G.A., Tarasova O.S., Orlov S.N. Influence of synthetic analog of platelet activating factor 1-alkyl-2-alkylcarbomoilglycerine on vascular smooth muscle cell contractile properties. *Arterialnaia gipertonია*. 2017; 23 (5): 373–382 (in Russ.)].
12. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере. М.: ИНФРА, 1998: 528. [Tyurin Yu.N., Makarov A.A. Statistical analysis of the data on your computer. Moscow: INFRA Publ., 1998: 528 (in Russ.)].
13. Montrucchio G., Alloati G. & Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2000; 80 (4): 1669–1699. doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1669.
14. Snyder F. Platelet-activating factor and related lipid mediators. Springer Science & Business Media, 2013: 1–492. DOI: 10.1007/978-1-4684-5284-6.
15. Cunningham F.M. Lipid Mediators. Elsevier, 2016: 395.
16. Papakonstantinou V.D., Lagopati N., Tsilibary E.C., Demopoulos C.A., Philippopoulos A.I. A review on platelet activating factor inhibitors: could a new class of potent metal-based anti-inflammatory drugs induce anticancer properties? *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2017: 6947034. DOI: 10.1155/2017/6947034.
17. Liu Y. et al. Current understanding of platelet-activating factor signaling in central nervous system diseases. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (7): 5563–5572. DOI: 10.1007/s12035-016-0062-5.

Поступила в редакцию 15.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Хромова Наталья Юрьевна, канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник, Государственный институт органической химии и технологии, г. Москва.

Малекин Сергей Иванович, д-р хим. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, Государственный институт органической химии и технологии, г. Москва.

Гаврилова Светлана Анатольевна, канд. биол. наук, доцент, факультет фундаментальной медицины, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Котелевцев Сергей Васильевич, д-р хим. наук, вед. науч. сотрудник, биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Котелевцев Юрий Васильевич, канд. хим. наук, профессор, Сколковский институт науки и технологии, дер. Сколково, Московская область.

(✉) Котелевцев Сергей Васильевич, e-mail: Kotelevtsev@yandex.ru.

УДК 616.12-008.331.1-02:616.136.7-007.271]-085.  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-163-170>

For citation: Khromova N.Y., Malekin S.I., Gavrilova S.A., Kotelevtsev S.V., Kotelevtsev Yu.V. Hypotensive effect of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid in rats with renovascular hypertension. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 163–170.

## Hypotensive effect of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid in rats with renovascular hypertension

Khromova N.Y.<sup>1</sup>, Malekin S.I.<sup>1</sup>, Gavrilova S.A.<sup>2</sup>, Kotelevtsev S.V.<sup>2</sup>, Kotelevtsev Yu.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Research Institute of the Organic Chemistry and Technology  
 23, Shosse Entuziastov, Moscow, 111024, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University  
 27/1, Lomonosovsky Av., 1119991, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Center for Functional Genomics and Integrative Physiology, Skolkovo Institute of Science and Technology  
 100, Novaia Str., Skolkovo, Odintsovo District, Moscow Region, 143025, Russian Federation

### ABSTRACTS

The study describes the synthesis and hypotensive effects of stable platelet activation factor (PAF) precursor 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid (HMCP) on outbred Wistar rats with 1-kidney 1-clip (1K1C) renovascular hypertension. Intravenous injection of 0.1, 0.5, 1 and 5 mg/kg HMCP resulted in a sharp decline of up to 50% of MAP with subsequent restoration to initial level. In some hypertensive 1K1C rats HMCP has a prolonged effect with blood pressure stabilized at 75% of initial level after 30 min post injection. HMCP was toxic at higher doses with a LD50 around 3 mg/kg.

**Key words:** platelet activation factor (PAF), arterial hypertension, renal hypertension, alkyl acyl glycerol, alkyl acyl phosphatidic acid, 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid.

### 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

The authors state that there is no funding for the study.

### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Lomonosov Moscow State University.

Received 15.08.2018

Accepted 09.11.2018

Khromova Natalia Y., PhD, Senior Researcher, State Institute of Organic Chemistry and Technology, Moscow, Russian Federation.

Malekin Sergey I., DChSc, Professor, Senior Researcher, State Institute of Organic Chemistry and Technology, Moscow, Russian Federation.

**Gavrilova Svetlana A.**, Associate Professor, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russian Federation.

**Kotelevtsev Sergey V.**, DChSc, Senior Researcher, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russian Federation.

**Kotelevtsev Yuri V.**, PhD, Professor, Research Center for Functional Genomics and Integrative Physiology, Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow Region, Russian Federation.<sup>4</sup>

(✉) **Kotelevtsev Sergey V.**, e-mail: [Kotelevtsev@yandex.ru](mailto:Kotelevtsev@yandex.ru).

УДК 57.089.24:611.018.46:616.127-005.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-171-179>

Для цитирования: Чернявский А.М., Фомичев А.В., Никитин Н.А., Повещенко О.В., Карева Ю.В., Гуляева К.К., Минин С.М. Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоезином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в отдаленный период наблюдения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 171–179.

## Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоезином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в отдаленный период наблюдения

Чернявский А.М., Фомичев А.В., Никитин Н.А., Повещенко О.В., Карева Ю.В., Гуляева К.К., Минин С.М.

*«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации ( «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России) Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

### РЕЗЮМЕ

**Цель** — оценить изменения миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ после применения трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией прекондиционированных эритропоезином аутологичных клеток костного мозга (АККМ) в хирургии ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Больные ИБС ( $n = 40$ , средний возраст  $(58,0 \pm 6,9)$  лет, 9 женщин) с диффузным и (или) дистальным поражением правой коронарной артерии (ПКА) рандомизированы на две группы. Пациентам из группы исследования ( $n = 23$ ) выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) системы левой коронарной артерии (ЛКА) с имплантацией прекондиционированных эритропоезином АККМ в область нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), пациентам из группы контроля ( $n = 17$ ) выполнено АКШ системы ЛКА. Оценка показателей перфузии миокарда (SSS, SRS, SDS) по данным ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ проведена за 1–2 сут до и через 12 мес после оперативного лечения.

**Результаты.** При прицельной оценке перфузии миокарда в типичном бассейне кровоснабжения ПКА у пациентов из группы исследования выявили уменьшение SSSRCA с 7,0 [5,5; 10,5] до 4,0 [1,0; 5,5] ( $p < 0,01$ ), SRSRCA с 3,0 [0,0; 7,0] до 1,0 [0,0; 3,5] ( $p < 0,01$ ) и SDSRCA с 3,0 [1,0; 4,0] до 1,0 [0,0; 2,0] ( $p = 0,03$ ). У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения ПКА выявили значимое уменьшение только SSSRCA с 8,0 [6,0; 12,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** В отдаленные сроки наблюдения процедура трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией прекондиционированных эритропоезином АККМ вызывает улучшение перфузии миокарда у пациентов с диффузным и (или) дистальным поражением ПКА.

**Ключевые слова:** сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стволовые клетки, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, аортокоронарное шунтирование.

✉ Минин Станислав Михайлович, e-mail: s\_minin@meshalkin.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти населения во всем мире. Несмотря на явный прогресс в медикаментозном и хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС), показатели заболеваемости, госпитализации и смертности не уменьшаются [1].

На сегодняшний день аортокоронарное шунтирование (АКШ) получило достаточно широкое распространение в лечении как острых, так и хронических форм ИБС. Низкие показатели смертности, высокая клиническая эффективность и увеличение продолжительности жизни больных свидетельствуют о преимуществе АКШ перед медикаментозным лечением, особенно при многососудистых вариантах поражения коронарного русла [2].

Однако, несмотря на всю эффективность хирургического лечения и современные достижения фармакотерапии, существует определенная группа пациентов, для которых все перечисленные методы лечения остаются малоэффективными [3]. К этой группе относятся пациенты с диффузным поражением интрамуральных ветвей коронарных артерий, а также пациенты, ранее перенесшие операцию прямой реваскуляризации миокарда с плохим результатом [4]. Это привело к разработке и внедрению новых методов лечения, в том числе связанных с применением различных клеточных технологий.

В последние годы активно изучается возможность улучшения перфузии и сократимости миокарда у больных ИБС на основе стимуляции неоангиогенеза, в частности за счет интрамиокардиального введения различных аутологичных клеток костного мозга [5]. После проведения ряда крупных исследований эффекта применения моноклеарной фракции костномозгового происхождения с целью ангио- и васкулогенеза, которые продемонстрировали неоднозначные результаты, был начат поиск возможных вариантов повышения эффективности клеток костномозгового происхождения [6]. Одним из направлений такой работы явилось использование различных факторов роста для прекодиционирования моноклеарных клеток костного мозга. В частности, активно стал применяться эритропоэтин – гормон, продуцируемый почками, основным эффектом которого является усиление гемопоэза костного мозга. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что применение эритропоэтина во время ишемии или реперфузии миокарда приводит к ограничению зоны инфаркта и степени апоптоза [7].

В ряде работ были показаны безопасность назначения эритропоэтина пациентам с острым инфарктом миокарда, а также его эффективность в отношении уменьшения зоны инфарктированного миокарда и улучшения сократимости [8]. Вместе с тем нет однозначных результатов, характеризующих изменения уровня микроциркуляторной перфузии при имплантации клеточных элементов, стимулированных эритропоэтином в отдаленный период.

Цель работы – оценить изменения перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в отдаленный период после применения трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией прекодиционированных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга (АККМ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 40 больных ИБС (средний возраст  $58,0 \pm 6,9$  лет, 9 женщин), которым рекомендовано хирургическое лечение (АКШ). Согласно дизайну, после определения показаний к операции методом «конвертов» выполнялась рандомизация пациентов в одну из двух групп. Пациентам группы исследования ( $n = 23$ ) выполнялись АКШ бассейна левой коронарной артерии (ЛКА), интрамиокардиальная имплантация АККМ в лазерные каналы нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) (бассейн кровоснабжения правой коронарной артерии). Пациентам группы контроля ( $n = 17$ ) выполнялось только коронарное шунтирование бассейна ЛКА.

С целью определения функционального класса (ФК) стенокардии использована классификация CCS. Согласно классификации CCS, большинство пациентов имели III ФК стенокардии. В группе исследования 78,3% пациентов имели III ФК; 16,2% – II ФК; 5,4% имели нестабильную стенокардию. В группе контроля 71,2% пациентов имели III ФК; 16,6% – II ФК; 3,3% – I ФК стенокардии, 8,9% – нестабильную стенокардию. По данным анамнеза, 75,1% пациентов перенесли инфаркт миокарда в разные сроки до операции, подтвержденный клинико-инструментальными методами исследования. Также выполнялась оценка ФК сердечной недостаточности (СН) по NYHA. В группе исследования 62,1% пациентов имели II ФК СН; 37,9% – III ФК. В группе контроля 56,6% пациентов имели III ФК СН; 40% – II ФК; 3,3% – I ФК.

Критерии включения пациентов: возраст 18–80 лет; диффузное и (или) дистальное пораже-

ние правой коронарной артерии, невозможность шунтирования; наличие в области операции жизнеспособного (гибернированного) миокарда.

Критерии исключения пациентов: сопутствующая кардиальная патология, требующая хирургической коррекции; выявление злокачественных опухолей за последние 5 лет; сосудистые пролиферативные заболевания (диабетическая ретинопатия, артериовенозные мальформации, гемангиомы); уровень фракции выброса ЛЖ  $< 30\%$ .

Всем пациентам после вводного наркоза и интубации выполняли забор аспирата костного мозга посредством пункции задней ости подвздошной кости. Объем получаемого аспирата составлял 50 мл. Аспират забирали в стерильный флакон с гепаринизированным физиологическим раствором в соотношении «аспират : физиологический раствор» – 1 : 3 с конечной концентрацией гепарина 50 ед в 1 мл. Во время АКШ производилась подготовка клеточного продукта в специализированной лаборатории. Принцип метода выделения клеточного материала был основан на различии в плотности форменных элементов крови. Смесь полисахарида фикола и рентгеноконтрастного вещества (изопака, верографина) создавала градиент с плотностью, позволяющей при центрифугировании разделить клетки костного мозга на мононуклеарную фракцию, в которую входят лимфоциты, субпопуляция моноцитов, бластные гемопоэтические клетки от фракции, содержащей гранулоциты и эритроциты. Заключительным этапом выполнялась инкубация клеточного материала эритропоэтином (рекормоном).

После наложения дистальных анастомозов выполнялось формирование трех радиально расположенных слепых лазерных каналов при помощи волоконного лазера «ИРЭ-Полус 1,56 мкм» (г. Фрязино, Россия). Режим лазерного излучения был импульсным, длительность импульса – 20 мс, интервал между импульсами – 20 мс. Мощность излучения – 7 Вт. Длина каналов определялась размером реваскуляризируемой области. Далее с целью создания замкнутой полости на устье каналов накладывался п-образный шов, производилось введение взвеси стволовых клеток, после чего п-образный шов завязывался.

Перфузионная ОФЭКТ миокарда проводилась с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (препарат «Технетрил», ООО «Диамед», Россия) в два этапа – в покое и после нагрузочной пробы. В качестве нагрузочной пробы проводили фармакологический стресс-тест с внутривенным введением аденозина в дозировке 140 мг/кг/мин в течение 4 мин. На 2-й мин ин-

фузии аденозина внутривенно болюсом вводили 555–740 МБк радиофармпрепарата. Сбор данных проводили на гибридной ОФЭКТ/КТ системе Infinia Hawkeye (GE Healthcare, США) через 60–90 мин после введения радиофармпрепарата без коррекции поглощения излучения.

При анализе полученных изображений использовали программный пакет Quantitative Perfusion SPECT (Cedars-Sinai Medical Center, США), представленный на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare, США). Оценку нарушений перфузии миокарда ЛЖ проводили в соответствии с актуальными рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) [9]. Использовали 17-сегментарную модель миокарда ЛЖ и 5-балльную шкалу оценки нарушений перфузии в каждом сегменте миокарда, где: 0 – норма; 1 – сомнительная гипоперфузия; 2 – умеренная гипоперфузия; 3 – выраженная гипоперфузия и 4 – аперфузия [9, 10]. Вычисляли сумму баллов дефектов перфузии миокарда ЛЖ в покое Summed Rest Score (SRS) и после нагрузки Summed Stress Score (SSS), сумму баллов стресс-индуцированного (преходящего) дефекта перфузии Summed Different Score (SDS) с учетом зон улучшения перфузии после нагрузки. Прицельно вычисляли данные показатели для сегментов миокарда в типичном бассейне кровоснабжения ПКА ( $SSS_{RCA}$ ,  $SRS_{RCA}$ ,  $SDS_{RCA}$ ).

Эмпирические распределения данных исследовались на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка. Распределения данных считались согласованными с нормальным распределением при  $p > 0,05$ . Учитывая небольшое количество испытуемых и преимущественное ненормальное распределение данных, для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовали непараметрические критерии: непарный U-критерий Манна – Уитни, парный T-критерий Вилкоксона. Статистические дескриптивные характеристики представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей  $Me [Q_1; Q_3]$  для числовых данных. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т. е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ . Все статистические расчеты выполнены с применением языка статистического программирования R (R CoreTeam. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2018, <https://www.R-project.org>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Перфузионная ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ была выполнена 40 пациентам за 1–2 сут до и через 12 мес после оперативного лечения. Пациенты из группы исследования с уменьшением  $\text{SSS}_{\text{RCA}} \geq 3,0$  баллов при контрольном исследовании через 12 мес после оперативного лечения были определены в подгруппу респондентов, соответственно пациенты с уменьшением  $\text{SSS}_{\text{RCA}} \leq 3,0$  баллов – в подгруппу нереспондентов. Значение изменения  $\text{SSS}_{\text{RCA}}$  на 3,0 балла для разделения пациентов на подгруппы определено как медиана изменения  $\text{SSS}_{\text{RCA}}$ .

*Интраоперационные данные.* Процедура забора аспирата костного мозга переносилась хорошо, постпункционных кровотечений и гематом не обнаружено. Процедура коронарного шунтирования выполнялась в условиях искусственного кровообращения по стандартной технологии. В послеопе-

рационном периоде не выявлено нарушений сердечного ритма и проводимости. На завершающем этапе операции после прекращения окклюзии аорты у всех пациентов отмечалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности.

*Перфузия миокарда.* При контрольном исследовании через 12 мес после хирургического лечения выявили значимое уменьшение  $\text{SSS}$  как у пациентов из группы исследования с 9,0 [7,0; 13,5] до 5,0 [3,0; 10,5] ( $p < 0,01$ ), так и у пациентов из группы контроля – с 16,0 [13,0; 19,0] до 9,0 [6,0; 13,0] ( $p < 0,01$ ). При этом у пациентов из группы исследования также выявили уменьшение  $\text{SRS}$  с 3,0 [1,0; 12,0] до 2,0 [1,0; 6,5] ( $p = 0,01$ ). У пациентов из группы контроля значимого уменьшения  $\text{SRS}$  не отмечалось (до лечения 9,0 [3,0; 15,0], через 12 мес после – 7,0 [2,0; 10,0],  $p = 0,26$ ). Данные перфузионной ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ до и после оперативного лечения представлены в табл. 1, рис.

Таблица 1  
Table 1

Данные перфузионной ОФЭКТ миокарда с $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ за 1–2 сут до и через 12 мес после оперативного лечения, $Me [Q_1; Q_3]$						
The data of myocardial perfusion SPECT with $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 1–2 days before and 12 months after surgical treatment, $Me [Q_1; Q_3]$						
Показатель Characteristic	Группа исследования, $n = 23$ Treatment group $n = 23$			Группа контроля, $n = 17$ Control group $n = 17$		
	до лечения before treatment	через 12 мес после лечения 12 months after treatment	$p$	до лечения before treatment	через 12 мес по- сле лечения 12 after treatment	$p$
Summed Stress Score (SSS)	9,0 [7,0; 13,5]	5,0 [3,0; 10,5]	<0,001	16,0 [13,0; 19,0]	9,0 [6,0; 13,0]	0,001
Summed Rest Score (SRS)	3,0 [1,0; 12,0]	2,0 [1,0; 6,5]	0,011	9,0 [3,0; 15,0]	2,0 [7,0; 10,0]	0,266
Summed Different Score (SDS)	4,0 [2,0; 7,0]	2,0 [0,5; 4,0]	0,111	6,5 [4,0; 13,0]	3,5 [2,0; 5,0]	0,003
SSS в бассейне ПКА ( $\text{SSS}_{\text{RCA}}$ ) SSS in the basin RCA ( $\text{SSS}_{\text{RCA}}$ )	7,0 [5,5; 10,5]	4,0 [1,0; 5,5]	<0,001	8,0 [6,0; 12,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,003
SRS в бассейне ПКА ( $\text{SRS}_{\text{RCA}}$ ) SRS in the basin RCA ( $\text{SRS}_{\text{RCA}}$ )	3,0 [0,0; 7,0]	1,0 [0,0; 3,5]	0,003	4,0 [1,0; 7,0]	2,0 [1,0; 6,0]	0,133
SDS в бассейне ПКА ( $\text{SDS}_{\text{RCA}}$ ) SDS in the basin RCA ( $\text{SDS}_{\text{RCA}}$ )	3,0 [1,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,025	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,105

Примечание. ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПКА – правая коронарная артерия.  
Note. SPECT – single photon emission computerized tomography, RCA – right coronary artery.

*Оценка перфузии в бассейне кровоснабжения ПКА.* При прицельной оценке перфузии миокарда в типичном бассейне кровоснабжения ПКА у пациентов из группы исследования выявили уменьшение  $\text{SSS}_{\text{RCA}}$  с 7,0 [5,5; 10,5] до 4,0 [1,0; 5,5] ( $p < 0,01$ ),  $\text{SRS}_{\text{RCA}}$  – с 3,0 [0,0; 7,0] до 1,0 [0,0; 3,5]

( $p < 0,01$ ) и  $\text{SDS}_{\text{RCA}}$  – с 3,0 [1,0; 4,0] до 1,0 [0,0; 2,0] ( $p = 0,03$ ).

У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения ПКА выявили значимое уменьшение только  $\text{SSS}_{\text{RCA}}$  – с 8,0 [6,0; 12,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ( $p < 0,01$ ).

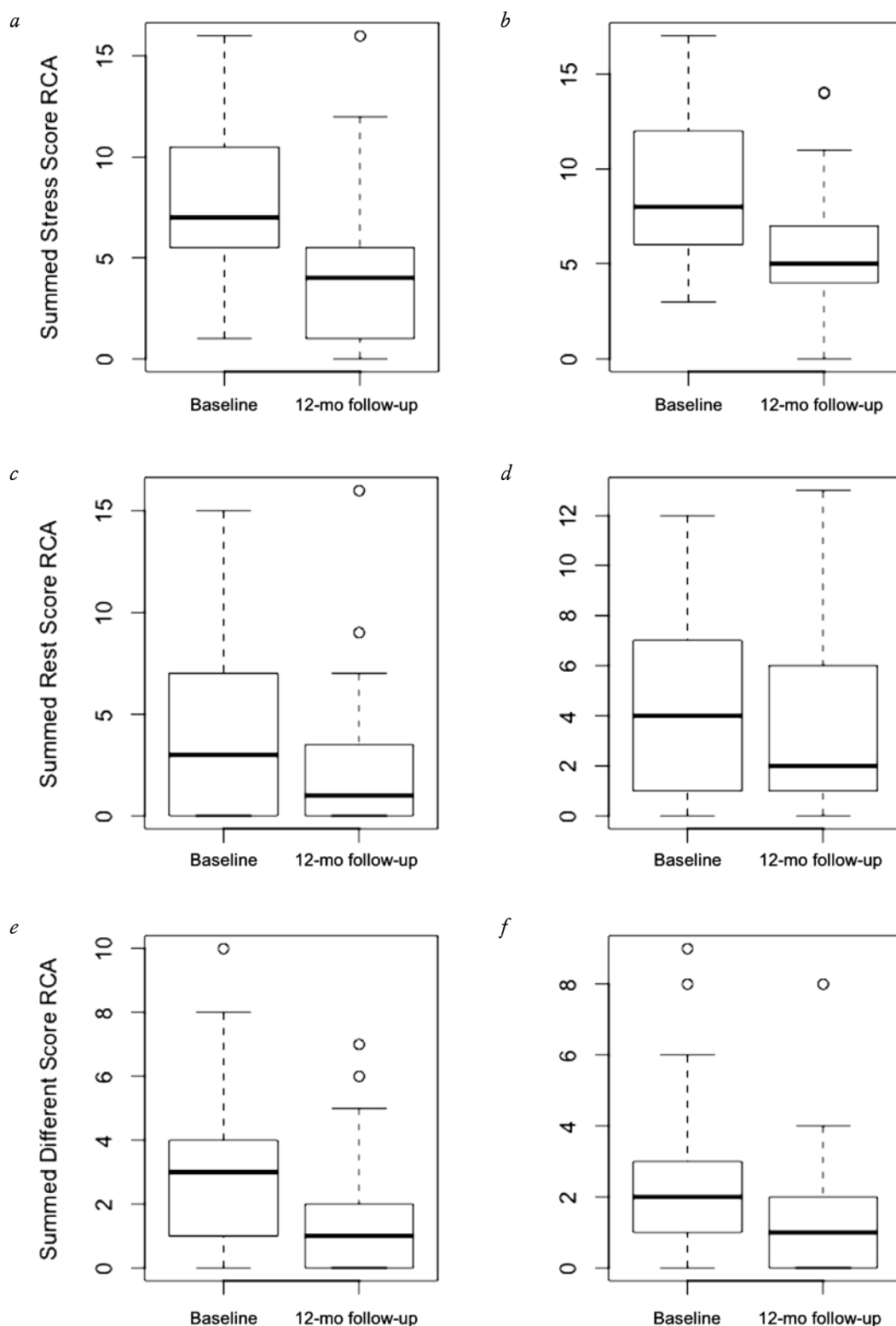


Рисунок. Диаграммы «ящик с усами», отражающие динамику изменений показателей перфузии миокарда в типичном бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии ( $SSS_{RCA}$ ,  $SRS_{RCA}$ ,  $SDS_{RCA}$ ) у пациентов из группы исследования (*a*, *c*, *e*), из группы контроля (*b*, *d*, *f*)

Figure. Diagrams “a box with mustache”, reflecting the dynamics of changes in myocardial perfusion indices in a typical blood supply basin of the right coronary artery ( $SSS_{RCA}$ ,  $SRS_{RCA}$ ,  $SDS_{RCA}$ ) in patients from the treatment group (*a*, *c*, *e*), and the control group (*b*, *d*, *f*)

Т а б л и ц а 2  
T a b l e 2

Сравнение показателей перфузионной сцинтиграфии миокарда с $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ за 1–2 сут до оперативного лечения у респондентов и нереспондентов на интрамиокардиальную инъекцию аутологичных клеток костного мозга, $Me [Q_1; Q_3]$			
Comparison of myocardial perfusion scintigraphy with $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 1–2 days before surgical treatment among respondents and non-respondents for intramyocardial injection of autologous bone marrow cells, $Me [Q_1; Q_3]$			
Показатель Characteristic	Подгруппа респондентов, $n = 13$ Subgroup of respondents	Подгруппа нереспондентов, $n = 10$ Subgroup of non-respondents	$p$
Summed Stress Score (SSS)	9,0 [8,0; 13,0]	10,5 [4,75; 21,5]	0,925
Summed Rest Score (SRS)	3,0 [1,0; 6,0]	7,5 [1,5; 16,25]	0,333
Summed Different Score (SDS)	4,0 [1,0; 7,0]	3,5 3,0; 5,5]	0,616
SSS в бассейне ПКА ( $SSS_{RCA}$ ) SSS in the RCA basin ( $SSS_{RCA}$ )	7,0 [6,0; 10,0]	7,0 [4,25; 11,5]	0,875
SRS в бассейне ПКА ( $SRS_{RCA}$ ) SRS in the RCA basin ( $SRS_{RCA}$ )	3,0 [0,0; 5,0]	4,5 [1,5; 9,5]	0,1
SDS в бассейне ПКА ( $SDS_{RCA}$ ) SDS in the RCA basin ( $SDS_{RCA}$ )	4,0 [1,0; 7,0]	1,5 [1,0; 3,75]	0,139

П р и м е ч а н и е. ПКА – правая коронарная артерия.  
N o t e. RCA – right coronary artery.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования интрамиокардиальная имплантация активированных эритропоэтином АККМ не имела осложнений. Летальности и больших сердечно-сосудистых событий у выписанных пациентов не было.

К настоящему времени в мировой практике уже накоплен многолетний опыт использова-

ния клеточной терапии при различных формах ИБС [10]. Так, в 2007 г. А. Abdel-Lafit и соавт. [11] представили систематизированные данные мета-анализа 18 наиболее полноценных мировых научных исследований, включавших 999 пациентов. В этой работе был сделан вывод, что трансплантация АККМ в миокард при указанной патологии безопасна и способствует улучшению физиологических и анатомических параметров миокарда, улучшает функциональное состояние пациентов и может в дальнейшем войти в стандарты лечения. В различных клинических исследованиях также были продемонстрированы улучшение перфузии поврежденного миокарда [12], повышение региональной и глобальной сократительной способности миокарда [13], уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка, уменьшение зоны инфарктного рубца [14]. Тем не менее остается ряд вопросов, касающихся повышения эффективности активации клеточных элементов и отбора пациентов на данный вид терапии.

В представленном нами исследовании пациентам из группы исследования, которым были введены активированные эритропоэтином АККМ, отмечались сходные положительные данные в динамике переходящего дефекта перфузии. По всей видимости, это обусловлено общим эффектом от АКШ и относительно сохранным миокардиальным резервом у обследуемых пациентов. Вместе с тем анализ изменений регионарной перфузии в бассейне ПКА, куда были непосредственно имплантированы активированные эритропоэтином АККМ, показал достоверно более значимую положительную динамику перфузии, чем у пациентов группы контроля. Это позволяет сделать вывод, что при введении в данную область клеточных элементов запускаются механизмы неоангиогенеза и васкулогенеза, что приводит к уменьшению участков как ишемизированного, так и гибернированного миокарда.

В процессе исследования нами также была предпринята попытка определить группу респондеров и нереспондеров на данный вид терапии в зависимости от прироста среднего размера дефекта перфузии. Однако значимых различий в размере выраженности нарушения микроциркуляции на дооперационном этапе не выявлено. Одним из объяснений данного факта может служить небольшое количество пациентов, включенных в исследование, что требует продолжения набора материала.

Важным остается обсуждение вопроса о безопасности введения стволовых клеток. В единич-

ных экспериментальных работах показано, что у ряда клеточных элементов существует потенциальная опасность в отношении малигнизации [15]. В нашем исследовании ни в одном случае в указанные сроки наблюдения не отмечено возникновения онкологических процессов, что позволяет согласиться с мнением других исследователей о безопасности использования данного вида терапии для лечения заболеваний сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным перфузионной ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ процедура прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с интрамиокардиальной инъекцией стимулированных эритропоэтином АККМ является эффективной методикой лечения больных ИБС с диффузным и (или) дистальным поражением ПКА. В зонах введения АККМ отмечается достоверное улучшение перфузии в отдаленные сроки наблюдения.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Чернявский А.М., Фомичев А.В., Минин С.М., Певченко О.В., Карева Ю.Е. – разработка концепции и дизайна исследования. Минин С.М., Никитин Н.А., Гуляева К.К. – анализ и интерпретация данных. Чернявский А.М., Минин С.М. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Чернявский А.М., Фомичев А.В., Минин С.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00057).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено лечебно-экспертной комиссией НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России (протокол № 56 от 18.12.2016).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 1 (3): 4–8. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the working Russian population. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2002; 1 (3): 4–8 (in Russ.)].
2. Чернявский А.М., Караськов А.М., Мироненко С.П., Ковляков В.А. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза. *Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 26 (2): 126–131. [Chernyavsky A.M., Karaskov A.M., Mironenko S.P., Kovlyakov V.A. Surgical correction of multifocal atherosclerosis. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 26 (2): 126–131 (in Russ.)].
3. Симоненко В.Б., Борисов И.А., Блеткин А.Н., Захаров С.В., Далинин В.В. Реваскуляризация миокарда: аортокоронарное шунтирование или стентирование? *Клин. мед.* 2008; 86 (3): 13–17. [Simonenko V.B., Borisov I.A., Bletkin A.N., Zakharov S.V., Dalinin V.V. Revascularization of myocardium: coronary artery bypass grafting or stenting? *Klin. med. – Klin. med.* 2008; 86 (3): 13–17 (in Russ.)].
4. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Оценка эффективности методов реваскуляризации миокарда в рандомизированных исследованиях. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2001; 2 (5): 16–49. [Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Samorodskaya I.V. Evaluation of the effectiveness of myocardial revascularization methods in randomized studies. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya»*. 2001; 2 (5): 16–49 (in Russ.)].
5. Давыденко В.В., Гриценко В.В., Афанасьев Б.В., Матюков А.А., Майоров Н.В., Лапекин С.В., Рощупкин С.С. Использование клеток аутологичного костного мозга для улучшения перфузии миокарда при хирургическом лечении больных пороками клапанов сердца. *Гены и клетки*. 2011; 6 (3): 60–66. [Davydenko V.V., Gritsenko V.V., Afanasyev B.V., Matyukov A.A., Mayorov N.V., Lapekin S.V., Roshchupkin C.C. Use of autologous bone marrow cells to improve myocardial perfusion in surgical treatment of patients with valvular defect heart. *Geny i kletki – Genes and Cells*. 2011; 6 (3): 60–66 (in Russ.)].
6. Романов Ю.А., Смирнов В.Н. Стволовые клетки и регенерация сердца. *Кардиологический вестник*. 2007; 2 (2): 61–63. [Romanov Yu.A., Smirnov V.N. Stem cells and cardiac regeneration. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2007; 2 (2): 61–63 (in Russ.)].
7. Klopsch C., Furlani D., Gäbel R., Li W., Pittermann E., Ugurlucan M. et al. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13 (4): 664–679.
8. Dimitrova K.R., Leitman I.M. Intramyocardial transplantation of endothelial progenitor cells and erythropoietin: a new scope for the treatment of cardiovascular disease. *J. Surg. Res.* 2013; 183 (2): 550–552. DOI: 10.1016/j.jss.2012.05.010.
9. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bengel F., De Bondt P. et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging

- with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 42 (12): 1929–1940. DOI: 10.1007/s00259-015-3139-x.
10. Herrmann J.L., Abarbanell A.M., Weil B.R., Wang Y., Wang M., Tan J., Meldrum D.R. Cell-based therapy for ischemic heart disease: a clinical update. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (5): 1714–1722. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.079.
11. Abdel-Latif A., Bolli R., Tleyjeh I.M., Montori V.M., Perin E.C., Hornung C.A. et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 28 (10): 989–997.
12. Hamano K., Nishida M., Hirata K., Mikamo A., Li T.S., Harada M. et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn. Circ. J.* 2001; 65 (9): 845–847.
13. Beeres S.L., Bax J.J., Dibbets P., Stokkel M.P., Zeppenfeld K., Fibbe W.E. et al. Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic ischemia. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (4): 574–580.
14. Tse H.F., Thambar S., Kwong Y.L., Rowlings P., Bellamy G., McCrohon J. et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur. Heart J.* 2007; 28 (24): 2998–3005.
15. Григорян А.С., Кругляков П.В. Спонтанная злокачественная трансформация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в культуре – происходит ли она в действительности? *Гены и клетки*. 2009; 4 (4): 78–82. [Grigoryan A.S., Kruglyakov P.V. Spontaneous malignant transformation of multipotent mesenchymal stromal cells in culture: does it actually occur? *Geny i kletki – Genes and Cells*. 2009; 4 (4): 78–82 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 02.09.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Чернявский Александр Михайлович**, д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-9818-8678.

**Фомичев Алексей Вячеславович**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-8576-9617.

**Никитин Никита Александрович**, врач-рентгенолог, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-5643-9109.

**Повешченко Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, зав. лабораторией клеточных технологий, Центр новых технологий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-9956-0056.

**Карева Юлия Евгеньевна**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-000207787-4692.

**Гуляева Ксения Константиновна**, аспирант, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск.

**Минин Станислав Михайлович**, канд. мед. наук, руководитель группы томографии и ядерной медицины, Центр новых технологий; зав. отделением радиоизотопной диагностики, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-6626-6408.

(✉) **Минин Станислав Михайлович**, e-mail: s\_minin@meshalkin.ru.

УДК 57.089.24:611.018.46:616.127-005.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-171-179>

For citation: Chernyavskiy A.M., Fomichev A.V., Nikitin N.A. Poveshchenko O.V., Kareva J.E., Gulyaeva K.K., Minin S.M. Effect of intramyocardial injection of erythropetin stimulated autologus bone marrow cells on myocardial perfusion using <sup>99m</sup>Tc-MIBI spect in long-term. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 171–179.

## Effect of intramyocardial injection of erythropetin stimulated autologus bone marrow cells on myocardial perfusion using <sup>99m</sup>Tc-MIBI spect in long-term

**Chernyavskiy A.M., Fomichev A.V., Nikitin N.A. Poveshchenko O.V., Kareva J.E., Gulyaeva K.K., Minin S.M.**

*Meshalkin National Medical Research Center  
15, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation*

**ABSTRACT**

**Purpose.** To evaluate the changes of myocardial perfusion using  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI single-photon emission computed tomography (SPECT) after the intramyocardial implantation of erythropoietin preconditioned autologous bone marrow cells (ABMC) in laser channels during coronary artery disease (CAD) surgery.

**Materials and methods.** Randomized study of 40 patients (mean age  $58.0 \pm 6.9$ , 9 females) with diffuse and (or) distal right coronary artery disease (RCA). Patients of the study group ( $n = 23$ ) underwent coronary artery bypass grafting (CABG) of the left coronary artery (LCA) system and intramyocardial implantation of erythropoietin preconditioned ABMC in the left ventricular (LV) inferior wall. Patients of the control group ( $n = 17$ ) underwent CABG of the LCA system only.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT performed 1–2 days before and 12 months after surgery.

**Results.** In study group after 12-month follow-up the summed stress score in a typical RCA supply area ( $\text{SSS}_{\text{RCA}}$ ) improved from 7.0 [5.5; 10.5] to 4.0 [1.0; 5.5] ( $p < 0.01$ ), summed rest score ( $\text{SRS}_{\text{RCA}}$ ) improved from 3.0 [0.0; 7.0] to 1.0 [0.0; 3.5] ( $p < 0.01$ ), and summed different score ( $\text{SDS}_{\text{RCA}}$ ) improved from 3.0 [1.0; 4.0] to 1.0 [0.0; 2.0] ( $p = 0.03$ ). Control group patients after 12-month follow-up showed significant improvement of  $\text{SSS}_{\text{RCA}}$  only – from 8.0 [6.0; 12.0] to 5.0 [4.0; 7.0] ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** After 12-month follow-up in patients with diffuse and (or) distal RCA disease, the procedure of intramyocardial implantation of the erythropoietin preconditioned ABMC in laser channels is demonstrated to be safe and induces the improvement of myocardial perfusion.

**Key words:** radionuclide imaging, single photon emission computed tomography (SPECT), myocardial perfusion imaging (MPI), coronary artery disease (CAD), stem cells, coronary artery bypass grafting (CABG).

**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**

The research was conducted with the support of the grant from the Russian Science Foundation (project № 16-15-00057).

**CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS**

The study was approved by the local ethics committee under the named after Meshalkin National Medical Research Center (Protocol No. 56 of 18.12.2016).

Received 02.09.2018

Accepted 09.11.2018

**Chernyavskiy Alexander M.**, DM, Professor, Head of the Center of Aorta, Coronary and Peripheral Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9818-8678.

**Fomichev Alexey V.**, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Aorta and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8576-9617.

**Nikitin Nikita A.**, Radiologist, Radiology Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5643-9109.

**Poveschenko Olga V.**, PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9956-0056.

**Kareva Yuliya E.**, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Aorta and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-000207787-4692.

**Gulyaeva Kseniya K.**, PhD Student, Department of Aorta and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation.

**Minin Stanislav M.**, PhD, Head of the Radioisotope Diagnosis Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6626-6408.

(✉) Minin Stanislav M., e-mail: s\_minin@meshalkin.ru.

УДК 618.19-006.66:576.35:577.112

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-180-186>

Для цитирования: Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Литвинова Л.С., Скуратовская Д.А., Рудиков Е.В., Садыкова А.А., Новицкий В.В. Комплексное исследование роли системы тиоредоксина в пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 180–186.

## Комплексное исследование роли системы тиоредоксина в пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы

Шахристова Е.В.<sup>1</sup>, Степовая Е.А.<sup>1</sup>, Носарева О.Л.<sup>1</sup>, Литвинова Л.С.<sup>2</sup>, Скуратовская Д.А.<sup>2</sup>, Рудиков Е.В.<sup>1</sup>, Садыкова А.А.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта)  
Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, 14

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Редокс-белки (тиоредоксин, глутаредоксин) являются ключевыми макромолекулами, способными осуществлять модуляцию внутриклеточных процессов, что определяет выбор направления исследования в области редокс-зависимого управления пролиферацией клеток. Изучение молекулярных механизмов возникновения, развития и прогрессии злокачественных новообразований лежит в основе поиска опухоль-ассоциированных маркеров и потенциальных мишеней для противоопухолевой персонализированной терапии.

**Цель исследования** – установление роли системы «тиоредоксин – тиоредоксинредуктаза» в нарушении пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы при действии блокатора циклинзависимых протеинкиназ росковитина.

**Материалы и методы.** Исследование проведено с использованием культуры клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7, инкубируемых в присутствии и отсутствии росковитина в конечной концентрации 20 мкмоль/л в течение 18 ч. Определяли внутриклеточное содержание тиоредоксина и белков-регуляторов пролиферации (циклина Е и циклинзависимой протеинкиназы 2) методом вестерн-блоттинга, уровень экспрессии мРНК тиоредоксина – методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени и активность тиоредоксинредуктазы – спектрофотометрическим методом.

**Результаты.** Установлено, что снижение пролиферативной активности опухолевых клеток линии MCF-7, инкубированных в присутствии росковитина, сопровождалось уменьшением содержания циклина Е и циклинзависимой киназы на фоне снижения уровня экспрессии мРНК тиоредоксина и увеличения активности тиоредоксинредуктазы.

**Выводы.** При действии блокатора циклинзависимых протеинкиназ росковитина было выявлено участие компонентов системы тиоредоксина (тиоредоксин, тиоредоксинредуктаза) в нарушении пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7.

**Ключевые слова:** тиоредоксин, аденокарцинома молочной железы, редокс-регуляция, пролиферация.

✉ Шахристова Евгения Викторовна, e-mail: shaxristova@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Редокс-белки (тиоредоксин, глутаредоксин) являются ключевыми макромолекулами, способными осуществлять модуляцию внутриклеточных процессов [1, 2], что определяет выбор направления исследования в области редокс-зависимого управления пролиферацией клеток. Изучение молекулярных механизмов возникновения, развития и прогрессии злокачественных новообразований лежит в основе поиска опухоль-ассоциированных маркеров и потенциальных мишеней для противоопухолевой персонализированной терапии.

Система тиоредоксина, включая в себя два белка-фермента – тиоредоксин (КФ 1.8.4.8) и НАДФН-зависимую тиоредоксинредуктазу (КФ 1.8.1.9), осуществляет защиту клеток от свободно-радикального повреждения макромолекул, выступая в роли ловушки гидроксильного анион-радикала. Она способствует реализации каталитической активности ряда ферментов (пероксиредоксинов, рибонуклеотидредуктазы, метионинсульфоксидредуктазы), регулирует активность редокс-зависимых факторов транскрипции (p53, NF-kB, AP-1, Nrf2), связанных с процессами пролиферации клеток, способствует фолдингу белков [1, 2]. Поскольку многие транскрипционные факторы имеют аминокислотные остатки цистеина в ДНК-связывающих доменах, которые могут подвергаться окислению, большое значение имеет восстановительный потенциал системы тиоредоксина, необходимый для поддержания функционального состояния белковых молекул. Большинство исследований свидетельствует о том, что редокс-зависимая регуляция при участии тиоредоксина происходит в цитоплазме, где осуществляются ключевые процессы внутриклеточных сигнальных механизмов [1]. В то же время высказано предположение, что тиоредоксин может обеспечивать регуляцию транскрипции определенных генов в ядре [3].

Таким образом, можно предположить, что система тиоредоксина может влиять на функционирование белков-регуляторов пролиферации опухолевых клеток, что обусловило проведение настоящего исследования.

Цель исследования – установление роли системы «тиоредоксин – тиоредоксинредуктаза» в нарушении пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы при действии блокатора циклинзависимых протеинкиназ росковитина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании была использована культура клеток линии MCF-7 (эпителиоподобная адено-

карцинома молочной железы человека), полученная из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии Российской академии наук (г. Санкт-Петербург). Использовались клетки, жизнеспособность которых в тесте с трипановым синим (Serva, США) составляла не менее 85%. Культивирование клеток линии MCF-7 осуществлялось при 37 °C и 5%-м растворе двуокси углерода адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей ЕМЕМ (НПП «ПанЭко», Россия) и эмбриональную телячью сыворотку (Invitrogen, США) в соотношении 9 : 1, а также 1% заменимых аминокислот (НПП «ПанЭко», Россия), 10 мкг/мл бычьего инсулина (НПП «ПанЭко», Россия), 0,3 мг/мл L-глутамин (НПП «ПанЭко», Россия) и 100 мкг/мл гентамицина (ICN, США). Полученную клеточную культуру снимали с поверхности культурального флакона смесью трипсин-версена и стандартизовали до  $4,0 \times 10^6$  клеток/мл, разбавляя полной питательной средой. Модуляция пролиферативной активности клеток аденокарциномы молочной железы достигалась путем добавления в культуральную среду 20 мкмоль/л росковитина (Sigma Aldrich, США), ингибитора циклинзависимых протеинкиназ [4]. Культивирование опухолевых клеток в присутствии и отсутствии росковитина проводили в течение 18 ч в 48-луночных планшетах, после чего клеточный материал использовали для количественного определения показателей состояния системы тиоредоксина и пролиферации клеток.

Для характеристики состояния системы тиоредоксина в клетках линии MCF-7 определяли экспрессию мРНК и содержание тиоредоксина, активность тиоредоксинредуктазы. Для количественного определения экспрессии мРНК тиоредоксина предварительно проводили выделение мРНК фенол-хлороформным методом из образцов клеток, хранившихся при температуре –80 °C в растворе RNA later Stabilization Reagent (QIAGEN, Германия), с использованием набора реагентов ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Россия) и очищали от примесей геномной ДНК с помощью ДНКазы I 1 U/μg (Sigma-Aldrich, США). Концентрацию и чистоту выделенной РНК оценивали с использованием спектрофотометра NanoVue Plus (General Electric Healthcare, Великобритания). Полученную тотальную РНК использовали для синтеза кДНК в реакции обратной транскрипции с помощью набора реагентов MMLV RT kit (ЗАО «Евроген», Россия).

Для изучения экспрессии мРНК тиоредоксина в опухолевых клетках проводили ПЦР в режиме реального времени с использованием специфиче-

ских праймеров и набора реагентов qPCRmix-HS SYBR (ЗАО «Евроген», Россия) на амплификаторе BioRad CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США). Нуклеотидные последовательности, соответствующие гену *TXN1* и его первичному транскрипту, извлекали из базы данных Primer-BLAST NCBI (National Center for Biotechnological Information

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucscore>). В качестве нормировочного гена использовали *B2M* ( $\beta$ 2-микроглобулин), в относительно равной степени экспрессирующийся в исследуемых клетках [5]. Праймеры конструировали с помощью программ Primer.3 и Oligo Analyzer, нуклеотидные последовательности которых представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1  
Table 1

Нуклеотидные последовательности использованных праймеров Nucleotide sequences of used primers		
Ген Gen	Последовательность нуклеотидов в прямом (F) и обратном (R) праймерах The sequence of nucleotides in the forward (F) and reverse (R) primers	Размер ампликона, пар нуклеотидов Amplicon size, nucleotide pairs
<i>TXN1</i>	F: 5'-GGA-GAG-AGC-AAG-CAG-CGA-GTC-3'	80
	R: 5'-CTG-ACG-AGC-GGC-TGT-AAG-GA-3'	
<i>B2M</i>	F: 5'-CCT-GCC-GTG-TGA-ACC-ATG-TG-3'	70
	R: 5'-GCT-GCT-TAC-ATG-TCT-CGA-TCC-CA-3'	

Полимеразно-цепную реакцию в режиме реального времени проводили в 25 мкл смеси, содержащей 5 мкл смеси qPCRmix-HS SYBR (ЗАО «Евроген», Россия), 4 мкл кДНК, 2 мкл праймеров (F и R) 10 пмоль/л, 14 мкл деионизированной воды, свободной от РНКаз. Программа амплификации включала один цикл – предварительная денатурация (95 °С, 3 мин); 43 цикла – денатурация (95 °С, 15 с), отжиг праймеров (59–63 °С, 20 с), элонгация – (72 °С, 13 с). В программе строилась кривая плавления, где фиксировалось нагревание амплификационной смеси с 60 до 95 °С с шагом 5 °С, сопровождающееся съемом флуоресцентного сигнала. Количественное выражение результатов проводилось с помощью расчета разницы экспрессии исследуемого гена относительно нормировочного гена в виде  $E - \Delta\Delta Ct$  [6].

Внутриклеточное содержание тиоредоксина и белков-регуляторов пролиферации определяли методом вестерн-блоттинга с помощью электрофореза белков в 10%-м полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и последующим переносом на нитроцеллюлозную мембрану (BioRad, США). Далее проводили гибридизацию с первичными моноклональными антителами к тиоредоксину (Thermo Scientific, США), циклину E (Abscam, США) и циклинзависимой протеинкиназе 2 (Sigma Aldrich, США) по протоколу фирмы-производителя. После инкубации с антителами нитроцеллюлозные мембраны отмывали и подвергали иммуноблоттингу со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена в конечной концентрации 0,2 мкг/мл. Детекцию разделенных белков проводили путем добавления хе-

миллюминесцентного субстрата пероксидазы хрена (Invitrogen, США). Содержание тиоредоксина, циклина E и циклинзависимой протеинкиназы 2 в опухолевых клетках определяли по изменению отношения величины свечения бэнда исследуемых белков к величине свечения протеина цитоскелета  $\beta$ -актина (Sigma-Aldrich, США) [7], используя программное обеспечение ImageJ2x 2.1.4.7.

Активность тиоредоксинредуктазы (КФ 1.8.1.9) определяли методом, основанным на способности фермента катализировать НАДФН-зависимое восстановление дисульфидных связей субстратов, реагирующих с 5,5-дитиобис-2-нитробензойной кислотой, образуя тио-2-нитробензойной кислоту, раствор которой имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм [8]. Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию красителя Кумасси голубого G-250 с аминокислотными остатками аргинина и лизина белковых молекул [9].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением пакета программ SPSS Statistica 11.0 и программы Microsoft Excel. Для проверки гипотезы и соответствия выборочных данных нормальному закону распределения использовали тест Шапиро – Уилка. Поскольку исследуемые параметры в группах не подчинялись нормальному закону распределения, результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1-Q_3)$ . Достоверность различий выборок с небольшим объемом устанавливали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для попарно несвязанных выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Управление пролиферацией клеток осуществляется на молекулярном уровне, в котором ключевая роль принадлежит циклинам и циклинзависимым протеинкиназам, своевременный синтез и деградация которых способствуют продвижению клетки по фазам клеточного цикла. Ранее нами было установлено, что использование росковитина приводило к остановке клеточного цикла в фазах G<sub>2</sub>/M [10], что объяснялось сходством химического строения ингибитора и молекул АТФ, способствующим конкурентному вытеснению макроэргического соединения из АТФ-связывающих участков циклинзависимых протеинкиназ со снижением их каталитической активности [11]. Кроме того, нами обнаружено, что росковитин, действуя на клетки аденокарциномы молочной железы, способствовал снижению прогрессии фаз клеточного цикла, что выражалось в уменьшении содержания циклинзависимой протеинкиназы 2 и циклина E [10].

Циклин E и циклинзависимая протеинкиназа 2 являются комплексом второй половины фазы G<sub>1</sub>. Высокое содержание и экспрессия мРНК этих белков необходимы для преодоления клеткой точки рестрикции и вступления в фазу S клеточного цикла. Поскольку белки-регуляторы клеточного цикла нуждаются в защите от повреждающего действия активных форм кислорода для сохранения своей структуры и функциональных свойств, нами было выдвинуто предположение о возможном участии системы тиоредоксина в регуляции пролиферации опухолевых клеток и их способности к выживанию. Протеасомальная деградация циклинов осуществляется с помощью системы «убиквитин – убиквитинлигаза», способствующей убиквитинилированию белков-регуляторов пролиферации. Снижение содержания циклина E при действии росковитина в клетках линии MCF-7 может быть связано с увеличением деградации белка в протеасомах с участием убиквитина. В то же время регуляция функционирования системы «убиквитин – убиквитинлигаза» может осуществляться редокс-зависимыми механизмами с участием редокс-белков, в том числе тиоредоксина.

Нами установлено снижение экспрессии мРНК тиоредоксина (табл. 2) на фоне отсутствия статистически значимых различий в содержании исследуемого редокс-белка в клетках линии MCF-7, культивируемой в присутствии росковитина, по сравнению со значениями аналогичных показателей в интактной культуре.

Состояние системы тиоредоксина и содержание белков-регуляторов пролиферации клеток линии MCF-7 при действии ингибитора циклинзависимых протеинкиназ росковитина, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

The state of the thioredoxin system and the content of protein regulators of cell proliferation of the MCF-7 line under the action of the inhibitor cyclin-dependent protein kinases of roscovitin, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатель Characteristic	Группа Group	
	Интактные MCF-7 Intact MCF-7	MCF-7 + росковитин MCF-7 + roscovitin
мРНК <i>TXN1</i> , усл. ед. мРНК <i>TXN1</i> , с.у.	14,22 (11,39–14,52)	12,64 (11,24–13,27) <i>p</i> = 0,009
Тиоредоксин, усл. ед. Thioredoxin, с.у.	1,73 (1,71–1,74)	1,86 (1,84–1,88) <i>p</i> = 0,268
Тиоредоксинредуктаза, нмоль/л НАДФН/мин × мг белка Thioredoxin reductase, nmol/l NADP/min × mg protein	3,23 (3,17–3,26)	3,47 (3,36–3,57) <i>p</i> = 0,006
Циклин E*, усл. ед. Cyclin E*, с.у.	1,18 (1,14–1,21)	0,73 (0,58–0,78) <i>p</i> = 0,007
Циклинзависимая протеинкиназа 2*, усл. ед. Cyclin-dependent pro- tein kinases 2*, с.у.	0,96 (0,94–1,12)	0,69 (0,62–0,79) <i>p</i> = 0,015

П р и м е ч а н и е: *p* – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7.

\* использованы данные из предыдущей работы авторов [10].  
N o t e: *p* is the level of significance of differences compared with intact MCF-7 cells.

\* used data from previous work of the authors [10].

Молекулы тиоредоксина, содержащие в своем активном центре аминокислотные остатки цистеина, защищают белки от свободнорадикального повреждения, поддерживают их дитиол-дисульфидную структуру, восстанавливают окисленный глутатион и выступают в роли ловушки гидроксильного радикала, что способствует выживанию опухолевых клеток в условиях окислительного стресса [1, 2].

Тиоредоксинредуктаза способна катализировать процесс восстановления большого количества различных субстратов, среди которых окисленный тиоредоксин, пероксид водорода, гидропероксиды липидов [12]. Эта способность тиоредоксинредуктазы связана с возможностью конформационных перестроек в ее активном

центре в процессе окисления, что защищает фермент от действия протеаз [13, 14]. Нами установлено, что при действии росковитина в клетках аденокарциномы молочной железы отмечается увеличение активности тиоредоксинредуктазы (см. табл. 2) по сравнению со значениями аналогичного показателя в интактной культуре.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система тиоредоксина является не только важным компонентом редокс-регулирующих механизмов внутриклеточных процессов, но и способна принимать участие в регуляции пролиферации опухолевых клеток молочной железы, возможно, воздействуя на структуру белков-регуляторов клеточного цикла и изменяя продолжительность их жизни.

Поиск подходов модуляции пролиферации клеток линии MCF-7 открывает широкие перспективы для внедрения в медицинскую практику персонифицированных молекулярных технологий, что позволит повысить эффективность существующих методов патогенетически обоснованной терапии опухолевых заболеваний молочной железы. В связи с этим компоненты системы тиоредоксина, позволяющие управлять белками-регуляторами клеточного цикла, можно рассматривать как потенциальные молекулярные мишени регуляции пролиферации при опухолевом росте.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

Шахристова Е.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Степовая Е.А. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Носарева О.Л. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Литвинова А.С. – проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных. Скуратовская Д.А. – проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных. Рудиков Е.В. – проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Садыкова А.А. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Новицкий В.В. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (отделение гуманитарных наук) в рамках научного проекта № 17-36-01029.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (протокол № 3555 от 23.12.2013).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 66: 75–87. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036.
- Harris I.S., Treloar A.E., Inoue S., Sasaki M., Gorrini C., Lee K.C., Yung K.Y., Brenner D., Knobbe-Thomsen C.B., Cox M.A., Elia A., Berger T., Cescon D.W., Adeoye A., Brystle A., Molyneux S.D., Mason J.M., Li W.Y., Yamamoto K., Wakeham A., Berman H.K., Khokha R., Done S.J., Kavanagh T.J., Lam C.W., Mak T.W. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell.* 2015; 27 (2): 211–222. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.019.
- Arner E.S.J., Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (20): 6102–6109. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01701.x.
- Rajnai Z., Méhn D., Beéry E., Okyar A., Jani M., Tyth G.K., Fülöp F., Lévi F., Krajcsi P. ATP-binding cassette B1 transports seliciclib (R-roscovitine), a cyclin-dependent kinase inhibitor. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38 (11): 2000–2006. DOI: 10.1124/dmd.110.032805.
- Vandesompele J., De Preter K., Pattyn F., Poppe B., Van Roy N., De Paepe A., Speleman F. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol.* 2002; 3 (7): research0034.
- Schmittgen T.D., Livak K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C (T) method. *Nat. Protoc.* 2008; 3 (6): 1101–1108. DOI: 10.1038/nprot.2008.73.
- Nelson A.W., Groen A.J., Miller J.L., Warren A.Y., Holmes K.A., Tarulli G.A., Tilley W.D., Katzenellenbogen B.S., Hawse J.R., Gnanapragasam V.J., Carroll J.S. Comprehensive assessment of estrogen receptor beta antibodies in cancer cell line models and tissue reveals critical limitations in reagent specificity. *Mol. Cell Endocrinol.* 2017; 440: 138–150. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.016.
- Tamura T., Stadtman T.C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (3): 1006–1011.
- Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analyt. Biochem.* 1976; 7 (1, 2): 248–254.

10. Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Рудиков Е.В., Новицкий В.В. Глутатион и глутаредоксин в росковитин-опосредованном ингибировании пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72 (4): 261–267. [Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Rudikov E.V., Novitsky V.V. Glutathione and glutaredoxin in roscovitine-mediated inhibition of breast cancer cell proliferation. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2017; 72 (4): 261–267 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn849.
11. Cappellini A., Chiarini F., Ognibene A., McCubrey J.A., Martelli A.M. The cyclin-dependent kinase inhibitor roscovitine and the nucleoside analog sangivamycin induce apoptosis in caspase-3 deficient breast cancer cells independent of caspase mediated P-glycoprotein cleavage: implications for therapy of drug resistant breast cancers. *Cell Cycle*. 2009; 8 (9): 1421–1425. DOI: 10.4161/cc.8.9.8323.
12. Biaglow J.E., Miller R.A. The thioredoxin reductase/thioredoxin system: novel redox targets for cancer therapy. *Cancer Biol. Ther.* 2005; 4 (1): 6–13.
13. Zhong L., Arner E.S.J., Ljung J., Aslund F., Holmgren A. Rat and calf thioredoxin reductase are homologous to glutathione reductase with a carboxyl-terminal elongation containing a conserved catalytically active penultimate selenocysteine residue. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (15): 8581–8591.
14. Zhong L., Holmgren A. Essential role of selenium in the catalytic activities of mammalian thioredoxin reductase revealed by characterization of recombinant enzymes with selenocysteine mutations. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (24): 18121–18128. DOI: 10.1074/jbc.M000690200.

Поступила в редакцию 03.09.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Шахристова Евгения Викторовна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2938-1137.

**Степовая Елена Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9339-6304.

**Носарева Ольга Леонидовна**, д-р мед. наук, доцент, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7441-5554.

**Литвинова Лариса Сергеевна**, д-р мед. наук, зав. базовой лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ им. Иммануила Канта, г. Калининград. ORCID iD 0000-0001-5231-6910.

**Скуратовская Дарья Александровна**, биолог, базовая лаборатория иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ им. Иммануила Канта, г. Калининград. ORCID iD 0000-0002-8679-1135.

**Рудиков Евгений Валерьевич**, соискатель, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3283-3616.

**Садькова Анна Алексеевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4093-4927.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

✉ Шахристова Евгения Викторовна, e-mail: shaxristova@yandex.ru.

УДК 618.19-006.66:576.35:577.112

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-180-186>

For citation: Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Litvinova L.S., Skuratovskaya D.A., Rudikov E.V., Sadykova A.A., Novitsky V.V. A multi-centre study on the role of the thioredoxin system in breast cancer cell proliferation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 180–186.

## A multi-centre study on the role of the thioredoxin system in breast cancer cell proliferation

**Shakhristova E.V.<sup>1</sup>, Stepovaya E.A.<sup>1</sup>, Nosareva O.L.<sup>1</sup>, Litvinova L.S.<sup>2</sup>, Skuratovskaya D.A.<sup>2</sup>, Rudikov E.V.<sup>1</sup>, Sadykova A.A.<sup>1</sup>, Novitsky V.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*

<sup>2</sup>, *Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Immanuel Kant Baltic Federal University*

<sup>14</sup>, *A. Nevskii Str., 236041, Kaliningrad, Russian Federation*

**ABSTRACT**

Redox proteins (thioredoxin, glutaredoxin) are key macromolecules capable of modulating intracellular processes. This determines research choices in the field of redox-dependent cell proliferation management. The study of the molecular mechanisms of the onset, development and progression of malignant neoplasms underlies the search for tumor-associated markers and potential targets for personalized antitumor therapy.

**Purpose.** To establish the role of the “thioredoxin – thioredoxin-reductase” system in the impaired proliferation of mammary adenocarcinoma cells under the action of the cyclin-dependent protein kinase roskovitin blocker.

**Materials and methods.** The study was carried out using the culture of mammary adenocarcinoma cells of the MCF-7 line incubated in the presence and absence of roskovitin at a final concentration of 20  $\mu\text{M}$  for 18 h. The intracellular content of thioredoxin and protein regulators of proliferation (cyclin E and cyclin-dependent protein kinase 2) were determined by Western blotting technique, the expression level of thioredoxin mRNA was determined by real-time polymerase chain reaction and the activity of thioredoxin-reductase was measured by a spectrophotometric method.

**Results.** It was established that the decrease in proliferative activity of MCF-7 tumor cells incubated in the presence of roskovitin was accompanied by a decrease in the content of cyclin E and cyclin-dependent kinase on the background of a decrease in the expression level of thioredoxin mRNA and an increase in the activity of thioredoxin-reductase.

**Conclusion.** The involvement of the components of the thioredoxin system (thioredoxin, thioredoxin-reductase) in disrupting the proliferation of MCF-7 tumor cells was detected under the action of the cyclin-dependent protein kinases of roskovitin.

**Key words:** thioredoxin, breast adenocarcinoma, redox regulation, proliferation.

**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**

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (Department

of Humanities) as part of the research project No. 17-36-01029.

**CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS**

The study was approved by the local ethics committee under the named after SSMU (Protocol No. 3555 of 23.12.2013).

Received 03.09.2018

Accepted 09.11.2018

**Shakhristova Evgeniya V.**, PhD, Associate Professor, Department for Biochemistry and Molecular Biology with the Curse of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2938-1137.

**Stepovaya Elena A.**, DM, Professor, Department for Biochemistry and Molecular Biology with the Curse of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9339-6304.

**Nosareva Olga L.**, DM, Associate Professor, Department for Biochemistry and Molecular Biology with the Curse of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7441-5554.

**Litvinova Larisa S.**, DM, Head of the Base Laboratory of Immunology and Cellular Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5231-6910.

**Skuratovskaya Darya A.**, Biologist, Base Laboratory of Immunology and Cellular Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8679-1135.

**Rudikov Evgeniy V.**, Applicant, Department for Biochemistry and Molecular Biology with the Curse of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3283-3616.

**Sadykova Anna A.**, PhD, Associate Professor, Department for Biochemistry and Molecular Biology with the Curse of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4093-4927.

**Novitsky Vaycheslav V.**, DM, Professor, Academician of RAS, Department for Biochemistry and Molecular Biology with the Curse of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

(✉) **Shakhristova Evgeniya V.**, e-mail:shaxristova@yandex.ru.

УДК 616.995.1-06: 577.124.8/.125.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-187-198>

For citation: Golovach E.A., Fedorova O.S., Saprina T.V., Ivanov V.V., Perina E.A., Kovshirina Yu.V., Ogorodova L.M. Metabolic syndromes, carbohydrate and lipid metabolism disorders in helminthic infections: review of the literature. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 187–198.

## Metabolic syndromes, carbohydrate and lipid metabolism disorders in helminthic infections: review of the literature

Golovach E.A., Fedorova O.S., Saprina T.V., Ivanov V.V., Perina E.A., Kovshirina Yu.V., Ogorodova L.M.

*Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

Metabolic syndrome is a common pathological condition based on an increase of the mass of visceral fat, insulin resistance with hyperinsulinemia, carbohydrate, lipid and protein disorders. The natural course of the metabolic syndrome can be affected by the presence of intercurrent diseases connected with metabolic disorder, and helminthic infections are among them. This review presents an analysis of the results of current epidemiological and experimental studies of metabolic syndrome and abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism associated with helminth infections.

**Key words:** metabolic syndrome, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, helminthiasis, trematode infections.

### INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a pathological condition, characterized by an increase in visceral fat mass, insulin resistance with associated hyperinsulinemia, and impaired metabolism of carbohydrates, lipids, and purines [1]. The prevalence of MS in different populations according to the criteria of the International Diabetes Federation is 27.5–68.7%, and the US National Cholesterol Education Program - 22.6–40.9% [2–8]. Diseases associated with MS such as type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, and the risk of cardiovascular disease [9–12] develop.

The main risk factors for MS are genetic predisposition, sedentary lifestyle, a diet high in

carbohydrates and lipids [13–15]. At the same time, the presence of concomitant diseases, combined with metabolic disorders, can have a significant impact on the formation and course of MS. These factors include parasitic infections found in various regions of the world, including Russia.

In the world, up to 56 million people suffer from trematodiasis, including opisthorchiasis [16]. The Ob-Irtysh basin is the global hotbed for *Opisthorchis felinus* (*O. felinus*) infection, responsible for up to 80% of known cases [17–19]. In 2017, opisthorchiasis in Russia accounted for 78.5% of the number of biohelminthoses cases (18.7 thousand cases of infection) [20]. Thus, an increase in the risk of metabolic diseases should be considered in the context of continuing high loads of parasitic infections.

The aim of this literature review is to analyze the results of modern epidemiological

✉ Ekaterina A. Golovach, e-mail: versia113@gmail.com.

and experimental studies regarding the effect of helminth infections on the formation and course of MS, as well as associated disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

## EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

The data of epidemiological studies aimed at studying changes in carbohydrate and lipid metabolism associated with helminth infections are extremely scarce (Table 1). Most of these studies were carried out in the regions of Southeast Asia, endemic to various helminth infections.

For example, as part of an epidemiological study ( $n = 646$ , Indonesia, 2013), the effect of geohelminths (*Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*) on insulin sensitivity was analyzed in infected individuals. It was found that a lower body mass index (BMI 22.5 vs. 23.2 kg / m<sup>2</sup>) and a lower insulin resistance index (HOMA-IR 0.81 vs. 0.97) were observed in infected individuals compared to uninfected participants. In the presence of co-infection with other geohelminthosis, the HOMA-IR index decreased by 0.10, mainly due to a decrease in the level of insulin with each additional infection. Also, a decrease in BMI of 0.3 kg / m<sup>2</sup> was detected with each subsequent type of geohelminth found in an individual [21].

In another study ( $n = 259$ , Australia, 2013), the enzyme immunoassay (ELISA) was used to detect *Strongyloides stercoralis* infection in participants. They also measured hemoglobin levels, glycated hemoglobin levels, serum lipid concentration, blood pressure, and BMI. The results suggest that strongyloidiasis reduces the risk of developing type 2 diabetes in adults by 61% [22].

An epidemiological study ( $n = 3913$ , China, 2013) examined the association between prior schistosomiasis (according to anamnesis and register of infectious diseases), type 2 diabetes, and MS in geriatric patients. The participants infected with *Schistosoma japonicum* ( $n = 463$ ) had lower fasting plasma glucose levels, postprandial glucose levels, glycated hemoglobin levels, insulin resistance, incidence of type 2 diabetes (14.9 vs. 25.4%), and MS (14 vs. 35 %) compared to controls [23].

A similar study (China, 2015) included participants living in a territory with a high prevalence of *S. japonicum* 40 years ago. Among the participants, there were 465 people with a history of previous infection and 1,132 people

representing the control group. An association has been established between prior schistosomiasis and a lower prevalence of MS and its associated conditions (central obesity, hypertriglyceridemia, a low HDL level) [24].

A similar pattern was found in another study (China, 2018) involving patients with schistosomiasis ( $n = 2,183$ ) and unaffected individuals ( $n = 1,798$ ). With schistosomiasis, a lower BMI was recorded in comparison with unaffected individuals (23.7 vs. 24.3 kg / m<sup>2</sup>). Lower fasting glucose (5.3 vs. 5.6 mmol / l), total cholesterol (4.6, 5.3 mmol / l), level of TG (1.85 vs. 2.1 mmol / l), the level of LDL (2.89 vs. 3.1 mmol / l) were also found in the schistosomiasis group compared to the control group [25].

One of the first epidemiological studies on the relationship between obesity and hepatic trematodoses infection is a one-step study in the *O. viverrini* endemic region ( $n = 730$ , Thailand, 2015). The study established an association between opisthorchiasis and the presence of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degree obesity [26].

In contemporary literature, the results of studies carried out by local authors are available in regions endemic to *O. felinus* infection. Thus, during the study of autopsy materials ( $n = 319$ , 2013), the number of adult *O. felinus* helminths in the bile ducts of the studied liver was estimated. The results indicate that, as a result of *O. felinus* infection, a lower level of serum cholesterol was observed in comparison with samples without infection. Chronic opisthorchiasis was shown to be a negative predictor of atherosclerosis: the degree of infection was negatively correlated with the area of aortic damage [27].

In one study ( $n = 77$ , 2001), liver biopsy specimens from patients with type 1 and type 2 diabetes associated with *O. felinus* infections revealed manifestations of hepatocyte cell-involutive degeneration, intracellular cholestasis syndrome, and focal lipid infiltration, as well as periportal, pericentral and perigepatocellular fibrosis. Electron microscopy revealed degenerative changes in hepatocytes with nucleic alteration associated with impaired carbohydrate metabolism and high cytoplasmic glycogen content [28].

In a case-control study ( $n = 99$ , 2003), a higher level of glycemia was found in the group of patients with both type 1 diabetes and opisthorchosis as compared to uninfected type one diabetic patients (19.6 vs. 16.7 mmol / l) required to compensate for the insulin dose (0.88 vs. 0.71 U / kg). In the case of infected patients, an increase in liver size

Эпидемиологические исследования нарушений углеводного и липидного обмена при гельминтозах  
Epidemiological study of carbohydrate and lipid metabolism disorders in helminthic infections

Автор, год Author, year	Страна Country	Дизайн исследования Study Design	Выборка Sample	Возраст, лет Age, years	Гельминт Helminth	Диагностика гельминтозов Diagnostic methods for helminthiasis	Изучаемая патология Studied pathology	Результат Result
Wiria A.E., 2015 [21]	Индонезия Indonesia	Одномоментное Cross-sectional study	646	≥18	<i>Trichuris trichiura</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Necator americanus</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>	Микроскопия Stool microscopy ПЦР PCR	Инсулинорезистентность Insulin resistance	Индивиды с инвазией: – снижение ИМТ, НОМА-IR; – при наличии ко-инвазии к другим видам геотельминтов снижение НОМА-IR, ИМТ Individuals with infection: – lower BMI, НОМА-IR; – in case of co-infection with another soil transmitted helminth, a decrease in НОМА-IR, BMI
Hays R., 2015 [22]	Австралия Australia	Одномоментное Cross-sectional study	259	≥18	<i>Strongyloides stercoralis</i>	ИФА ELISA	Сахарный диабет 2 типа Type 2 diabetes mellitus	Индивиды с перенесенной инвазией: – на 61% реже СА 2 Individuals with previous infection: reduced risk of developing T2DM by 61%
Chen Y., 2013 [23]	Китай China	Одномоментное Cross-sectional study	3 913	≥60	<i>Schistosoma japonicum</i>	Анамнестические данные Локальный регистр Medical history Local registry data	Сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром Type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome	Индивиды с перенесенной инвазией: – более низкие уровни глюкозы плазмы, постпрандиальной глюкозы, гликированного гемоглобина, НОМА-IR; – более низкая распространенность СА 2, МС Individuals with previous infection: – lower levels of FBG, PBG, glycosated hemoglobin, НОМА-IR;
Shen S.-W., 2015 [24]	Китай China	Одномоментное Cross-sectional study	1 597	≥45	<i>Schistosoma japonicum</i>	Анамнестические данные, УЗИ печени Medical history, liver ultrasound	Метаболический синдром Metabolic syndrome	Индивиды с перенесенной инвазией: – более низкий ИМТ, окружность талии, ААА, уровни ТТ, мочевого кислоты; – высокий уровень ЛПВП; – низкая распространенность МС Individuals with previous infection: – lower BMI, WC, DBP, TG, UA; – higher level HDL-C; – lower prevalence of MS
Duan Q., 2018 [25]	Китай China	Случай – контроль Case – control study	3 981	≥18	<i>Schistosoma japonicum</i>	Клинические данные Clinical data	Нарушение углеводного обмена Carbohydrate metabolism disorders	Индивиды с инвазией: – более низкий ИМТ, уровень глюкозы плазмы, уровень ОХС, ТТ, ЛПНП Individuals with infection: – lower BMI, FBG, TC, TG, LDL-C

Каеврилоон С.Д., 2016 [26]	Таиланд Thailand	Одномоментное Cross-sectional study	730	≥18	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Микроскопия Stool microscopy	Ожирение Obesity	Индивиды с инвазией: – ассоциация с ожирением 1-й, 2-й степени Individuals with infection: – association with obesity 1–2 degrees  Индивиды с инвазией: – дистрофия гепатоцитов, очаговая липидная инфильтрация; альтерация ядер гепатоцитов, связанная с нарушением метаболизма углеводов и высоким содержанием цитоплазматического гликогена Individuals with infection: – hepatocyte dystrophy, focal lipid infiltration; alteration of hepatocyte nuclei, associated with carbohydrate metabolism disorders and a high level of cytoplasmic glycogen
Павленко О.А. [Pavlenko O.A.], 2001 [28]	Россия Russian Federation	Одномоментное Cross-sectional study	77	17–52	<i>Opisthorchis felineus</i>	Дуоденальное зондирование, микроскопия стула, ИФА Duodenal intubation, stool microscopy, ELISA	СА 1, 2 Type 1, 2 diabetes mellitus	Индивиды с инвазией: – более высокий уровень гликемии, доза инсулина, необходимая для компенсации; в 3 раза чаще, увеличение печени по данным УЗИ Individuals with infection: – higher level FBG, the insulin dose necessary for compensation; 3 times more likely to in- crease the liver according to ultrasound.
Белобородова Е.В. [Beloborodova E.V.], 2003 [29]	Россия Russian Federation	Случай – контроль Case – control study	99	16–45	<i>Opisthorchis felineus</i>	Дуоденальное зондирование, микроскопия стула, ИФА Duodenal intubation stool microscopy, ELISA	Сахарный диабет 1 и 2 типа Type 1 diabetes mellitus	Индивиды с инвазией: – повышение уровня гликированного гемоглобина, гликемии; дозы инсулина, необходимой для компенсации; – жировой гепатоз (68%) Individuals with infection: – higher level FBG, glycated hemoglobin, the insulin dose necessary for compensation; – hepatic steatosis (68%)
Кравец Е.Б. [Kravetz E.B.], 2006 [30]	Россия Russian Federation	Одномоментное Cross-sectional study	90	5–16	<i>Opisthorchis felineus</i>	Дуоденальное зондирование Duodenal intubation	Сахарный диабет 1 и 2 типа Type 1 diabetes mellitus	Индивиды с инвазией: – повышение уровня гликированного гемоглобина, гликемии; дозы инсулина, необходимой для компенсации; – жировой гепатоз (68%) Individuals with infection: – higher level FBG, glycated hemoglobin, the insulin dose necessary for compensation; – hepatic steatosis (68%)
Magen E., 2013 [27]	Россия Russian Federation	Аутопсийное Autopsy study	319	20–71	<i>Opisthorchis felineus</i>	Гистологическое исследование печени Histologic study	Атеросклероз Atherosclerosis	Индивиды с инвазией: – более высокий уровень гликемии, доза инсулина, необходимая для компенсации; в 3 раза чаще, увеличение печени по данным УЗИ Individuals with infection: – higher level FBG, the insulin dose necessary for compensation; 3 times more likely to in- crease the liver according to ultrasound.

Пр и м е ч а н и е. ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИФА – иммуноферментный анализ; УЗИ – ультразвуковое исследование; ИМТ – индекс массы тела; СА – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ЛППП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин.

Not e. PCR – polymerase chain reaction; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; BMI – body mass index; HOMA-IR – homeostatic model assessment – insulin resistance; FBG – fasting blood glucose; PBG – postprandial blood glucose; T2DM – type 2 diabetes mellitus; WC – waist circumference; DBP – diastolic blood pressure; TG – triglyceride; UA – uric acid; TC – total cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol.

according to ultrasound data was three times more frequent than in the group with isolated type 1 diabetes, severity of bile ducts was observed, and the walls with periportal echogenicity were thickened [29]. Similar results were obtained in a study performed with the participation of children ( $n = 90$ , 2006) with type 1 diabetes in combination with opisthorchiasis. There was a higher level of glycemia, glycated hemoglobin, and insulin dose than in the comparison group. Ultrasound signs of fatty hepatitis were determined in 68% of patients with concomitant pathology [30].

It should be noted that according to the World Health Organization and the International Diabetes Federation, type 1 diabetes is less common in countries in Asia and Africa, which are characterized by high rates of helminth infections in the population [31]. Also, other population studies suggest that helminth infection does not interfere with the development and course of type 1 diabetes [32].

## EXPERIMENTAL STUDIES

Currently, accumulated experimental data indicate a change in carbohydrate and lipid metabolism linked to helminthiasis (Table 2). Thus, when studying the effect of *Nippostrongylus brasiliensis* nematodosis (USA, 2013) on the development of metabolic disorders, it was found that in affected animals compared to controls: adipose tissue weight was lowered, fatty degeneration of the liver slowed, and carbohydrate metabolism improved, accompanied by changes to the metabolic hormone profile. Authors note the preventive and therapeutic effect of *N. brasiliensis* infection on the development of obesity and associated metabolic disorders in mice [33].

In another study (Germany, 2016), infection by *Litomosoides sigmodontis* was shown to increase the number of eosinophils and activated macrophages in the gonadal epididymal adipose tissue. Improvement in glucose tolerance (in the glucose tolerance test) in mice with experimental obesity was also noted [34].

In an experimental model with the line of apolipoprotein E defective mice (ApoE - / -), the effect of *S. mansoni* infection on the progression of atherosclerosis was studied (United Kingdom, 2002). The development of aortic and brachiocephalic artery plaque was reduced by 50% in ApoE - / - mice infected with *S. mansoni* compared to the control [35]. A decrease in serum cholesterol was observed in the effects of excretory-secreto-

ry products and *S. mansoni* eggs, but not adult worms [36].

In another study (Netherlands, 2013), *S. mansoni* infection in mice resulted in the reduced size of atherosclerotic plaques by 44% as compared with the control. With the introduction of helminth excretory-secretory products, the number of circulating neutrophils and inflammatory monocytes Ly6C decreased and the content of interleukin 10 increased. Also, inflammation inside the plaques (decreased?) as inflammatory markers decreased: (tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), factor cell-cell adhesion 1 (ICAM-1), adhesion factor of vascular endothelium type 1 (VCAM-1), CD68), neutrophil cell count, and macrophage cell count [37].

An experimental study (Netherlands, 2015) showed that chronic infection by *S. mansoni* (12 weeks) reduces weight gain (-62%), adipose tissue (-89%), and adipocyte size. Also noted was a decrease in insulin resistance (-23%) and an improvement in peripheral absorption of glucose (+ 25%) and insulin sensitivity of white adipose tissue. The authors note that the injection of soluble *S. mansoni* antigens prevents metabolic disorders by activating the Th2 immune response, activating eosinophilia, and activating the M2 macrophage of white adipose tissue [38].

The infection by trematode *S. japonicum* in animals modeling obesity and insulin resistance (China, 2018) was associated with a decrease in body weight 7 weeks after infection, a decrease in fasting blood glucose, and an improvement in glucose tolerance. In addition, when the line of mice spontaneously developing obesity and diabetes was infected, a decrease in body weight and an improvement in glucose tolerance were recorded along with the pronounced expression of proinflammatory cytokines in visceral adipose tissue compared to controls [25].

In the available literature, there are a limited number of studies performed on models of hepatic trematodosis. In a study of *O. viverrini* infected hamsters (Thailand, 2013), scientists studied the relationship between damage to bile ducts and metabolic changes in the liver using magnetic resonance imaging and <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. In the group of infected hamsters, intrahepatic and extrahepatic dilations of the ducts in the liver were dependent on the duration of infection. The ratio of choline-lipids in the group of infected animals increased by 2, 3 and 4 times after 7–11, 13–15, 17–21 weeks of the

Экспериментальные исследования нарушений углеводного и липидного обмена при гельминтозах  
Experimental study of carbohydrate and lipid metabolism disorders in helminthic infections

Автор, год Author, year	Гельминт Helminth	Экспериментальная модель заболевания Experimental model of the disease	Результат Result
Yang Z., 2013 [33]	<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	Ожирение Obesity	Снижение массы тела, массы жировой ткани, уменьшение жировой дистрофии печени, ассоциированной со снижением экспрессии липогенных энзимов / медиаторов; улучшение углеводного обмена, связанного с изменением профиля метаболических гормонов Reduced body weight, adipose tissue mass, hepatic steatosis associated with a decreased expression lipogenic enzymes / mediators; improved carbohydrate metabolism, connected with profile of metabolic hormones
Berbudi A., 2016 [34]	<i>Litomosoides sigmondontis</i>	Ожирение Obesity	Инфильтрация эозинофилами и альтернативно активированными макрофагами в тонкой эпидидимальной жировой ткани; улучшение толерантности к глюкозе у мышей с ожирением Increased eosinophil cells count and alternatively activated macrophage abundance within epididymal adipose tissue; improve glucose tolerance in obese mice
Doenhoff M., 2002 [35]	<i>Schistosoma mansoni</i>	Атеросклероз Atherosclerosis	Снижение развития атеросклеротических бляшек дуги аорты и брахицефальной артерии на 50% у Apo E <sup>-/-</sup> мышей Reduced number of atherosclerotic lesions in the aorta and brachiocephalic artery of the apoE <sup>-/-</sup> mice was by 50%
Stanley R.G., 2009 [36]	<i>Schistosoma mansoni</i>	Атеросклероз Atherosclerosis	Заражение яйцами и экскреторно-секреторными продуктами: снижение сыровоточного холестерина; заражение взрослыми особями: слабый эффект Infection with eggs and excretory secretory products: decrease in serum cholesterol; infection with adult worm – a weak effect
Wolfs I.M.J., 2013 [37]	<i>Schistosoma mansoni</i>	Атеросклероз Atherosclerosis	Уменьшение размера атеросклеротических бляшек на 44%; снижение активности воспалительных маркеров внутри бляшек, снижение количества нейтрофилов и макрофагов Reduced size of atherosclerotic plaques by 44%; reduced activity of inflammatory markers inside plaques, a decreased number of neutrophils and macrophages
Hussaarts L., 2015 [38]	<i>Schistosoma mansoni</i>	Ожирение Obesity	Снижение присто массы тела, жировой ткани, размера адипоцитов, инсулинорезистентности. Улучшение периферического поглощения глюкозы, улучшение чувствительности к инсулину белой жировой ткани. Увеличение числа эозинофилов в белой жировой ткани, а также альтернативно активированных макрофагов (M2) Improved peripheral glucose uptake, improve insulin sensitivity of white adipose tissue. Increased number of eosinophils in white adipose tissue, as well as alternatively activated macrophages (M2)
Duan Q., 2018 [25]	<i>Schistosoma japonicum</i>	Ожирение Obesity	Снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак, улучшение толерантности к глюкозе. Снижение массы тела и массы жировой ткани Decreased FBG, improved glucose tolerance. Reduced body weight and adipose tissue mass
Hanpanich P., 2013 [39]	<i>Opisthorchis viverrini</i>	–	Увеличение отношения холин-липидов в инвазированной группе в 2, 3 и 4 раза на 7–11-й, 13–15-й, 17–21-й нед исследования Increased of the cholin-lipid ratio in the infected group in 2, 3 and 4 times at 7–11, 13–15, 17–21 weeks of the study
Chaidee A., 2018 [40]	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Сахарный диабет 1 типа Type 1 diabetes mellitus	Повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы. Усиление фиброза печени, повышение экспрессии провоспалительных интерлейкинов 6, 12, 1. Increased level of ALT, AST, ALP. Healing of liver fibrosis, increased expression of pro-inflammatory interleukins 6, 12, 13
Pershina A.G., 2017 [41]	<i>Opisthorchis felineus</i>	–	Повышение АЛТ, ГГТ, ОХС, ТГ, ЛПНП, снижение альбумина. Увеличение уровня холестерина, соотношения «холестерол – фосфолипиды», снижение общего белка Increased in ALT, GGT, TC, TG, LDL-C, decreased albumin. Increased cholesterol, cholesterol-phospholipid ratio, reduced of total protei

П р и м е ч а н и е. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерол.

N o t e. AST – aspartate transaminase; ALT – alanine transaminase; GGT – gamma-glutamyltransferase; TG – triglyceride; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; apoE<sup>-/-</sup> mice – mice with genetic deficiency in apolipoprotein E.

study, respectively. Choline-lipid coefficients are associated with the degree of cell infiltration in the periductal space in animals infected by *O. viverrini* [39].

In another study (Thailand, 2018) on the combined course of type 1 diabetes and *O. viverrini* infection, an experiment revealed jaundice and hepatomegaly, an increase in transaminase levels, alkaline phosphatase, hepatocyte damage, hypertrophy, and proliferation. This study also suggests that the combination of type 1 diabetes and opisthorchiasis increases the expression of pro-inflammatory interleukins 6, 12, 13 by aggravating liver fibrosis and oxidative damage to deoxyribonucleic acid [40].

In an experimental study carried out at Siberian State Medical University, it was shown that *O. felineus* infection is accompanied by accumulation of cholesterol in the liver. Eight weeks after infection, histological analysis of liver samples revealed impaired hepatic architectonics, hepatocyte size variability, periductal and periportal fibrosis, and dilation of intrahepatic bile ducts. There was also an increase in ALT, gamma-glutamyl transpeptidase, TC, TG, and LDL in the serum of infected hamsters compared to the control group of animals. Biochemical analysis of liver tissue showed a statistically significant increase in cholesterol level, the ratio of cholesterol to phospholipids, in *O. felineus* infected animals [41].

## CONCLUSION

Studies in recent years indicate a relationship between helminth infections and MS, diabetes, and obesity, which are accompanied by impaired carbohydrate and lipid metabolism [21, 22, 38, 42]. Helminths are natural inducers of the Th2 immune response. MS, diabetes and obesity are accompanied by a Th1 immune response, while helminth infection shifts the immunological vector towards the Th2 immune response with a change in the production of interleukins, as well as polarization of M2 adipose tissue and activation of eosinophils, basophils, and mast cells [31, 41, 43].

Inflammation associated with obesity, insulin resistance, diabetes, and MS is known to be characterized by the abnormal formation of cytokines, an increase in the concentration of acute phase proteins and other mediators, and an activation of the network of inflammatory signaling pathways [44]. It is possible that a change in the Th1 immunological vector in the direction of Th2

with MS during helminth infection contributes to a decrease in insulin resistance and adipose tissue mass, an improvement in the peripheral absorption of glucose and insulin sensitivity of white adipose tissue, and a decrease in the likelihood of development and severity of diabetes (Tables 1, 2). At the same time, reactive oxygen species play an important role in the pathogenesis of diabetes in initial stages (destruction of pancreatic islets) and in the period of late complications. Numerous studies in this area indicate that the damaging effects of hyperglycemia are mediated by free radicals [45].

Chronic inflammation during helminth infection leads to increased generation of reactive oxygen and nitrogen species, leading to the development of oxidative and carbonyl stress [46, 47]. This may cause an increased hyperglycemia and glycated hemoglobin levels and glycated hemoglobin in patients with concomitant type 1 diabetes and opisthorchiasis infection [30]. It is known that MS and obesity are accompanied by oxidative stress, mainly in adipose tissue due to activation of the production of reactive oxygen species by adipocytes and cells of the immune system [48]. Thus, the inflammatory process and oxidative stress associated with helminthic infection can exacerbate the severity of MS and contribute to the complexity of its clinical manifestations.

## 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

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant "Fundamental approaches to optimizing the diagnosis and therapy of natural focal infection of *Opisthorchis felineus* in endemic regions" No. 16-44-700148); Russian Science Foundation (grant "Metabolic changes reflect the interaction in the parasite-host system at the level of the target organ and the whole organism" No. 14-15-00247).

## REFERENCES

1. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011; 9: 48. DOI: 10.1186/1741-7015-9-48.
2. Duarte M.C., Pecaherrera C.A., Moreno-Zambrano D., Santibóchez R., Tamariz L., Palacio A. Prevalence of metabolic syndrome and prediabetes in an urban population of Guayaquil, Ecuador. *Diabetes Me-*

- tab. Syndr.* 2016; 10 (2): 119–122. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.03.008.
3. Esmailzadeh N., Ziaee A., Kazemifar A.M., Ghorbani A., Oveisi S. Prevalence of metabolic syndrome in Qazvin Metabolic Diseases Study, Iran: a comparative analysis of six definitions. *Endocr. Regul.* 2013; 47 (3): 111–120. PMID: 23889480.
  4. Isordia-Salas I., Santiago-Germón D., Rodríguez-Navarro H., Almaraz-Delgado M., Leacos-Miranda A., Anaya-Gymez F., Borrayo-Sánchez G., Majluf-Cruz A. Prevalence of metabolic syndrome components in an urban Mexican Sample: comparison between two classifications. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 202540. DOI: 10.1155/2012/202540.
  5. Khan Y., Lalchandani A., Gupta A., Khadanga S., Kumar S. Prevalence of metabolic syndrome crossing 40% in Northern India: Time to act fast before it runs out of proportions. *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2018; 7 (1): 118–123. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_10\_17.
  6. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M.R., Heymsfield S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (4): 427–436. PMID: 12588201.
  7. Rampal S., Mahadeva S., Guallar E., Bulgiba A., Mohamed R., Rahmat R., Arif M.T., Rampal L. Ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome: results from a multi-ethnic population-based survey in Malaysia. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e46365. DOI: 10.1371/journal.pone.0046365.
  8. Song Q.B., Zhao Y., Liu Y.Q., Zhang J., Xin S.J., Dong G.H. Sex difference in the prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular-related risk factors in urban adults from 33 communities of China: The CHPSNE study. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2015; 12 (3): 189–198. DOI: 10.1177/1479164114562410.
  9. Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M., Haffner S.M., Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52 (5): 1210–1214. PMID: 12716754.
  10. Koskinen J., Magnussen C.G., Sinaiko A., Woo J., Urbina E., Jacobs D.R., Steinberger J., Prineas R., Sabin M.A., Burns T., Berenson G., Bazzano L., Venn A., Viikari J.S.A., Hutri-Kähönen N., Raitakari O., Dwyer T., Juonala M. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017; 6 (8): e005632. DOI: 10.1161/JAHA.117.005632.
  11. Morrison J.A., Friedman L.A., Gray-McGuire C. Metabolic Syndrome in Childhood Predicts Adult Cardiovascular Disease 25 Years Later: The Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics.* 2007; 120 (2): 340–345. DOI: 10.1542/peds.2006-1699.
  12. Stepanova M., Rafiq N., Younossi Z.M. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut.* 2010; 59 (10): 1410–1415. DOI: 10.1136/gut.2010.213553.
  13. Brown A.E., Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016; 18 (8): 75. DOI: 10.1007/s11886-016-0755-4.
  14. Stančáková A., Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015; 15 (4): 243–252. DOI: 10.1007/s11154-014-9293-9.
  15. Wiley J.F., Carrington M.J. A metabolic syndrome severity score: A tool to quantify cardio-metabolic risk factors. *Prev. Med.* 2016; 88: 189–195. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.04.006.
  16. Først T., Keiser J., Utzinger J. Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (3): 210–221. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70294-8.
  17. Bobyрева N.S., Shchipina L.S., Degteva G.N. Species composition of parasites and degree of their prevalence in Nenets Autonomous Area. *Ekologiya cheloveka – Human Ecology.* 2013; (12): 20–25 (in Russ.).
  18. Ogorodova L.M., Deyev I.A., Fyodorova O.S., Sazonov A.E., Petrova I.V., Yeliseyeva O.V., Kalmalyanova Ye.A., Petrovskaya Yu.A. Prevalence of helminthiasis *Opisthorchis felinus* in children in Tomsk and Tomsk Region. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current pediatrics.* 2011; 10 (3): 43–47 (in Russ.).
  19. Tkachenko T.N., Zhadanov S.I., Ofitserov V.I., Rugin V.P., Osipova L.P. Enzyme immunoassay of *Opisthorchis* infection in the population of the Shuryshkarsky District, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni – Medical Parasitology and Parasitic Disease.* 2004; (1): 14–17 (in Russ.).
  20. The state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: state report / Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow, 2018: 268 (in Russ.).
  21. Wiria A.E., Hamid F., Wammes L.J., Prasetyani M.A., Dekkers O.M., May L., Kaiser M.M.M., Verweij J.J., Guigas B., Partono F., Sartono E., Supali T., Yazdanbakhsh M., Smit J.W.A. Infection with

- Soil-Transmitted Helminths Is Associated with Increased Insulin Sensitivity. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0127746. DOI: 10.1371/journal.pone.0127746.
22. Hays R., Esterman A., Giacomini P., Loukas A., McDermott R. Does *Strongyloides stercoralis* infection protect against type 2 diabetes in humans? Evidence from Australian Aboriginal adults. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107 (3): 355–361. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.01.012.
  23. Chen Y., Lu J., Huang Y., Wang T., Xu Y., Xu M., Li M., Wang W., Li D., Bi Y., Ning G. Association of Previous Schistosome Infection with Diabetes and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study in Rural China. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (2): 283–287. DOI: 10.1210/jc.2012-2517.
  24. Shen S.W., Yao W.F., Feng Y.B., Yun J.T., Wang Y.P., Ling W., Qi H.J., Tong D.X. The potential long-term effect of previous schistosome infection reduces the risk of metabolic syndrome among Chinese men. *Parasite Immunol.* 2015; 37 (7): 333–339. DOI: 10.1111/pim.12187.
  25. Duan Q., Xiong L., Liao C., Liu Z., Xiao Y., Huang R., Tan T., Ouyang Y., Cai J., Xiao M., Xu H., Chen Z., Chen L., Yang T., Huang H. Population based and animal study on the effects of *Schistosoma japonicum* infection in the regulation of host glucose homeostasis. *Acta Trop.* 2018; 180: 33–41. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.01.002.
  26. Kaewpitoon S.J., Rujirakul R., Wakkuwattapong P., Matrakool L., Tongtawee T., Panpimanmas S., Kujapun J., Norkaew J., Photipim M., Ponphimai S., Chavengkun W., Komporn P., Padchasanwan N., Sawaspol S., Phandee M.C., Phandee W., Phanurak W., Kaewpitoon N. Overweight Relation to Liver Fluke Infection among Rural Participants from 4 Districts of Nakhon Ratchasima Province, Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016; 17 (5): 2565–2571. PMID: 27268631.
  27. Magen E., Bychkov V., Ginovker A., Kashuba E. Chronic *Opisthorchis felinus* infection attenuates atherosclerosis—an autopsy study. *Int. J. Parasitol.* 2013; 43 (10): 819–824. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.04.008.
  28. Pavlenko O.A., Nepomnyashchikh G.I., Korchin V.I., Beloborodova E.V., Kalyuzhina E.V., Masalykina E.N., Korchina T.Ya. Pathology of the digestive system in case of combined diseases: diabetes mellitus and chronic opisthorchiasis. Tomsk: Deltaplane Publ., 2001: 121 (in Russ.).
  29. Beloborodova E.V., Beloborodova E.I. Biligene-sis and biliary excretion in case of insulin-dependent diabetes mellitus in combination with chronic opisthorchiasis. Tomsk: Publisher STL Publ., 2003: 124 (in Russ.).
  30. Kravetz E.B., Samoilo Yu.G., Biryulina E.A., Gorbatenko E.V., Sivkova O.S. The state of the hepatobiliary system in children with diabetes mellitus associated with chronic opisthorchiasis. *Vopr. sovremennoy pediatrii – Current pediatrics*. 2006; 5 (1): 288–289 (in Russ.).
  31. Wang M., Wu L., Weng R., Zheng W., Wu Z., Lv Z. Therapeutic potential of helminth-derived immune-regulators and immune balance. *Parasitol. Res.* 2017; 116 (8): 2065–2074. DOI: 10.1007/s00436-017-5544-5.
  32. Bager P., Vinkel Hansen A., Wohlfahrt J., Melbye M. Helminth Infection Does Not Reduce Risk for Chronic Inflammatory Disease in a Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2012; 142 (1): 55–62. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.046.
  33. Yang Z., Grinchuk V., Smith A., Qin B., Bohl J.A., Sun R., Notari L., Zhang Z., Sesaki H., Urban J.F. Jr., Shea-Donohue T., Zhao A. Parasitic nematode-induced modulation of body weight and associated metabolic dysfunction in mouse models of obesity. *Infect. Immun.* 2013; 81 (6): 1905–1914. DOI: 10.1128/IAI.00053-13.
  34. Berbudi A., Surendar J., Ajendra J., Gondorf F., Schmidt D., Neumann A.L., Wardani A.P.F., Layland L.E., Hoffmann L.S., Pfeifer A., Hoerauf A., Hübner M.P. Filarial infection or antigen administration improves glucose tolerance in diet-induced obese mice. *J. Innate Immun.* 2016; 8 (6): 601–616. DOI: 10.1159/000448401.
  35. Doenhoff M.J., Stanley R.G., Griffiths K., Jackson C.L. An anti-atherogenic effect of *Schistosoma mansoni* infections in mice associated with a parasite-induced lowering of blood total cholesterol. *Parasitology*. 2002; 125: 415–421. PMID: 12458825.
  36. Stanley R.G., Jackson C.L., Griffiths K., Doenhoff M.J. Effects of *Schistosoma mansoni* worms and eggs on circulating cholesterol and liver lipids in mice. *Atherosclerosis*. 2009; 207 (1): 131–138. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.037.
  37. Wolfs I.M., Stüger J.L., Goossens P., Piüttgens C., Gijbels M.J., Wijnands E., van der Vorst E.P., van Gorp P., Beckers L., Engel D., Biessen E.A., Kraal G., van Die I., Donners M.M., de Winther M.P. Reprogramming macrophages to an anti-inflammatory phenotype by helminth antigens reduces murine atherosclerosis. *FASEB J.* 2014; 28 (1): 288–299. DOI: 10.1096/fj.13-235911.
  38. Husaarts L., Garcha-Tardyn N., van Beek L., Heemskerk M.M., Haerberlein S., van der Zon G.C., Ozir-Fazalalikhani A., Berbee J.F., Willems van Dijk K., van Harmelen V., Yazdanbakhsh M., Guigas B. Chronic helminth infection and helminth-derived egg antigens promote adipose tissue M2 macrophages and improve insulin sensitivity in obese mice. *FASEB J.* 2015; 29 (7): 3027–3039. DOI: 10.1096/fj.14-266239.

39. Hanpanich H., Pinlaor S., Charoensuk L., Yongvanit P., Thomas C., Kothan S., Mairiang E. MRI and (1) H MRS evaluation for the serial bile duct changes in hamsters after infection with *Opisthorchis viverrini*. *Magn. Reson. Imaging*. 2013; 31 (8): 1418–1425. DOI: 10.1016/j.mri.2013.05.008.
40. Chaidee A., Onsurathum S., Intuyod K., Pannangpetch P., Pongchaiyakul C., Pinlaor P., Pairojkul C., Ittiprasert W., Cochran C.J., Mann V.H., Brindley P.J., Pinlaor S. Co-occurrence of opisthorchiasis and diabetes exacerbates morbidity of the hepatobiliary tract disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12 (6): e0006611. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006611.
41. Pershina A.G., Ivanov V.V., Efimova L.V., Shevelev O.B., Vtorushin S.V., Perevozchikova T.V., Sazonov A.E., Ogorodova L.M. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for differential assessment of liver abnormalities induced by *Opisthorchis felinus* in an animal model. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11 (7): e0005778. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005778.
42. Aravindhan V., Anand G. Cell Type-Specific Immunomodulation induced by *Helminthes*: effect on meta-inflammation, insulin resistance and type-2 diabetes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017; 97 (6): 1650–1661. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0236.
43. Zaccone P., Hall S.W. Helminth infection and type 1 diabetes. *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9 (4): 272–286. DOI: 10.1900/RDS.2012.9.272.
44. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017; 542 (7640): 177–185. DOI: 10.1038/nature21363.
45. Robertson R.P. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (41): 42351–42354. DOI: 10.1074/jbc.R400019200.
46. Ogorodova L.M., Sazonov A.E., Saltykova I.V., Pershina A.G., Fedorova O.S., Ivanov V.V., Kovshirina Yu.V., Deyev I.A., Odermatt P., Demin A.M., Shevelev O.B., Krasnov V.P., Petrov V.A., Bogdanov A.O., Perina K. Opisthorchiasis in RF. View of the problem in the 21st century. Novosibirsk: Publisher SB RAS Publ., 2016: 130 (in Russ.).
47. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Ivanov V.V., Bogdanov A.O., Gereng E.A., Perina E.A., Brindley P.J., Sazonov A.E. Carbonyl stress phenomena during chronic infection with *Opisthorchis felinus*. *Parasitol. Int.* 2017; 66 (4): 453–457. DOI: 10.1016/j.parint.2016.01.002.
48. Prokudina E.S., Maslov L.N., Ivanov V.V., Bepalova I.D., Pismennyi D.S., Voronkov N.S. The Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of adipocyte dysfunction in metabolic syndrome. Prospects of pharmacological correction. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (1): 56–61 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn798.

Received 24.08.2018  
Accepted 09.11.2018

**Golovach Ekaterina A.**, Postgraduate Student, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3322-2465.

**Fedorova Olga S.**, DM, Head of the Department, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7130-9609.

**Saprina Tatyana V.**, DM, Professor, Department of Diabetology and Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9011-8720.

**Ivanov Vladimir V.**, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostic, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Perina Ekaterina A.**, Junior Researcher, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4273-8228.

**Kovshirina Yulia V.**, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6818-9792.

**Ogorodova Ludmila M.**, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2962-1076.

✉ **Golovach Ekaterina A.**, e-mail: versia113@gmail.com.

УДК 616.995.1-06: 577.124.8/.125.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-187-198>

Для цитирования: Головач Е.А., Федорова О.С., Саприна Т.В., Иванов В.В., Перина Е.А., Ковширина Ю.В., Огородова Л.М. Метаболический синдром, нарушения углеводного и липидного обмена при гельминтозах: обзор современных данных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 187–198.

## Метаболический синдром, нарушения углеводного и липидного обмена при гельминтозах: обзор современных данных

Головач Е.А., Федорова О.С., Саприна Т.В., Иванов В.В.,  
Перина Е.А., Ковширина Ю.В., Огородова Л.М.

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

### РЕЗЮМЕ

Метаболический синдром (МС) – распространенное патологическое состояние, в основе которого лежат увеличение массы висцерального жира, инсулинорезистентность с гиперинсулинемией, нарушение углеводного, липидного и пуринового обмена. На формирование и течение МС может повлиять наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся нарушением обмена веществ, среди которых – паразитарные инвазии. В настоящем обзоре представлен анализ результатов современных эпидемиологических и экспериментальных исследований в отношении влияния гельминтных инвазий на формирование и течение МС, а также ассоциированных с ним нарушений углеводного и липидного обмена.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, углеводный обмен, липидный обмен, гельминтозы, трематодозы.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант «Фунда-

ментальные подходы к оптимизации диагностики и терапии природно-очаговой инвазии *Opisthorchis felinus* в эндемичных регионах» № 16-44-700148); Российского научного фонда (грант «Метаболические изменения отображают взаимодействие в системе паразит – хозяин на уровне органа мишени и целого организма» № 14-15-00247).

Поступила в редакцию 24.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Головач Екатерина Алексеевна, аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-3322-2465.

Федорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7130-9609.

Саприна Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9011-8720.

Иванов Владимир Владимирович, канд. биол. наук, доцент, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Перина Екатерина Александровна, мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4273-8228.

**Ковширина Юлия Викторовна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6818-9792.

**Огородова Людмила Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2962-1076.

(✉) **Головач Екатерина Алексеевна**, e-mail: versia113@gmail.com.

УДК 616.13-004.6:577.17

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-199-207>

Для цитирования: Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С., Ханарин Н.В. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 199–207.

## Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований

Дутова С.В.<sup>1</sup>, Саранчина Ю.В.<sup>1</sup>, Карпова М.Р.<sup>2</sup>, Килина О.Ю.<sup>1</sup>,  
Польша Н.Г.<sup>1</sup>, Кулакова Т.С.<sup>1</sup>, Ханарин Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Хакасский государственный университет (ХГУ) им. Н.Ф. Катанова  
Россия, 655017, г. Абакан, ул. Ленина, 90

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

### РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены современные данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных, сонных и подвздошных артерий. Также приведены результаты оценки цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток атеросклеротических бляшек. Проанализированы результаты отечественных и зарубежных исследований по оценке прогностического значения содержания цитокинов.

**Ключевые слова:** атеросклероз, атеросклеротические бляшки, цитокины, интерлейкины.

### ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что в патогенезе атеросклероза (АС) основную роль играет иммунное воспаление артерий. При этом баланс интерлейкинов, интерферонов, факторов некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, регулирующих взаимодействие иммунных клеток, определяет степень и обратимость поражения стенки сосудов [1–4]. Цитокины также принимают участие в реакциях ремоделирования сосудистой стенки с участием металлопротеиназ [5].

Механизмы иммунного воспаления лежат не только в основе развития атеросклеротических поражений сосудов, но и играют важную роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ), что провоцирует развитие тромбозов и острого коронарного синдрома [6–8].

По современным представлениям, при АС происходит сдвиг иммунного ответа в сторону активации лимфоцитов Th1 с преобладанием кле-

точных реакций. После описания субпопуляции клеток Th17 было установлено, что поляризация иммунного ответа в направлении пролиферации именно этих лимфоцитов лежит в основе различных иммуновоспалительных заболеваний человека, в том числе и АС [9–11]. Сбалансированное действие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяет адаптивное течение воспалительного процесса, а нарушение их баланса приводит к запуску самоподдерживающегося механизма хронического воспаления при АС [12–14].

В процесс иммуновоспалительных реакций при АС вовлекаются многие цитокины, но наибольшее значение придается интерлейкинам (IL) 1 и 6 [1]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме поиска маркеров воспалительного процесса среди цитокинов в качестве прогностических критериев при АС, оценка их роли в иммунопатогенезе данной патологии является противоречивой. Отсутствие четких критериев сывороточного содержания цитокинов при хроническом воспалительном процессе

✉ Дутова Светлана Вячеславовна, e-mail: coluria@mail.ru.

не позволяет четко оценивать состояние здоровья пациента, эффективность терапии, прогнозировать возможные осложнения при АС [15].

В настоящее время накоплено много данных о сывороточном уровне про- и противовоспалительных цитокинов при атеросклеротическом поражении сосудов разной локализации. Некоторые из них даже рекомендованы в качестве маркеров тяжести и обратимости поражений сосудов. Тем не менее вопросы об участии цитокинов в иммунопатогенезе АС остаются дискуссионными. Изучение цитокинового профиля и его динамики может быть полезно не только для уточнения патогенеза, но и использовано для оценки эффективности фармакотерапии и ее повышения путем включения в схему лечения противовоспалительных и антицитокиновых препаратов.

В настоящем обзоре представлены данные о сывороточном содержании цитокинов при атеросклеротическом поражении сосудов, а также о содержании цитокинов в образцах АСБ. Наибольшее количество проанализированных литературных источников содержит сведения о содержании цитокинов в сыворотке крови пациентов с АС коронарных сосудов.

## СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Результаты многих исследований сывороточного уровня цитокинов в качестве предикторов атеросклеротического поражения коронарных сосудов и острого коронарного синдрома свидетельствуют о повышении уровня провоспалительных цитокинов IL-1, -8, TNF $\alpha$ ) и снижении уровня противовоспалительного IL-4 у пациентов с начальными атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов [16–20]. Отмечались существенное повышение содержания IL-6 и TNF $\alpha$  и снижение содержания IL-2 при гемодинамически значимом стенозе (более 75%) двух–трех коронарных артерий.

Увеличение уровня IL-6 ассоциировалось с повышенным риском развития коронарного и периферического АС. Имеются сведения о повышении уровня IL-10 у больных с острым коронарным синдромом по сравнению с показателями у здоровых лиц. Пациенты с высокой концентрацией IL-10 характеризовались достоверно более высоким риском наступления смерти [16]. Уровень IL-1 $\beta$  у больных с АС коронарных артерий был достоверно в 2,36 раза выше, чем у больных с интактными коронарными ар-

териями. Причем концентрация IL-1 $\beta$  коррелировала с наличием, степенью кальциноза и размерами АСБ [20]. Доказана взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, -8, TNF $\alpha$ ) с характером и выраженностью повреждения комплекса интима–медиа при АС [13, 21–24]. Повышенный сывороточный уровень IL-6, -8, -9, -17, TNF $\alpha$  многие авторы непосредственно связывают с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и предлагают их использовать в качестве маркеров развития АС, нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда [17–19].

Так, бессимптомный АС при ИБС на стадии лабораторно-инструментальных проявлений сопровождался нарастанием уровней провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , -6, TNF $\alpha$  [25]. Сывороточные уровни TNF $\alpha$ , IL-6, -9, -10 и -17 значительно повышались в группе пациентов с ИБС и атеросклеротическим поражением коронарных артерий с высокой тяжестью ИБС (по системе GS). Сывороточные уровни трех цитокинов (IL-6, -9 и -17) предложены авторами в качестве независимых предикторов повышенной тяжести ИБС [26].

Тем не менее эти же авторы отмечают, что вопрос о роли перечисленных цитокинов в иммунопатогенезе АС и возможности использования показателей их содержания в сыворотке крови для диагностики и прогнозирования состояния пациентов остается дискуссионным.

Есть и другие факты, свидетельствующие о незначительной роли некоторых провоспалительных цитокинов при оценке риска АС коронарных артерий. Так, показано отсутствие корреляции сывороточного уровня IL-8 при оценке риска АС коронарных артерий [27]. У 60% пациентов с АС коронарных артерий сывороточный уровень TNF $\alpha$  был не повышен, повышался он только на ранних стадиях АС без выраженных клинических симптомов и осложнений [28]. При исследовании сывороточного уровня TNF $\alpha$  у 114 пациентов с ИБС на фоне АС коронарных сосудов также не установлено достоверных различий со здоровыми донорами. Но было отмечено повышение содержания TNF $\alpha$  при высоком уровне общего холестерина [29]. При наблюдении 140 пациентов с АС коронарных сосудов, 120 пациентов с системным АС и АС сосудов нижних конечностей зафиксировано достоверное увеличение содержания в сыворотке крови IL-6 и не выявлено статистически значимого увеличения системного уровня IL-1 $\beta$ , -17, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  по сравнению с показателями здоровых доноров (изменения носили характер тенденции).

Также исследователи отмечают снижение в 3 раза уровня IL-2, -17 и -10. Авторами был проведен анализ содержания основных цитокинов в зависимости от уровня общего холестерина крови. Оказалось, что повышение уровня общего холестерина коррелирует с высоким уровнем TNF $\alpha$ , IL-10, нарастанием содержания IL-2 [30]. Однако в другом исследовании у пациентов с острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией сывороточный уровень IL-2, -4, -6 и IFN $\gamma$  значительно повышался ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой [31].

В последнее время появились новые сведения о цитокиновом профиле пациентов с АС коронарных сосудов, в том числе и при наличии сопутствующей патологии. Так, у пациентов с инфарктом миокарда (атеросклеротическое поражение одной–трех коронарных артерий), висцеральным ожирением и без, выявлены достоверное повышение сывороточного уровня провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , -6, -8, -12) и снижение уровня IL-10. Причем у пациентов без висцерального ожирения уровень TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  был сопоставим с аналогичными показателями контрольной группы, содержание IL-6 было выше в 2,4 раза, IL-8 – в 19,3 раза. Для оценки дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов предложено рассчитывать коэффициент IL-8/IL-10. Данный коэффициент у пациентов с атеросклеротическими поражениями коронарных сосудов, перенесших инфаркт миокарда, в 12 раз превышал аналогичный показатель в группе контроля [32].

### **СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Цитокиновый профиль пациентов с атеросклеротическими поражениями сонных артерий и артерий нижних конечностей изучен в меньшей степени. Исследование было направлено, в основном, на определение сывороточного уровня основных про- и противовоспалительных цитокинов IL-4, -6, -8, -10, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ . В целом авторы отмечают наличие такой же корреляции содержания цитокинов с тяжестью атеросклеротического поражения, что и при АС коронарных артерий.

Так, у женщин с ревматоидным артритом и каротидным АС выявлен более высокий уровень TNF $\alpha$ , чем у женщин с нормальными брахиоцефальными артериями [33]. При анализе сывороточных уровней цитокинов пациентов с атеро-

склеротическим поражением прецеребральных артерий установлено повышение концентрации IL-6, -10. Причем уровень IL-6 ассоциировался с наличием церебральных осложнений АС и нестабильностью АСБ. По мнению авторов, определение IL-6 является надежным методом диагностики нестабильности АСБ. Нормальная концентрация противовоспалительного IL-10 в сыворотке крови ассоциировалась с наличием стабильных АСБ в сонных артериях [34, 35].

Наиболее значимое повышение уровня при облитерирующем АС артерий нижних конечностей выявлено для IL-8 и IFN $\gamma$ . Содержание IL-6 и TNF $\alpha$  повышалось в меньшей степени, уровень IL-10 и -4 снижался, особенно у пациентов с 3-й стадией АС. Авторы считают, что IFN $\gamma$  является ключевым проатерогенным цитокином, оказывающим локальное влияние как в зоне АСБ, так и системное провоспалительное действие. Доказано также его влияние на процесс дестабилизации зрелых АСБ [15, 36]. В другом исследовании, проводимом в течение 5 лет, повышение уровня IL-6 также было достоверно связано с развитием периферического АС [19].

Интерес представляют сведения об уровне IL-18. Это интерлейкин из семейства IL-1 $\beta$ , обладающий как про-, так и противовоспалительной активностью [37]. Установлено, что повышение уровня IL-18 связано с увеличением толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий. Это объясняется способностью IL-18 непосредственно или через механизмы оксидантного стресса и металлопротеины вызывать миграцию гладкомышечных клеток и их пролиферацию, а кроме того, способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [18, 38].

### **УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ**

Сывороточный уровень цитокинов отражает общее состояние активности иммунной системы, и повышение содержания отдельных маркеров может свидетельствовать о наличии иных патологических процессов в организме, в том числе иммунопатологий. Поэтому определение содержания цитокинов в образцах пораженных артерий может дать более конкретное представление о стадии и стабильности процесса и позволит прогнозировать дальнейшее развитие патологии.

К настоящему времени накоплено большое количество данных о клеточном составе АСБ, но сведения о продукции ими цитокинов очень скудные. Это может быть связано как со сложностью

исследований (необходимость культивирования клеток, выделенных из образцов АСБ), так и с затруднениями при интерпретации результатов.

Существуют два способа определения содержания цитокинов в образцах АСБ: подсчет количества иммунных клеток, продуцирующих определенные цитокины, методом проточной цитометрии и непосредственное определение количества цитокинов методом иммуноферментного анализа супернатанта суспензии образцов АСБ.

Методом проточной цитометрии установлено увеличение экспрессии IL-2, -17 и IFN $\gamma$  CD8 и CD4 Т-лимфоцитами, выделенными из образцов АСБ, по сравнению с клетками крови, но полученные различия были не достоверными (как считают авторы, вследствие большой вариабельности данных). Причем клетки АСБ экспрессировали цитокины только после активации поликлональным активатором пролиферации [39].

В образцах культивированных АСБ пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий процентное содержание TNF $\alpha$ -положительных клеток было достоверно выше, чем в образцах циркулирующих лимфоцитов. Причем нестабильные АСБ содержали больше CD4 Т-лимфоцитов, экспрессирующих TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ , чем стабильные [40].

С помощью иммуноферментного анализа были исследованы участки коронарных артерий мужчин с коронарным АС без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса, полученные в результате эндартерэктомии, на содержание цитокинов. Установлено, что в образцах нестабильных АСБ уровень IL-6, -8 повышен в сравнении с образцами неизменной интимы сосудов, липидных пятен и стабильных АСБ. Также выявлено повышение (значимое для стадии развития нестабильной АСБ воспалительно-эрозивного и липидного типа) концентрации провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , -18, -6 и -8. Причем для нестабильных АСБ дистрофически-некротического типа было характерно достоверное повышение уровня TNF $\alpha$  [6, 7]. Исследование участков сонных артерий человека, изъятых в ходе операций каротидной эндартерэктомии, выявило повышенное содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , -6 и -8) в атеросклеротических поражениях (атеромах, фиброатеромах и осложненных бляшках) по сравнению с фиброзными и фиброкальцинозными бляшками.

По мнению авторов, этот факт может свидетельствовать об идущих в атеромах, фиброатеромах и осложненных бляшках активных воспалительных

процессах и потенциальной нестабильности таких поражений. Содержание IL-1 $\beta$  варьировало от 14,9 до 84,1 пк/мг, IL-6 – от 12,7 до 164,3 пк/мг, IL-8 – от 42,2 до 425,9 пк/мг [41].

Этим же методом в супернатантах культур Т-лимфоцитов из нестабильных АСБ был определен более высокий уровень TNF $\alpha$  и более низкий уровень IL-4, чем из стабильных бляшек [40]. Установлена достоверно более высокая продукция IL-1 $\beta$  и IL-6 при культивировании образцов АСБ сонной артерии при выраженных симптомах заболевания, чем при бессимптомном течении [42]. В экспериментах *ex vivo* было проанализировано образование TGF $\beta$  и IL-11 Т-лимфоцитами АСБ, установлено снижение их синтеза в АСБ, даже при стимуляции поликлональным активатором пролиферации [43].

Однако в других исследованиях при оценке уровня секреции IL-6 и TNF $\alpha$  в супернатантах образцов культивированных нестабильных АСБ сонной артерии ( $n = 18$ ) и участков неатеросклеротической артерии, достоверных различий не выявлено [44]. Кроме анализа корреляции экспрессии цитокинов иммунными клетками АСБ с тяжестью и локализацией поражения, а также стабильностью АСБ, изучается регуляция их секреции с целью выявления мишеней для иммунотерапии АС. Например, в кратковременных тканевых культурах образцов АСБ, обработанных индуктором toll-like рецептора 7 (TLR7), была выявлена дозозависимая экспрессия IL-10, TNF $\alpha$  и IL-12/IL-23. Секреция этих цитокинов блокировалась ингибитором TLR7 имиквимодом [45]. При изучении роли кальций-кальмодулин-зависимой киназы II типа (CaMKII) в развитии атеросклеротического процесса установлено активирующее влияние этого фермента на экспрессию цитокинов (IL-1 $\beta$ , -6, -10, -12, TNF $\alpha$ ) макрофагами, показана возможность снижения секреции цитокинов и угнетение активности макрофагов ингибиторами CaMKII [46].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в отечественных и зарубежных источниках присутствуют довольно разрозненные и часто противоречивые сведения о связи сывороточного уровня и экспрессии цитокинов иммунными клетками в составе АСБ с различными проявлениями АС.

Общепризнанным является то, что развитию и прогрессированию АС способствует увеличение продукции провоспалительных цитокинов [3, 47]. Кроме того, гиперпродукция провоспа-

лительных цитокинов при прогрессировании АС является причиной резкого нарушения регуляции иммунных реакций и развития системного воспалительного процесса [8, 15, 48, 49]. Это объясняет рецидивы образования АСБ после проведения эндартерэктомии. Но некоторые исследования не выявляют повышение сывороточного уровня провоспалительных цитокинов при АС.

Согласованность выводов исследователей касается ключевой роли в патогенезе АС и ИБС одного из важнейших провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , возрастание концентрации которого при острых и хронических воспалительных процессах сочетается как с проатерогенными нарушениями профиля липидов, так и снижением чувствительности к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе. TNF $\alpha$  угнетает синтез апоА-1 в гепатоцитах, что приводит к уменьшению содержания в крови липопротеидов высокой плотности [50]. TNF $\alpha$  индуцирует апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к дестабилизации атеросклеротических бляшек, ингибируя экспрессию коннексинов [51]. Синтез TNF $\alpha$  макрофагами в 2 раза активнее стимулируется атерогенными липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [52]. TNF $\alpha$  обеспечивает взаимодействие эндотелиальных клеток и лейкоцитов, способствуя процессам адгезии и миграции [41, 53]. Однако большинство авторов не отмечают прямой корреляции сывороточного уровня TNF $\alpha$  со степенью атеросклеротического поражения сосудов.

Отсутствие достоверных изменений показателей IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  в сыровотке крови, а также снижение сывороточного уровня IL-2 можно объяснить с позиций угнетения функциональной активности клеток-продуцентов в условиях хронического воспалительного процесса (гипоксия, ацидоз, метаболическое истощение) и влиянием лекарственных средств (группы статинов). Снижение синтеза IL-2 обычно способствует развитию функционального иммунодефицита и нарушению контроля иммунного ответа Т-регуляторными клетками. Увеличение содержания IL-2 при повышении уровня общего холестерина, вероятно, указывает на его важную роль в обмене холестерина [30].

Не совсем понятна роль в атерогенезе цитокинов IL-4, -5, -9, -13, продуцируемых клетками Th2. Моделирование развития АС на биологических моделях (мышях) убедительно показывает антиатерогенную роль IL-5 и IL-13. Некоторые исследования доказывают, что IL-4 возбуждает воспаление, индуцируя апоптоз эндотелиальных

клеток и увеличивая экспрессию провоспалительных цитокинов. Возможно, роль различных цитокинов зависит от этапа формирования АСБ [3]. Другие авторы рассматривают положительную роль IL-4 и IL-13, которые усиливают поляризацию макрофагов к фенотипу M2, стимулирующему регенерацию ткани после подавления воспалительной реакции [52, 54, 55].

В исследовании *in vivo* установлено, что введение IL-13 ограничивает хемотаксис макрофагов и способствует продукции коллагена в очагах АС. Введение IL-13 животным благоприятно модулировало морфологию существующих АС поражений, увеличивая содержание коллагена в коже и снижая содержание макрофагов в бляшках. У атеросклероз-подверженных мышей (неспособных секретировать IL-13) развивались значительно более крупные и зрелые АСБ. Дефицит IL-13 приводил к ускоренному атеросклерозу у мышей LDLR $-/-$  без влияния на уровень холестерина в плазме.

В исследованиях *in vitro* показано, что активированные IL-13 макрофаги M2 обладают большим клиренсом в отношении к окисленным ЛПНП по сравнению с активированными IFN $\gamma$  макрофагами M1. IL-13 защищает от АС и способствует благоприятной морфологии бляшки [56].

Предполагается, что IL-17 может проявлять проатерогенное действие, так как способствует усилению продукции макрофагами IL-1 $\beta$ , -6, -12 и IFN $\gamma$ . Но существует мнение, что этот цитокин стимулирует и выработку противовоспалительного IL-10 и растворимого рецептора IL-1 [57, 58]. Колебания уровня IL-17 при АС в разных исследованиях могут быть обусловлены недостаточностью продукции IL-2 и нарушением рецепции IL-6 у отдельных пациентов, так как эти цитокины являются активаторами синтеза IL-17 [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ убедительно показывает актуальность и необходимость дальнейшего изучения роли цитокинов в патогенезе АС, особенно IL-4, -5, -9, -13, -17, в отношении которых преобладают противоречивые данные. Особое внимание следует уделить изучению спонтанной и активированной цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток в составе АСБ как в нативных образцах, так и в условиях кратковременного культивирования. Получение новых данных в этой области позволит не только ликвидировать белые пятна в теории иммунопатогенеза АС, но и обнаружить новые мишени для его про-

филактики и лечения с помощью иммуотропных препаратов.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ВКЛАД АВТОРОВ

Дутова С.В. – разработка концепции статьи, поиск информации, интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи в печать. Саранчина Ю.В. – разработка концепции статьи, поиск информации, интерпретация данных. Карпова М.Р. – внесение принципиальных изменений, проверка критически важного интеллектуального содержания. Килина О.Ю. – проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение принципиальных изменений, окончательное утверждение рукописи в печать. Польша Н.Г. – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Кулакова Т.С. – подготовка текста статьи внесение принципиальных изменений. Ханарин Н.В. – подготовка текста статьи, внесение принципиальных изменений.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Результаты получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (задание № 17.9545.2017/БЧ).

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе. *Патогенез*. 2014; 1 (12): 21–35. [Karagodin V.P., Bobryshev Ju.V., Orekhov A.N. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines – a role in atherogenesis. *Patogenez – Pathogenesis*. 2014; 1 (12): 21–35 (in Russ.)].
2. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. *Наука и здравоохранение*. 2016; 1: 24–39. [Ajmagambetova A.O. Atherogenesis and inflammation. *Nauka i zdravoobranenie – Science and Health Care*. 2016; 1: 24–39 (in Russ.)].
3. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2016; 81 (11): 1358–1370. DOI: 10.1134/S0006297916110134.
4. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (2): 515–581. DOI: 10.1152/physrev.00024.2005.
5. Кетлинский С.А. Цитокины. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2008: 552. [Ketlinskij S.A. Cytokines. St. Petersburg: ООО «Izdatel'stvo Foliant» Publ., 2008: 552 (in Russ.)].
6. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2011; 1: 23–27. [Ragino Ju.I., Chernjavskij A.M., Polonskaja Ja.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V. The content of proinflammatory cytokines, chemoattractants and destructive metalloproteinases in different types of unstable atherosclerotic plaques. *Ateroskleroz i dislipidemii – Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2011; 1: 23–27 (in Russ.)].
7. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153 (2): 150–153. [Ragino Ju.I., Chernjavskij A.M., Polonskaja Ja.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V. Activity of the inflammatory process in different types of unstable atherosclerotic plaques. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 153 (2): 150–153 (in Russ.)].
8. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015; 26 (6): 673–685. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
9. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect.* 2009; 11 (5): 625–630. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.04.003.
10. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010; 129 (3): 311–321. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
11. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин-17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (5): 545–552. [Nasonov E.L., Denisov L.N., Stanislav M.L. Interleukin-17 is a new target for anticytokine therapy of immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija – Scientific and Practical Rheumatology*. 2013; 51 (5): 545–552 (in Russ.)].
12. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ. Res.* 2001; 88 (9): 877–887. DOI: 10.1161/hh0901.090440.
13. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 2: 5–9. [Bespalova I.D., Rjazanceva N.V., Kaljuzhin V.V., Afanas'eva D.S., Murashev B.Ju., Osikhov I.A. Systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases. *Sibirskij medicinskij zhurnal – Siberian Medical Journal*. 2013; 2: 5–9 (in Russ.)].
14. Alexopoulos N., Kaggi D. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 233 (1): 104–112. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
15. Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г.,

- Иванушко Л.А., Смолина Т.П., Гажа А.К. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; (1): 72–77. [Zaporozhec T.S., Majstrovskij K.V., Rapovka V.G., Ivanushko L.A., Smolina T.P., Gazha Assessment of the systemic inflammatory response in patients with obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower limbs. *Tibookceanskij medicinskij zbornal – Pacific Medical Journal*. 2012; (1): 72–77 (in Russ.)].
16. Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т., Михайлова З.Д. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2013; 91 (11): 14–20. [Shalenkova M.A., Muhametova Je.T., Mihajlova Z.D. Role of markers of necrosis and inflammation in predicting acute forms of coronary heart disease. *Klinicheskaja medicina – Clinical Medicine*. 2013; 11: 14–20 (in Russ.)].
  17. Von Vietinghoff S., Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation.cytokine. *Growth Factor Rev*. 2010; 21 (6): 463–469. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.003.
  18. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Новикова И.В., Баранов А.А., Назарова А.В., Романова М.А. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы). *Остеопороз и остеопатии*. 2011; 3: 33–35. [Ershova O.B., Belova K.Ju., Novikova I.V., Baranov A.A., Nazarova A.V., Romanova M.A. The role of cytokines in the development of cardiovascular osteoporosis and osteoporosis (review of the literature). *Osteoporoz i osteopatii – Osteoporosis and Osteopathy*. 2011; 3: 33–35 (in Russ.)].
  19. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013; 1 (10): 4–19. [Arabidze G.G. Clinical immunology of atherosclerosis – from theory to practice. *Ateroskleroz i dislipidemii – Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2013; 1 (10): 4–19 (in Russ.)].
  20. Синеглазова А.В. Интерлейкин 1β и коронарный атеросклероз у женщин больных ревматоидным артритом. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 3: 64. [Sineglazova A.V. Interleukin 1β and coronary atherosclerosis in women with rheumatoid arthritis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija – Modern Problems of Science and Education*. 2012; 3: 64 (in Russ.)].
  21. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. *Клиническая медицина*. 2006; 84 (5): 25–31. [Gusev D.E., Ponomar' E.G. Role of C-reactive protein and other markers of the acute phase of inflammation in atherosclerosis. *Klinicheskaja medicina – Clinical Medicine*. 2006; 84 (5): 25–31 (in Russ.)].
  22. Мустафина О.Е., Тимашева Я.Р. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза. *Молекулярная медицина*. 2008; 1: 56–64. [Mustafina O.E., Timasheva Ja.R. Cytokines and Atherosclerosis: Molecular Mechanisms of Pathogenesis. *Molekuljarnaja medicina – Molecular Medicine*. 2008; 1: 56–64 (in Russ.)].
  23. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*. 2008; 54 (1): 24–38. DOI: 10.1373/clinchem.2007.097360.
  24. Алекперов Э.З., Наджаров Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология*. 2010; 50 (6): 88–91. [Aleksperov Je.Z., Nadjharov R.N. Modern concepts on the role of inflammation in atherosclerosis. *Kardiologija – Cardiology*. 2010; 50 (6): 88–91 (in Russ.)].
  25. Тарасов А.А., Слепухина Е.А., Давыдов С.И. Бочкарева О.И., Гальченко О.Е., Бабаева А.Р. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14 (4): 50–58. [Tarasov A.A., Slepuhina E.A., Davydov S.I., Bochkareva O.I., Gal'chenko O.E., Babaeva A.R. Prognostic significance of markers of systemic inflammation in asymptomatic atherosclerosis and ischemic heart disease. *Citokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*. 2015; 14 (4): 50–58 (in Russ.)].
  26. Min X, Lu M., Tu S., Wang X., Zhou Ch., Wang S., Pang S., Qian J., Ge Y., Guo Y., Xu D., Cao K. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *BioMed Research International*. 2017; Article ID 4013685, 9 pages. DOI: 10.1155/2017/4013685.
  27. Zhou Rh., Shi Q., Gao Hq., Shen B. Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population. *J. Atheroscler. Thromb*. 2001; 8 (1): 30–32. DOI:10.5551/jat1994.8.30.
  28. Рагино Ю.И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 2: 31–35. doi.org/10.15829/1560-4071-2009-2-31-35. [Ragino Ju.I. Levels of lipid and non-lipid biomarkers in blood in men with coronary atherosclerosis in Novosibirsk. *Rossijskij kardiologicheskij zbornal – Russian Cardiology Journal*. 2009; 2: 31–35 (in Russ.)]. doi.org/10.15829/1560-4071-2009-2-31-35.
  29. Турмова Е.П., Силаев А.А., Доможаков И.Г., Громовой Р.М. К вопросу об иммунных механизмах патогенеза атеросклероза. *Фундаментальные исследования*. 2012; 4: 361–366. [Turmova E.P., Silaev A.A., Domozhakov I.G., Gromovoj R.M. The issue of immune mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis. *Fundamental'nye issledovanija – Fundamental Research*. 2012; 4: 361–366 (in Russ.)].
  30. Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Лукьянов П.А., Чикаловец И.В. Особенности цитокинового статуса у больных атеросклерозом. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (4): 323–332. [Turmova E.P., Markelova E.V., Silaev A.A., Luk'janov P.A., Chikalovec I.V. Features of cytokine status in patients with atherosclerosis

- sis. *Medicinskaja immunologija – Medical Immunology*. 2014; 16 (4): 323–332 (in Russ.).
31. Yan W., Song Y., Zhou L., Jiang J., Yang F., Duan Q., Che L., Shen Y., Song H., Wang L. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 14 (2): 181–190. DOI: 10.7150/ijms.17119.
  32. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Матвеева В.Г., Дылева Ю.А., Паличева Е.И., Каретникова В.Н., Бородкина Д.А., Коков А.Н., Федорова Т.С., Барбараш О.А. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда. *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (3): 211–220. [Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Matveeva V.G., Dyleva Ju.A., Palicheva E.I., Karetnikova V.N., Borodkina D.A., Kokov A.N., Fedorova T.S., Barbarash O.L. Cytokine profile in visceral obesity and unfavorable cardiovascular prognosis of myocardial infarction. *Medicinskaja immunologija – Medical Immunology*. 2015; 17 (3): 211–220 (in Russ.).]
  33. Синеглазова А.В., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Ведущие провоспалительные цитокины и атеросклероз при ревматоидном артрите у женщин. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9 (2): 105–109. [Sineglazova A.V., Mezentseva E.A., Nikushkina K.V. Leading proinflammatory cytokines and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in women. *Rossijskij immunologicheskij zbornal – Russian Immunological Journal*. 2015; 9 (2): 105–109 (in Russ.).]
  34. Байдина Т.В., Данилова М.А., Фрейд Г.Г., Мухамедеев И.С. Цитокиновый статус больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий. *Цитокины и воспаление*. 2013; 12 (3): 100–103. [Baydina T.V., Danilova M.A., Freynd G.G., Muhamadeev I.S. Cytokine status of patients with atherosclerotic lesion of carotid arteries. *Citokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*. 2013; 12 (3): 100–103 (in Russ.).]
  35. Данилова М.А. Показатели системного воспаления сыворотки крови у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015; 1: 35–39. [Danilova M.A. Indicators of systemic inflammation of blood serum in patients with atherosclerotic lesions of carotid arteries. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zbornal – Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2015; 1: 35–39 (in Russ.).]
  36. Buono C., Come C.E., Stavakis G., Maguire G.F., Connelly P.W., Lichtman A.H. Influence of interferon-gamma on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deficient mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 454–460. DOI: 10.1161/01.ATV.0000059419.11002.6E.
  37. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин 18 и его роль в иммунном ответе. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (4): 355–364. [Jakushenko E.V., Lopatnikova Ju.A., Sennikov S.V. Interleukin 18 and its role in the immune response. *Medicinskaja Immunologija – Medical Immunology*. 2005; 7 (4): 355–364 (in Russ.).]
  38. Rabkin Sw. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009; 6 (3): 192–199. DOI: 10.1038/npcardio1453.
  39. Гривель Ж.-Ш., Иванова О.И., Пинегина Н.В., Бланк П.С., Шпектор А.В., Марголис Л.Б., Васильева Е.Ю. Новый метод анализа клеточного состава атеросклеротических бляшек. *Креативная кардиология*. 2012; 1: 26–40. [Grivel' Zh.-Sh., Ivanova O.I., Pinegina N.V., Blank P.S., Shpektor A.V., Margolis L.B., Vasil'eva E.Ju. A new method for analyzing the cellular composition of atherosclerotic plaques. *Kreativnaja kardiologija – Creative Cardiology*. 2012; 1: 26–40 (in Russ.).]
  40. Profumo E., Buttari B., Tosti M.E., Tagliani A., Caprano R., D'Amati G., Businaro R., Salvati B., Riganò R. Plaque-infiltrating T lymphocytes in patients with carotid atherosclerosis: an insight into the cellular mechanisms associated to plaque destabilization. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2013; 54 (3): 349–357.
  41. Шишкина В.С., Челомбитко М.А., Ефремова Ю.Е., Федоров А.В., Ильинская О.П., Тарарак Э.М. Цитокины про- и противовоспалительной субпопуляций макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека. *Кардиологический вестник*. 2014; 9 (4): 62–70. [Shishkina V.S., Chelombit'ko M.A., Efremova Ju.E., Fedorov A.V., Il'inskaja O.P., Tararak Je.M. Cytokines of the pro and anti-inflammatory subpopulations of macrophages and their significance in the formation and stabilization of atherosclerotic plaques in the carotid arteries of a person. *Kardiologicheskij vestnik – Kardiological Messenger*. 2014; 9 (4): 62–70 (in Russ.).]
  42. Shalhoub J., Viiri L.E., Cross A.J., Gregan S.M., Allin D.M., Astola N., Franklin I.J., Davies A.H., Monaco C. Multi-analyte profiling in human carotid atherosclerosis uncovers pro-inflammatory macrophage programming in plaques. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016; 115 (5): 1064–1072. DOI: 10.1160/th15-08-0650.
  43. Lebastchi A.H., Lingfeng Q., Salman F.K., Zhou J., Geirsson A., Kim R.W., Li W., Tellides G. Activation of Human Vascular Cells Decreases their Expression of Transforming Growth Factor-beta. *Atherosclerosis*. 2011; 219 (2): 417–424. DOI: 10.1016 /j.atherosclerosis.2011.07.121.
  44. Auguet T., Aragonès G., Guiu-Jurado E., Berlanga A., Curriu M., Martinez S., Alibalic A., Aguilar C., Camara M.-L., Hernández E., Ruyra X., Martín-Paredero V., Richart C. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16 (1): 149–156. DOI: 10.1186/s12872-016-0320-5.
  45. Karadimou G., Folkersen L., Berg M., Perisic L., Discacciati A., Roy J., Hansson G.K., Persson J., Paulsson-Berne G. TLR7 gene expression in atherosclerotic plaques is

- associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events. *Cardiovascular Research*. 2017; 113 (1): 30–39. DOI: 10.1093/cvr/cvw231.
46. Maione A.S., Cipolletta E., Sorriento D., Borriello F., Soprano M., Rusciano M.R., D'Esposito V., Markabaoui A.K., De Palma G.D., Martino G., Maresca L., Nobile G., Campiglia P., Formisano P., Ciccarelli M., Marone G., Trimarco B., Iaccarino G., Illario M. Cellular subtype expression and activation of CaMKII regulate the fate of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2017; 256: 53–61. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.006.
  47. Ait-Oufella H., Taleb S., Mallat Z., Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (5): 969–979. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207415.
  48. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. СПб: ЗАО «Хромис», 2006: 237. [Nagornev V.A. Patogenez ateroskleroza Pathogenesis of atherosclerosis. St. Petersburg: ЗАО «Hromis» Publ., 2006: 237 (in Russ.)].
  49. Curtiss L.K., Tobias P.S.J. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 340–345. DOI: 10.1194/jlr.R800056-jlr200.
  50. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. *Український кардіологічний журнал*. 2010; 3: 7–35. [Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus' V.V. Cholesterol and atherosclerosis: traditional views and modern ideas. *Ukrain's'kij kardiologičnij zurnal – Ukrainian Cardiological Journal*. 2010; 3: 7–35 (in Russ.)].
  51. Tang M., Fang J. TNF-alpha regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions. *Molecular Medicine Reports*. 2017; 15 (3): 1407–1411. DOI: 10.3892/mmr.2017.6106.
  52. Bobryshev Y.V., Ivanova E.A., Chistiakov D.A. et. al. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Research International*. 2016; 1–13. DOI: 10.1155/2016/9582430.
  53. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 108–118. [Dunaevskaya S.S., Vinnik Ju.S. Development of endothelial dysfunction with obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower limbs and markers of the prognosis of the course of the disease. *Bjulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 108–118 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
  54. Zhao X.N., Li Y.N., Wang Y.T. Interleukin-4 regulates macrophage polarization via the MAPK signaling pathway to protect against atherosclerosis. *Genetics and Molecular Research*. 2016; 15 (1): 2–9. DOI: 10.4238/gmr.15017348.
  55. Chen Y., Liu W., Wang Y., Zhang L., Wei J., Zhang X., He F., Zhang L. Casein kinase 2 interacting protein-1 regulates M1 and M2 inflammatory macrophage polarization. *Cellular Signalling*. 2017; 33: 107–121. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.02.015.
  56. Cardilo-Reis L., Gruber S., Schreier S.M. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. *Molecular Medicine*. 2012; 4 (10): 1072–1086. DOI: 10.1002/emmm.201201374
  57. Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008; 28: 454–467. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004.
  58. Козлов В.А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2016; 18 (1): 7–15. [Kozlov V.A. Suppressor cells are the basis of immunopathogenesis of autoimmune diseases. *Medicinskaja immunologija – Medical Immunology*. 2016; 18 (1): 7–15 (in Russ.)].
  59. Chen S., Shimada K., Zhang W., Huang G., Crother T.R., Ardit M. IL-17A is proatherogenic in highfat diet-induced and Chlamidia pneumonia infection-accelerated atherosclerosis in mice. *J. Immunol.* 2010; 185 (9): 5619–5627. DOI: 10.4049/jimmunol.1001879.

Поступила в редакцию 10.10.2017

Подписана в печать 09.11.2018

Дутова Светлана Вячеславовна, д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры фундаментальной медицины и гигиены, ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан.

Саранчина Юлия Владимировна, канд. биол. наук, доцент, кафедра фундаментальной медицины и гигиены, ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан.

Карпова Мария Ростиславовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии, СибГМУ, г. Томск.

Кирина Оксана Юрьевна, д-р мед. наук, доцент, директор медико-психолого-социального института, ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан.

Польща Наталья Геннадьевна, канд. мед. наук, зав. кафедрой внутренних болезней, ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан.

Кулакова Татьяна Сергеевна, ординатор, кафедра внутренних болезней, ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан.

Ханарин Николай Владимирович, канд. мед. наук, доцент, кафедра общепрофессиональных дисциплин, ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан.

✉ Дутова Светлана Вячеславовна, e-mail: coluria@mail.ru.

УДК 616.13-004.6:577.17

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-199-207>

For citation: Dutova S.V., Saranchina J.V., Karpova M.R., Kilina O.Iu., Polshcha N.G., Kulakova T.S., Khanarin N.V. Cytokines and atherosclerosis – new research directions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 199–207.

## Cytokines and atherosclerosis – new research directions

Dutova S.V.<sup>1</sup>, Saranchina J.V.<sup>1</sup>, Karpova M.R.<sup>2</sup>, Kilina O.Iu.<sup>1</sup>,  
Polshcha N.G.<sup>1</sup>, Kulakova T.S.<sup>1</sup>, Khanarin N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Katanov Khakass State University (KbSU)*  
90, Lenina Str., Abakan, 655017, Russian Federation

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

This review generalizes the current evidence on the content of the pro- and anti-inflammatory cytokines in patients' blood serum with atherosclerotic lesions of the coronary, carotid and iliac arteries. The results gave the ability to assess cytokine immune cells of atherosclerotic plaques. Also the results of national and international research allowed the assessment of the prognostic value of cytokine content.

**Key words:** atherosclerosis, atherosclerotic plaques, cytokines, interleukins.

### 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

The results were obtained in the framework of the fulfillment of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (task No. 17.9545.2017 / БЧ).

Received 10.10.2017  
Accepted 09.11.2018

Dutova Svetlana V., DPhs, Professor, Department of Fundamental Medicine and Hygiene, KhSU, Abakan, Russian Federation.  
Saranchina Iuliia V., PhD, Associate Professor, Department of Fundamental Medicine and Hygiene, KhSU, Abakan, Russian Federation.

Karpova Mariia R., DM, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Kilina Oksana Yu., DM, Director of the Medical-Psychological-Social Institute, KhSU, Abakan, Russian Federation.

Polshha Natalia G., PhD, Head of the Department of Internal Medicine, KhSU, Abakan, Russian Federation.

Kulakova Tatiana S., Residen, Department of Internal Medicine, KhSU, Abakan, Russian Federation.

Khanarin Nikolai V., PhD, Associate Professor, Department of General Professional Disciplines, KhSU, Abakan, Russian Federation.

(✉) Dutova Svetlana V., e-mail: coluria@mail.ru.

УДК 616.12-036.886:577.2

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-209-220>

Для цитирования: Иванова А.А., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические аспекты внезапной сердечной смерти: обзор литературы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 209–220.

## Молекулярно-генетические аспекты внезапной сердечной смерти: обзор литературы

Иванова А.А.<sup>1</sup>, Максимов В.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ), филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)

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

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

### РЕЗЮМЕ

Внезапная сердечная смерть (ВСС) продолжает оставаться актуальной и значимой проблемой современного здравоохранения. Современные тенденции в медицине связаны с широким внедрением персонализированных, превентивных стратегий, нацеленных на коррекцию факторов риска патологии, выявление предрасположенности к ее развитию и проведение профилактики до развития клинических симптомов.

В настоящее время ведется огромное количество исследований молекулярно-генетической основы ВСС. Продолжают оставаться популярными исследования дизайна «случай – контроль» с применением рутинных методов молекулярно-генетических исследований, набирают обороты исследования с применением современных высокоэффективных методов (секвенирование следующего поколения (NGS), полногеномные ассоциативные исследования (GWAS)). Выявленные в таких исследованиях молекулярно-генетические маркеры ВСС могут быть эффективно использованы для диагностики предрасположенности к ВСС и профилактике ее развития у лиц с известной и неизвестной ранее кардиальной патологией.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, GWAS, NGS, однонуклеотидный полиморфизм.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Внезапная смерть, согласно критериям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), представляет собой нетравматическую, неожиданную смерть, наступившую в течение 1 ч (24 ч при отсутствии свидетелей смерти) с момента возникновения симптомов у человека, состояние которого ранее оценивалось как стабильное. Термин «внезапная сердечная смерть»

используется, если врожденное или приобретенное, потенциально смертельное заболевание сердца было известно при жизни умершего, или на аутопсии обнаружено заболевание сердца или сосудов, которое, возможно, привело к летальному исходу, или в ходе проведения стандартной аутопсии не выявлено экстракардиальных причин развития внезапной смерти [1].

В США более 400 тыс. человек умирают внезапной сердечной смертью (ВСС) ежегодно [2]. В Европе на долю ВСС приходится 350–700 тыс. случаев в год [3]. Россия входит в список стран, лидирующих по смертности населения от сер-

✉ Иванова Анастасия Андреевна, e-mail: ivanova\_a\_a@mail.ru.

дечно-сосудистых заболеваний [4]. В Российской Федерации частота ВСС отсутствует в официальных статистических источниках информации [5]. Однако в г. Брянске проведено исследование по оценке частоты и структуры ВСС трудоспособного населения Брянской области. В ходе анализа данных за 2012 г. выяснилось, что частота ВСС среди трудоспособного населения (25–64 года) Брянской области составляет 25,4 человека на 100 тыс. населения трудоспособного возраста. Мужчины (85%) среди умерших ВСС встречались чаще, чем женщины (15%). В 24% случаев ВСС наступала в стационарах, в 76% была внегоспитальной [6]. По данным зарубежных источников, средняя выживаемость лиц с ВСС составляет около 6,4% [7]. С возрастом смертность по причине ВСС увеличивается как в группе мужчин, так и в группе женщин, достигая пика после 40 лет. Женщин в структуре умерших ВСС в 2 раза меньше, чем мужчин [8, 9].

Во взрослой популяции кардиомиопатии, каналопатии и ишемическая болезнь сердца являются главными предрасполагающими к ВСС заболеваниями. По данным последних эпидемиологических исследований в европейских странах, ишемическая болезнь сердца диагностируется в 75%, кардиомиопатии – 10–15%, каналопатии – 1–2% от всех случаев ВСС [2]. В случае ВСС у молодых (в возрасте до 40 лет) наиболее распространенными причинами смерти становятся наследственные заболевания (кардиомиопатии и каналопатии) [10]. Посмертная судебно-медицинская экспертиза выявляет ранее существующую структурную аномалию сердца (положительная аутопсия) примерно в двух третях случаев внезапных смертей, для оставшейся одной трети случаев причина внезапной смерти остается необъясненной после проведения стандартного судебно-медицинского исследования (отрицательная аутопсия). В этом случае отрицательная аутопсия оставляет родственников умершего без объяснения причины смерти и с потенциальным риском для них самих умереть внезапно без клинических симптомов какого-либо сердечно-сосудистого заболевания [11].

Современные тенденции в медицине связаны с широким внедрением персонализированных, превентивных стратегий, нацеленных на коррекцию факторов риска патологии, выявление предрасположенности к ее развитию и проведение профилактики до развития клинических симптомов, что, несомненно, способствует снижению заболеваемости и смертности населения от конкретного заболевания [12]. В России разработаны Наци-

ональные рекомендации по определению риска и профилактике ВСС, в которых большую часть составляют именно рекомендации по коррекции факторов риска нозологии и профилактике развития ВСС, однако все они касаются лиц с уже известной сердечно-сосудистой патологией [5]. Несмотря на то что риск развития ВСС – наивысший у лиц, перенесших остановку сердца, инфаркт миокарда или имеющих сердечную недостаточность в анамнезе, до 80% внезапных сердечных смертей развиваются у пациентов с асимптомным течением какого-либо сердечно-сосудистого заболевания [9]. Поэтому активно изучаются молекулярно-генетические маркеры ВСС, которые при результативном поиске могут быть использованы при разработке стратегии диагностики предрасположенности и проведения профилактики ВСС у лиц как с известной, так и неизвестной сердечно-сосудистой патологией.

## ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВСС

Для поиска молекулярно-генетических маркеров ВСС используются различные подходы. Наиболее распространенным остается проведение исследований дизайна «случай – контроль», в которых ассоциация с ВСС проверяется для однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и мутаций генов, выявленных в предыдущих исследованиях как связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лежащими в основе ВСС или ее факторами риска. Также в таких исследованиях проверяют причастность к ВСС молекулярно-генетических маркеров, которые уже показали свою связь с ВСС в зарубежных исследованиях. Проведение таких исследований продиктовано тем, что для каждой половой, возрастной, этнической группы существуют свои генетические особенности.

В связи с развитием молекулярной генетики и биоинформатики становятся все более распространенными исследования молекулярно-генетической основы заболеваний с помощью метода секвенирования следующего поколения *next-generation sequencing* (NGS), также популярными остаются и полногеномные ассоциативные исследования *Genome-Wide Association Study* (GWAS) [13–15]. Эти современные высокотехнологические молекулярно-генетические методы позволяют обнаружить ассоциированные с заболеванием ОНП и мутации генов, которые ранее были неизвестны, либо их связь с данной нозологией не была очевидна. Современные высокотехнологические способы молекулярно-генетического

анализа предоставляют новые возможности для более глубокого изучения генетической основы ВСС. Современные методы секвенирования отличаются от традиционного секвенирования по Сенгеру меньшей стоимостью, большей скоростью выполнения процедуры и доступностью для использования в рутинной медицинской практике в зарубежных странах [16]. Секвенирование следующего поколения включает в себя секвенирование всего генома (WGS), секвенирование всего экзона (WES) и секвенирование генов, собранных в мультигенные панели. Полногеномное секвенирование (WGS) позволяет выявить все изменения нуклеотидной последовательности кодирующих и некодирующих регионов ДНК. Полноэкзомное секвенирование (WES) позволяет идентифицировать изменения во всех кодирующих регионах ДНК. Если же необходимо проверить определенный геномный регион или ген, то целевое секвенирование следующего поколения является наиболее оптимальным [16]. Все еще остаются актуальными ассоциативные геномные исследования (GWAS), которые позволяют оценить вклад огромного количества ОНП в развитие патологии. Но исследований молекулярно-генетической основы ВСС помощью методов NGS или GWAS существует относительно немного.

Помимо одиночных исследований, существуют большие зарубежные проекты, в рамках которых ведутся исследования генетических аспектов ВСС. Наиболее известные из них – The Oregon Sudden Unexpected Death Study (Oregon SUDS, США), The Framingham Heart Study (США), FinGesture (Финляндия). В некоторых из таких проектов не останавливаются на изучении только ядерной ДНК. Так, в проспективном исследовании The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, США), созданном в 1987–1989 гг. для исследования детерминант атеросклероза и его клинических исходов, а также факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, проведено исследование митохондриальной ДНК [17]. Известно, что митохондриальная дисфункция вовлечена в развитие широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний, таких как кардиомиопатии, сердечная недостаточность, аритмии. В исследовании проведено проспективное изучение ассоциации между количеством копий митохондриальной ДНК как маркера митохондриальной дисфункции и риском ВСС. Количество копий митохондриальной ДНК было измерено у 11 093 участников проекта ARIC. По истечении 20,4 лет был обнаружен 361 случай ВСС в исследуемой когорте. Оказалось, что количество копий митохон-

дриальной ДНК статистически значимо связано с риском ВСС [18].

### Исследования «случай – контроль» с применением рутинных молекулярно-генетических методов

Изучение молекулярно-генетических маркеров ВСС в исследованиях дизайна «случай – контроль» методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ее разновидностями (аллель-специфичная ПЦР, ПЦР в режиме реального времени и др.) ведутся достаточно давно. За это время на предмет ассоциации с ВСС изучено огромное количество полиморфизмов и мутаций генов. В последние годы интерес к исследованиям такого рода значительно уменьшился, однако в силу надежности, высокой информативности, невысокой стоимости эксперименты с использованием рутинных молекулярно-генетических методов продолжают.

Так, в Новой Зеландии в исследовании «случай – контроль» показано, что гомозиготные носители редкого аллеля rs12143842 гена *NOS1AP* имеют повышенный риск развития ВСС. В исследовании были включены 273 пациента с синдромом удлиненного интервала QT (LQTS 1, 2, 3), 31 из которых умерли от ВСС или были успешно реанимированы после остановки сердца. В данной клинической группе были протестированы 29 ОНП в отношении ассоциации с кардиоваскулярными событиями и только полиморфизм rs12143842 гена *NOS1AP* оказался ассоциированным с ВСС. Известно, что полиморфизм rs12143842 гена *NOS1AP* связан с удлинением интервала QT, что является одним из факторов риска ВСС [19]. Еще два полиморфизма гена *NOS1AP* rs3751284 и rs348624 выявлены как ассоциированные с внезапной необъясненной смертью. В группу внезапной смерти были включены лица, умершие внезапно вне лечебных учреждений во время обычной дневной деятельности (исключались случаи смерти во сне). Судебно-медицинское обследование не выявило причины летального исхода, а при жизни лица, включенные в группу, не имели фатальных заболеваний [20].

Ранее полиморфизм rs3751284 гена *NOS1AP* также был выявлен как маркер ВСС в исследовании в Китае [21]. В другом крупном проспективном исследовании в Китае выявлена ассоциация еще одного полиморфизма того же гена *NOS1AP* с ВСС (rs12567209). В исследование включены 1 428 человек с хронической сердечной недостаточностью и 480 человек в качестве контрольной группы. Все участники исследования были

прогенотипированы по 6 ОНП гена *NOS1AP*. Через 52 мес 462 человека умерли, в 169 случаях – ВСС. А аллель полиморфизма rs12567209 гена *NOS1AP* показал связь с повышенным риском ВСС. Кроме того, этот же аллель полиморфизма оказался ассоциированным с удлинением интервала QT на 4,04 мс в общей популяции [22].

С использованием выборки (340 человек) лиц, умерших внезапной неожиданной смертью (Sudden Unexpected Death), из крупного исследования Oregon-SUDS и контрольной группы (342 человека) проведено молекулярно-генетическое исследование, цель которого – изучение ассоциации ВСС с ОНП, которые связаны с эпилепсией и шизофренией. В исследование включено 17 молекулярно-генетических маркеров шизофрении и эпилепсии. Выявлено, что минорный аллель rs10503929 гена *NRG1* ассоциирован с ВСС. Для подтверждения полученной ассоциации дополнительно проведено генотипирование полиморфизма в группе 1 853 человек из исследования Harvard Cohort SCD Study. Полученные результаты также подтвердили выявленную ассоциацию rs10503929 гена *NRG1* с ВСС [23].

На базе того же проекта Oregon-SUDS в другом исследовании «случай – контроль» выявлен еще один ОНП, ассоциированный с ВСС. В первой части исследования были изучены полиморфизмы трех генов *GNB3*, *GNAQ*, *GNAS* в отношении ассоциации с желудочковой тахикардией. Во второй части ОНП, показавшие связь с аритмией, были проверены в отношении ассоциации с ВСС в группе 1 335 участников проекта Oregon-SUDS. Полиморфизм rs7121 гена *GNAS* показал свою ассоциацию с ВСС [24].

В Китае выявлена ассоциация rs13184658, rs338625, rs10076582 гена *KCNN2* с ВСС. В исследовании включены 327 жителей Китая, 72 человека с клинически значимой желудочковой тахикардией и историей успешно реанимированной ВСС в анамнезе или необъяснимых обмороков, 98 человек с историей предсердной фибрилляции и 144 условно здоровых человека в контрольной группе. Генотипирование проведено по 12 «горячим» ОНП гена *KCNN2*. Показана связь А аллеля rs13184658 и С аллеля rs10076582 гена с ВСС. Оба полиморфизма и полиморфизм rs338625 показали связь с ВСС при использовании доминантной модели [25].

Также в Китае в исследовании, целью которого было изучить ассоциации полиморфизмов генов, имеющих отношение к кальциевым каналам с ВСС и не внезапной сердечной смертью, показано, что носители генотипа СС rs3814843 гена *CALM1* и носители аллеля G rs361508 гена

*TRDN* имеют более высокий риск ВСС [26].

В небольшом исследовании «случай – контроль» в Китае найдена ассоциация полиморфизма rs10692285 гена *RYR2* с риском внезапной смерти, произошедшей по неизвестной причине (sudden unexplained death) [27].

Полиморфизм rs11720524 гена *SCN5A* показал ассоциацию с ВСС в исследовании «случай – контроль» в Венгрии. Носители генотипа СС данного полиморфизма достоверно чаще встречаются в группе ВСС по сравнению с контрольной группой. При анализе подгрупп в данном исследовании выявлено, что ассоциация полиморфизма с ВСС более выражена в группе больных ишемической болезнью сердца [28].

ОНП rs7521023 гена *CASQ2* ассоциирован с внезапной остановкой сердца на фоне ишемической болезни сердца вследствие желудочковых аритмий в исследовании «случай – контроль» [29].

Таким образом, исследования ВСС «случай – контроль» продолжают повсеместно. В них удается выявить связь с ВСС отдельных молекулярно-генетических маркеров на небольших выборках определенной этнической, половой, возрастной принадлежности, что не предоставляет пока возможности использования выявленных маркеров в клинической практике и требует проведения дополнительных подтверждающих исследований на других популяционных группах.

### Полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Study, GWAS)

Геномные ассоциативные исследования в последние годы позволили идентифицировать множество полиморфизмов, связанных с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют ассоциативные исследования, направленные на поиск полиморфизмов, связанных с повышенным риском ВСС. В одном из исследований была проверена генетическая шкала риска ИБС на причастность к развитию ВСС. В ассоциативное исследование было включено 306 случаев ВСС по причине ИБС. Полученные результаты были воспроизведены в проспективном исследовании 2 321 пациента, из которых 48 умерли от ВСС. По результатам исследования было выявлено, что ряд ОНП генетической шкалы риска ИБС статистически значимо связан с риском развития ВСС на фоне ИБС (табл. 1). ОНП для шкалы риска были взяты из ассоциативного исследования, проведенного CARDIoGRAMplusC4D Consortium [30].

Однонуклеотидные полиморфизмы генетической шкалы риска ИБС, ассоциированные с развитием ВСС					
Single nucleotide polymorphisms of CHD and risk associated with the development of SCD					
Полиморфизм Polymorphism	Ближайший локус The nearest locus	Аллель риска Risk allele	Частота Occurrence	Отношение шансов (95% ДИ) Odd ration (95% CI)	<i>p</i>
rs16986953	<i>AK097927</i>	A	0,066	1,91 (1,30–2,80)	0,0009
rs1333049	<i>CDKN2BAS</i>	C	0,438	1,42 (1,15–1,76)	0,0010
rs11619057	<i>COL4A2</i>	T	0,158	1,53 (1,15–2,02)	0,0032
rs1429141	<i>EDNRA</i>	T	0,810	1,45 (1,09–1,92)	0,0095
rs2070783	<i>PECAM1</i>	G	0,542	1,37 (1,10–1,68)	0,0051
rs10947789	<i>KCNK5</i>	T	0,719	1,36 (1,07–1,72)	0,0114
rs974819	<i>PDGFD</i>	T	0,214	1,37 (1,07–1,77)	0,0144
rs1247351	<i>PLG/MAP3K4</i>	C	0,273	1,32 (1,05–1,67)	0,0172
rs17062853	<i>BC041459</i>	T	0,772	0,75 (0,58–0,96)	0,0211
rs12801636	<i>PCNXL3</i>	G	0,813	1,37 (1,04–1,81)	0,0261
rs4149033	<i>SLCO1B1</i>	G	0,688	1,30 (1,03–1,64)	0,0272
rs9472428	<i>PHACTR1/RPEL</i>	A	0,422	1,27 (1,03–1,57)	0,0278
rs11206510	<i>PCSK9</i>	T	0,840	0,73 (0,55–0,97)	0,0279

В другом исследовании GWAS с использованием группы из 948 лиц с ишемической болезнью сердца, умерших от ВСС (Oregon-SUDS), и группы контроля из 3 050 лиц с ишемической болезнью сердца (Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC)) показана ассоциация аллеля G rs6730157 гена *RAB3GAP1* и аллеля C rs2077316 гена *ZNF365* с ВСС [23].

В ходе проведения российского полногеномного ассоциативного исследования получен список однонуклеотидных полиморфизмов, делеций, дупликаций генов, которые с высокой вероятностью могут быть молекулярно-генетическими маркерами ВСС. Полногеномный анализ был проведен по принципу «случай – контроль» на платформе Illumina Omni1S, имеющей 1,2 млн маркеров на планшете, в исследование была включена выборка мужчин, умерших от ВСС, в количестве 200 человек [31]. Выявленные таким способом однонуклеотидные полиморфизмы генов требуют обязательной проверки в исследовании дизайна «случай–контроль» с применением рутинных молекулярно-генетических методик для подтверждения их ассоциации с ВСС, поскольку существует вероятность выявления в ходе полногеномных ассоциативных исследований ложноположительных молекулярно-генетических маркеров. Таким образом, была проведена серия подтверждающих исследований «случай – контроль», в которых показано, что полиморфизмы rs12170546 гена *PARVB*, rs16994849 гена *PLCB1*, rs35089892 гена *SAMK2B*, выявленные в данном полногеномном ассоциативном проекте, ассоциированы с ВСС [32, 33].

### Исследования с помощью методов секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS)

Исследования с помощью методов секвенирования следующего поколения становятся все более популярными, в том числе появляется множество исследований ВСС методами NGS. Так, например, целью одного из недавних исследований было определить частоты встречаемости молекулярно-генетических маркеров ВСС в группе лиц, умерших внезапной смертью по неизвестной причине, и сравнить полученные частоты с частотой встречаемости этих маркеров в группе лиц с наследственными каналопатиями. В исследование было включено 15 случаев внезапной смерти по неизвестной причине. Было изучено 34 гена, наиболее вероятно ассоциированных с развитием ВСС, с использованием метода NGS на платформе Illumina. В результате в трех из 15 случаев внезапной смерти были обнаружены молекулярно-генетические маркеры ВСС (20%). У мужчины, умершего во сне, были выявлены полиморфизм 640A>G гена *RYR2*. В случае двух летальных исходов без свидетелей смерти выявлены полиморфизмы 770C>G гена *SNTA1* и 12430C>A гена *RYR2* [13]. Таким образом, в данном исследовании удалось выявить изменения в структуре ДНК, которые связаны с развитием наследственных каналопатий, и определить причину внезапной смерти.

В ходе исследования причины внезапной смерти на первом году жизни методом NGS, в которое было включено 104 гена, ассоциированных с развитием ВСС, выявлено семь молекулярно-

генетических маркеров, связанных с развитием нозологии. Шесть из семи полиморфизмов были описаны ранее и один выявлен вновь (р.S341R гена *EN1*). Два полиморфизма относятся к патогенным – с ранее описанной значимой ассоциацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями (р.R83H гена *KCNE3*, р.S140F гена *PKP2*), три – к условно патогенным (р.H636R гена *VCL*, р.S11996T гена *TTN*, р.T21743A гена *TTN*) и один – к нейтральным (р.I1643L гена *AKAP9*). Кроме того, было проведено и молекулярно-генетическое исследование для ближайших кровных родственников умерших детей, что позволило выявить тех из них, кто находится в группе риска по развитию сердечно-сосудистой патологии и ВСС [34].

Еще одна попытка выявить причинные мутации ВСС методом NGS была проведена в клинике Майо, США. В исследование было включено 14 случаев внезапной смерти по неизвестной причине и 117 генов, ассоциированных с ВСС. Для каждого случая было выявлено ( $12\ 758 \pm 2016$ ) несинонимичных замен. Восемь ультраредких вариантов (D4301N гена *TTN*, I22160T гена *TTN*, 9928\_9929insE гена *TTN*, T171M гена *CACNA1C*, A1744S гена *MYH7*, A189T гена *JPH2*, S434Y гена *VCL*, H4552R гена *RYR2*) отсутствуют в доступных экзомных базах данных. Две мутации выявлены как условно патогенные (T171M-*CACNA1C*, I22160T-*TTN*) [14].

С помощью технологий NGS на секвенаторе Ion Torrent Personal Genome Machine (Ion PGM) было исследовано 23 гена, связанных с наследственными каналопатиями, с целью определения возможной причины смерти в когорте лиц, умерших внезапно. В исследование были включены 16 человек в возрасте до 35 лет. Во всех случаях причина смерти не была определена после проведения адекватного судебно-медицинского исследования. После объединения молекулярно-генетических и клинических данных идентифицировано четыре вероятно патогенных варианта (включая два неописанных ранее) в трех случаях (18,75%) исследованной когорты в генах *KCNH2*, *ANK2*, *SCN5A* и *RYR2*. В одном случае, когда смерть произошла во время психиатрической госпитализации после введения препарата, удлиняющего интервал QT, выявлено два «вероятно патогенных» варианта в генах, связанных с синдромом удлиненного интервала QT (*ANK2* и *SCN5A*) [35].

При внезапной, неожиданной, нетравматической смерти у молодых структурные аномалии сердца часто выявляются при вскрытии.

Однако результаты могут быть неспецифичными, а причина смерти оставаться неясной. Значительная доля этих случаев, вероятно, вызвана наследственными сердечными заболеваниями. При скринировании по 100 генам, связанным с каналопатиями и кардиомиопатиями, 72 человек (в возрасте до 50 лет) с вероятным посмертным диагнозом ВСС, имеющих недифференцированные в определенную нозологию аномалии сердца, с использованием метода NGS (Illumina MiSeq) у 15 были выявлены вероятно патогенные молекулярно-генетические варианты. У 2 человек из них таких вариантов было больше, чем 1. Данное исследование еще раз показало важность проведения молекулярной аутопсии с целью верификации причины внезапной смерти, что особенно важно для медико-генетического консультирования родственников умершего [13].

Целью другого исследования стала оценка важности использования NGS в посмертной диагностике внезапной необъясненной смерти. В исследование было включено 25 случаев внезапной смерти, произошедшей по неизвестной причине (21 мужчина, 4 женщины, возраст 19–50 лет). Методом NGS было изучено 70 генов, в результате в 14 случаях было обнаружено 5 известных и 15 потенциально патогенных вариантов. В целом шесть вариантов, связанных с каналопатиями, идентифицировано в пяти случаях, в 11 случаях обнаружены варианты, ассоциированные с кардиомиопатиями или кардиальными транскрипционными факторами. Исследование показало, что комбинация генного анализа с использованием NGS и некоторых прогностических методов для выявления вариантов и тщательной патологической оценки может обеспечить надежную диагностику наследственной болезни сердца для потенциальных случаев ВСС [36].

Существуют исследования, проведенные методом NGS и посвященные поиску мутаций, вызвавших смертельный исход в отдельных семьях с анамнезом ВСС и ССЗ. Так, в случае внезапно умершего в своей кровати подростка методом полноэкзомного секвенирования была идентифицирована миссенс-мутация rs3218713 (R249Q) гена *MYH7*. По результатам проведенной аутопсии смерть была признана внезапной, произошедшей по неизвестной причине. При макроскопическом и гистологическом исследовании сердца было выявлено увеличение размеров сердца, но соотношение толщины межжелудочковой перегородки к толщине стенки левого желудочка находилось в пределах нормы. Гистологически были выявлены

гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз. Полученные данные не позволяли поставить диагноз гипертрофической кардиомиопатии или любого другого заболевания сердца. После выявления причинной мутации на молекулярно-генетическую диагностику были приглашены ближайшие родственники умершего, у некоторых из них также удалось выявить данную мутацию. Причина смерти подростка была изменена на R249Q-МУН7-ассоциированную кардиомиопатию [15].

В случае 48-летнего мужчины с синкопальными состояниями в покое и его родственников была выявлена мутация Y1495X в гене *SCN5A*, которая связана с синтезом укороченного белка *SCN5A*, что может привести к изменению тока натрия и развитию аритмий. Первое синкопальное состояние у пробанда было зафиксировано в возрасте 7 лет. Из анамнеза стало известно, что мать пробанда умерла во сне в возрасте 35 лет, дядя по материнской линии также умер во сне в возрасте 37 лет. Причин развития смертельного исхода выявить не удалось. Идентифицированная мутация Y1495X в гене *SCN5A* может быть возможной причиной синдрома, включающего в себя врожденные пороки сердца (у пробанда – тетрада Фалло), нарушения сердечной проводимости и внезапную сердечную смерть [37].

При проведении аутопсии в случае молодой 28-летней женщины, найденной мертвой в горячей ванне, не было найдено каких-либо экстракардиальных причин внезапного летального исхода, обнаружены только признаки утопления, отек легких. При исследовании сердца не обнаружено каких-либо очевидных патологических изменений. Токсикологическое исследование выявило незначительную концентрацию этанола в крови (1,1 мг/мл). По результатам NGS-исследования, в которое было включено 73 гена, связанных с каналопатиями и кардиомиопатиями, обнаружено три редких потенциально патогенных варианта (p.Gly289Ser гена *SCN5A*, p.Ser502Leu гена *CACNB2*, p.Lys1573Glu гена *MYH11*) [38].

В одной из семей Китая была обнаружена новая мутация гена *R189X* гена *GPDIL*. В исследование методом полноэкзомного секвенирования были включены 9 членов семьи с синкопе, желудочковой тахикардией и другими сердечно-сосудистыми фенотипами. Пробанд – 20-летний мужчина с желудочковой тахикардией, дилатационной кардиомиопатией и синкопе. Мать и дядя пробанда также страдали синкопе, мать и дед пробанда

умерли во сне по неизвестной причине. В ходе полноэкзомного секвенирования у пробанда было обнаружено 54 727 вариантов.

После проведения фильтрации было идентифицировано 10 вариантов в девяти генах. Для каждого варианта проверили значимость с использованием прогностических инструментов MutationTaster, PolyPhen-2 и SIFT. Затем методом секвенирования по Сенгеру все 10 вариантов были просканированы у членов семьи с сердечно-сосудистым фенотипом. И только мутация c.565C>T/p.Arg189\* гена *GPDIL* была обнаружена у родственников пробанда. Эта мутация также не найдена в группе контроля, базах данных dbSNP и Exome Variant Server. Затем была проведена функциональная оценка выявленной мутации: на культуре клеток с использованием плазмидного вектора мутантного и дикого типа по выявленной мутации методом Вестерн-блот оценена экспрессия гена. Мутация R189X гена *GPDIL* ассоциирована с прекращением экспрессии гена. Таким образом, пробанду и пораженным членам семьи может быть поставлен определенный диагноз синдрома Бругада (нарушение проводимости, синкопе, ВСС в возрасте до 5 лет) [39].

Таким образом, огромное количество полиморфизмов и мутаций генов найдены как имеющих отношения к ВСС. Однако независимый вклад отдельных молекулярно-генетических маркеров в феномен ВСС невелик. Существуют попытки оценить общий вклад нескольких полиморфизмов генов в развитие ВСС, однако пока больших успехов в этом направлении достичь не удалось. Для изучения общего эффекта генетических вариантов, выявленных ранее как ассоциированных с ВСС, 966 случаев ВСС из проекта Oregon-SUDS и 1 926 контрольных случаев с ИБС из WTCCC были включены в исследовательский проект. Была сгенерирована шкала генетического риска из ранее ассоциированных вариантов с ВСС или изменениями электрокардиограммы. В исследование было включено 55 молекулярно-генетических маркеров ВСС-связанных фенотипов, идентифицированных в GWAS, и 14 маркеров ВСС. По результатам исследования высокий общий риск ВСС был обнаружен для 14 однонуклеотидных полиморфизмов (табл. 2). Два из 14 полиморфизмов показали высокий индивидуальный риск ВСС (rs3010396 гена *CASQ2*, rs6730157 гена *RAB3*). После учета этих двух полиморфизмов повышенный кумулятивный риск всей шкалы потерял свою статистическую значимость [40].

Т а б л и ц а 2  
T a b l e 2

Однонуклеотидные полиморфизмы, показавшие повышенный кумулятивный риск ВСС Single nucleotide polymorphisms showing increased cumulative risk of SCD	
Однонуклеотидный полиморфизм Single nucleotide polymorphism	Ближайший ген The nearest gen
rs1042714	<i>ADRB2</i>
rs12567209	<i>NOS1AP</i>
rs16847548	<i>NOS1AP</i>
rs2283222	<i>KCNQ1</i>
rs11720524	<i>SCN5A</i>
rs3010396	<i>CASQ2</i>
rs9862154	<i>GPD1L</i>
rs10918859	<i>NOS1AP</i>
rs6730157	<i>RAB3GAP1</i>
rs10503929	<i>NRG1</i>
rs41312391	<i>SCN5A</i>
rs2200733	<i>PITX2</i>
rs4665058	<i>BAZ2B</i>
rs2824292	<i>CXADR</i>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВСС является актуальной и значимой проблемой современной медицины. В настоящее время ведется огромное количество исследований молекулярно-генетической основы данной нозологии. Остаются популярными исследования дизайна «случай – контроль». Список полиморфизмов, которые имеют отношение к развитию ВСС, достаточно велик и постоянно пополняется за счет вновь выявленных полиморфизмов в ходе крупных зарубежных и российских исследований. В зарубежных странах NGS-технологии обеспечивают беспрецедентную возможность для скрининга генетических вариантов генов за короткий промежуток времени с низкой стоимостью, предоставляя возможность найти причинную мутацию развития того или иного заболевания.

Множество исследований наглядно иллюстрируют, что NGS методы могут быть эффективным подходом, интегрированным в посмертное судебно-медицинское исследование. Учитывая огромное количество информации, генерируемой NGS, строгая стратегия фильтрации вариантов в сочетании с многодисциплинарным сотрудничеством имеет решающее значение для определения потенциальной патогенной роли идентифицированных вариантов в причине смерти [35, 41]. За рубежом полученные данные активно используются для медико-генетического консультирования, проведения профилакти-

ческих мероприятий еще до развития клинических симптомов заболевания, лечебных действий на ранних этапах течения болезни. Кроме того, нельзя не отметить и научную ценность данных, полученных в ходе исследований методами NGS. В результате проведения NGS исследований становится возможным выявление новых молекулярно-генетических маркеров того или иного заболевания, которые не были до этого известны или связь которых ранее с изучаемой нозологией даже не подозревалась.

Однако NGS – это не совершенный инструмент для молекулярно-генетического исследования, но развивающийся метод, позволяющий выявить новые мутации (полиморфизмы), которые могут иметь отношение к тому или иному заболеванию. Существующие трудности при проведении исследований методом NGS сопряжены с огромным числом редких вариантов с неизвестной клинической значимостью, связь которых с заболеванием требует последующей проверки в рутинной практике. И часто связь таких редких вариантов с исследуемой нозологией не находит подтверждения при проведении крупных исследований. В России же исследования методами NGS только набирают обороты.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-625.2018.4).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvel T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *G. Ital. Cardiol.* 2016; 17 (2): 108–70. DOI: 10.1714/2174.23496.
2. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J. Arrhythm.* 2016; 32 (5): 389–397.
3. Zhang S. Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives. *Europace.* 2015; 17 Suppl. 2: ii14–18. DOI: 10.1093/europace/euv143.

4. Buxton A.E., Waks J.W., Shen C., Chen P.S. Risk stratification for sudden cardiac death in North America – current perspectives. *J. Electrocardiol.* 2016; 49 (6): 817–823. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.018.
5. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архивъ внутренней медицины.* 2013; (4): 5–15. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15>. [Shljahto E.V., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Ardashev A.V. Recommendations for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. *Arhiv vnutrennej mediciny – Archive of internal medicine.* 2013; (4): 5–15 (in Russ.)].
6. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 12 (1): 45–50. [Linchak R.M., Nedbajkin A.M., Semencova E.V., Jusova I.A., Strukova V.V. Frequency and structure of sudden cardiac mortality of the working population of the Bryansk region. Data of the register GERMIN (register of sudden cardiac mortality of the working population of the Bryansk region). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii – Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12 (1): 45–50. (in Russ.)].
7. Garg A. Primary prevention of sudden cardiac death – Challenge the guidelines. *Indian Heart J.* 2015; 67 (3): 203–206. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.04.016.
8. Winkel B.G., Jabbari R., Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? *Int. J. Cardiol.* 2017; 237: 6–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.083.
9. Faragli A., Underwood K., Priori S.G., Mazzanti A. Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016; 27 (9): 1124–1132. DOI: 10.1111/jce.13028.
10. Priori S.G. Genetic testing to predict sudden cardiac death: current perspectives and future goals. *Indian Heart J.* 2014; 66 Suppl. 1: 58–60. DOI: 10.1016/j.ihj.2013.11.004.
11. Rueda M., Wagner J.L., Phillips T.C., Topol S.E., Muse E.D., Lucas J.R., Wagner G.N., Topol E.J., Torkamani A. Molecular Autopsy for Sudden Death in the Young: Is Data Aggregation the Key? *Front. Cardiovasc. Med.* 2017; 4: 72. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00072.
12. Kunutsor S.K., Kurl S., Zaccardi F., Laukkanen J.A. Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 245: 171–180. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.020.
13. Hertz C.L., Christiansen S.L., Ferrero-Miliani L., Dahl M., Weeke P.E., Ottesen G.L., Frank-Hansen R., Bundgaard H., Morling N. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *Int. J. Legal Med.* 2016; 130 (1): 91–102. DOI: 10.1007/s00414-015-1261-8.
14. Narula N., Tester D.J., Paulmichl A., Maleszewski J.J., Ackerman M.J. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: a case series. *Pediatr. Cardiol.* 2015; 36 (4): 768–778. DOI: 10.1007/s00246-014-1082-4.
15. Loporcaro C.G., Tester D.J., Maleszewski J.J., Kruiselsbrink T., Ackerman M.J. Confirmation of cause and manner of death via a comprehensive cardiac autopsy including whole exome next-generation sequencing. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (8): 1083–1089. DOI: 10.5858/arpa.2013-0479-SA.
16. Morini E., Sangiuolo F., Caporossi D., Novelli G., Amati F. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. *Front. Genet.* 2015; 6: 55. DOI: 10.3389/fgene.2015.00055.
17. Koene R.J., Norby F.L., Maheshwari A., Rooney M.R., Soliman E.Z., Alonso A., Chen L.Y. Predictors of sudden cardiac death in atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0187659. DOI: 10.1371/journal.pone.0187659.
18. Zhang Y., Guallar E., Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ilkhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur. Heart J.* 2017; 38 (46): 3443–3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354.
19. Earle N., Yeo Han D., Pilbrow A., Crawford J., Smith W., Shelling A.N., Cameron V., Love D.R., Skinner J.R. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (1): 76–82. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.005.
20. Huang J., Wang X., Hao B., Chen Y., Liu H., Quan L., Tang D., Sheng L., Li M., Huang E., Liu C., Luo B. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population. *J. Forensic. Sci.* 2015; 60 (2): 351–356. DOI: 10.1111/1556-4029.12687.
21. Huang J.L., Hao B., Wang X.G., Liu H., Li M., Quan L., Sheng L.H., Liu C., Luo B. Correlation of NOS1AP gene polymorphisms with sudden unexpected death in Chinese Han population. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2014; 30 (1): 27–30, 35.
22. Liu X., Pei J., Hou C., Liu N., Chu J., Pu J., Zhang S. A common NOS1AP genetic polymorphism, rs12567209 G>A, is associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure in the Chinese Han population. *J. Card. Fail.* 2014; 20 (4): 244–251. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.006.
23. Huertas-Vazquez A., Nelson C.P., Guo X., Reinier K., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Ayala J., Jerger K.,

- Chugh H., Braund P.S., Deloukas P., Hall A.S., Balmforth A.J., Jones M., Taylor K.D., Pulit S.L., Newton-Cheh C., Gunson K., Jui J., Rotter J.L., Albert C.M., Samani N.J., Chugh S.S. Novel loci associated with increased risk of sudden cardiac death in the context of coronary artery disease. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e59905. DOI: 10.1371/journal.pone.0059905.
24. Wieneke H., Svendsen J.H., Lande J., Spencker S., Martinez J.G., Strohmmer B., Toivonen L., Le Marec H., Garcia-Fernandez F.J., Corrado D., Huertas-Vazquez A., Uy-Evanado A., Rusinaru C., Reinier K., Foldesi C., Hulak W., Chugh S.S., Siffert W. Polymorphisms in the GNAS Gene as Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Cardiac Death: Results From the DISCOVERY Trial and Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (12). pii: e003905.
25. Yu C.C., Chia-Ti T., Chen P.L., Wu C.K., Chiu F.C., Chiang F.T., Chen P.S., Chen C.L., Lin L.Y., Juang J.M., Ho L.T., Lai L.P., Yang W.S., Lin J.L. KCNN2 polymorphisms and cardiac tachyarrhythmias. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (29): e4312. DOI: 10.1097/MD.00000000000004312.
26. Liu Z., Liu X., Yu H., Pei J., Zhang Y., Gong J., Pu J. Common Variants in TRDN and CALM1 Are Associated with Risk of Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients in Chinese Han Population. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0132459. DOI: 10.1371/journal.pone.0132459.
27. Wang S., Zhang Z., Yang Y., Wang C., Tao R., Hu S., Yin Z., Zhang Q., Li L., He Y., Zhu S., Li C., Zhang S., Zhang J., Sheng L., Wu F., Luo B., Gao Y. An insertion/deletion polymorphism within 3'UTR of RYR2 modulates sudden unexplained death risk in Chinese populations. *Forensic Sci. Int.* 2017; 270: 165–172. DOI: 10.1016/j.forsciint.2016.12.005.
28. Marcsa B., Dénes R., Vörös K., Rácz G., Sasvári-Székelely M., Rynai Z., Törö K., Keszler G. A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0132137. DOI: 10.1371/journal.pone.0132137.
29. Refaat M.M., Aouizerat B.E., Pullinger C.R., Malloy M., Kane J., Tseng Z.H. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (4): 646–652. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.015.
30. Hernessniemi J.A., Lyytikäinen L.P., Oksala N., Seppälä I., Kleber M.E., Mononen N., März W., Mikkelsen J., Pessi T., Louhelainen A.M., Martiskainen M., Nikus K., Klopp N., Waldenberger M., Illig T., Kähönen M., Laaksonen R., Karhunen P.J., Lehtimäki T. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (26): 1669–1675. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv106.
31. Бабенко В.Н., Максимов В.Н., Кулакова Е.В., Сафронова Н.С., Воевода М.И., Рогов Е.И. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорты человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014; 18 (4–2): 847–855. [Babenko V.N., Maksimov V.N., Kulakova E.V., Safronova N.S., Voevoda M.I., Rogav E.I. Full-genomic analysis of the pooled samples of human cohort DNA. *Vavilovskij zbornal genetiki i selekcii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2014; 18 (4–2): 847–855. (in Russ.)].
32. Иванова А.А., Максимов В.Н., Малютина С.К., Новоселов В.П., Савченко С.В., Воевода М.И. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs62116755 гена *GACAT3*, rs12170546 гена *PARVB*, rs16994849 гена *PLCB1*, rs78143315 гена *PDCD6IP* с внезапной сердечной смертью. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 22 (10): 23–28. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-23-28. [Ivanova A.A., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association of the mononucleotide polymorphisms rs62116755 of gene *GACAT3*, rs12170546 of gene *PARVB*, rs16994849 of gene *PLCB1*, rs78143315 of gene *PDCD6IP* with sudden cardiac death. *Rossiiskij kardiologicheskij zbornal – Russian Cardiology Journal*. 2017; 22 (10): 23–28. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-23-28. (in Russ.)].
33. Иванова А.А., Максимов В.Н., Малютина С.К., Новоселов В.П., Савченко С.В., Воевода М.И. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью новых молекулярно-генетических маркеров, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 2: 29–35. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34. [Ivanova A.A., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Savchenko S.V., Voevoda M.I. The study of association with sudden cardiac death of new molecular genetic markers detected in own full genome associative research. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*. 2017; 2: 29–35. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34. (in Russ.)].
34. Campuzano O., Sanchez-Molero O., Allegue C., Coll M., Mademont-Soler I., Selga E., Ferrer-Costa C., Mates J., Iglesias A., Sarquella-Brugada G., Cesar S., Brugada J., Castella J., Medallo J., Brugada R. Post-mortem genetic analysis in juvenile cases of sudden cardiac death. *Forensic Sci. Int.* 2014; 245: 30–37. DOI: 10.1016/j.forsciint.2014.10.004.
35. Farrugia A., Keyser C., Hollard C., Raul J.S., Muller J., Ludes B. Targeted next generation sequencing application in cardiac channelopathies: Analysis of a cohort of autopsy-negative sudden unexplained deaths. *Forensic Sci. Int.* 2015; 254: 5–11. DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.06.023.
36. Hata Y., Kinoshita K., Mizumaki K., Yamaguchi Y., Hirono K., Ichida F., Takasaki A., Mori H., Nishida N. Postmortem genetic analysis of sudden unexplained death syndrome under 50 years of age: A next-generation sequencing study. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (7): 1544–1551. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.038.

37. Tan Z.P., Xie L., Deng Y., Chen J.L., Zhang W.Z., Wang J., Yang J.F., Yang Y.F. Whole-exome sequencing identifies Y1495X of SCN5A to be associated with familial conduction disease and sudden death. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5616. DOI: 10.1038/srep05616.
38. Hata Y., Kinoshita K., Nishida N. An Autopsy Case of Sudden Unexpected Death of a Young Adult in a Hot Bath: Molecular Analysis Using Next-Generation DNA Sequencing. *Clin. Med. Insights Case Rep.* 2017; 10: 1179547617702884. DOI: 10.1177/1179547617702884.
39. Huang H., Chen Y.Q., Fan L.L., Guo S., Li J.J., Jin J.Y., Xiang R. Whole-exome sequencing identifies a novel mutation of GPD1L (R189X) associated with familial conduction disease and sudden death. *J. Cell Mol. Med.* 2018; 22 (2): 1350–1354. DOI: 10.1111/jcmm.13409.
40. Huertas-Vazquez A., Nelson C.P., Sinsheimer J.S., Reiner K., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Ayala J., Hall A.S., Gunson K., Jui J., Samani N.J., Chugh S.S. Cumulative effects of common genetic variants on risk of sudden cardiac death. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2015; 7: 88–91.
41. Jiménez-Jáimez J., Alcalde Martínez V., Jiménez Fernández M., Bermúdez Jiménez F., Rodríguez Vázquez Del Rey M.D.M., Perin F., Oyonarte Ramírez J.M., Lypez Fernández S., de la Torre I., García Orta R., González Molina M., Cabrerizo E.M., Blvarez Abril B., Blvarez M., Macnas Ruiz R., Correa C., Tercedor L. Clinical and Genetic Diagnosis of Nonischemic Sudden Cardiac Death. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2017; 70 (10): 808–816. DOI: 10.1016/j.rec.2017.04.024.

Поступила в редакцию 02.03.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Иванова Анастасия Андреевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ, филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Максимов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ, филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, НГМУ, г. Новосибирск.

✉ Иванова Анастасия Андреевна, e-mail: ivanova\_a\_a@mail.ru.

УДК 616.12-036.886:577.2

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-209-220>

For citation: Ivanova A.A., Maksimov V.N. Molecular genetic aspects of sudden cardiac death: a literature review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 209–220.

## Molecular genetic aspects of sudden cardiac death: a literature review

Ivanova A.A.<sup>1</sup>, Maksimov V.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (FRC ICG SB RAS) 175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

### ABSTRACT

Sudden cardiac death (SCD) continues to be a relevant and significant problem in modern medicine. Modern trends in medicine are associated with the widespread introduction of personalized, preventive strategies aimed at correcting risk factors for pathology, identifying predispositions to it and conducting prevention before the development of clinical symptoms. Nowadays, a huge number of studies of the molecular genetic basis of SCD are conducted. Studies of case-control design using routine methods of molecular genetic research continue to be popular. Research using modern, highly effective methods (sequencing of the next generation (NGS), full-genome associative studies (GWAS)) have become more frequent. The molecular genetic markers of SCD found in such studies can be used effectively to diagnose a predisposition to SCD and prevent its development in persons with known and unknown cardiac pathology.

**Key words:** sudden cardiac death, GWAS, NGS, single nucleotide polymorphism.

#### 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 research was supported by a scholarship of the President of the Russian Federation for young scientists and graduate students engaged in advanced research and development in priority areas of the modernization of the Russian economy (SP-625.2018.4).

Received 02.03.2018

Accepted 09.11.2018

**Ivanova Anastasiya A.**, PhD, Junior Researcher, Laboratory Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the FRC ICG SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation.

**Maksimov Vladimir N.**, DM, Head of the Laboratory Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the FRC ICG SB RAS; Professor, Department of Medical Genetics and Biology, Faculty of Medicine and Prevention, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Ivanova Anastasiya A.**, e-mail: ivanova\_a\_a@mail.ru.

УДК 616.132.2-089:612.176]-036.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-221-228>

Для цитирования: Иноземцева А.А. Применение нагрузочного тестирования у пациентов после коронарного шунтирования для оценки эффективности операции, определения реабилитационных возможностей и прогноза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 221–228.

## Применение нагрузочного тестирования у пациентов после коронарного шунтирования для оценки эффективности операции, определения реабилитационных возможностей и прогноза

Иноземцева А.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

### РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся сведения о современных взглядах на использование нагрузочного тестирования с целью определения программ, сроков реабилитации, оценки прогноза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ). Опыт зарубежных и российских клиник демонстрирует необходимость и востребованность нагрузочного тестирования у данной категории пациентов. Однако на сегодняшний день не существует четких рекомендаций относительно сроков и методов нагрузочного тестирования у пациентов, перенесших КШ. Широкое внедрение нагрузочного тестирования в целом и спировелоэргометрии в частности в практическую медицину позволит составлять персонализированные программы тренировок, оценивать у пациента прогноз, реабилитационный и трудовой потенциал.

**Ключевые слова:** нагрузочные тесты, кардиореабилитация, коронарное шунтирование, физические тренировки, спировелоэргометрия.

### ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 10 лет распространенность болезней системы кровообращения увеличилась среди взрослого населения страны на 54,2% [1]. Для лечения тяжелой, быстро прогрессирующей и резистентной к медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (ИБС), вносящей максимальный вклад в инвалидизацию и смертность, наиболее перспективным признано сочетание оптимальной медикаментозной терапии с реваскуляризацией миокарда, в частности операцией коронарного шунтирования (КШ) [2]. Восстановление адекватного коронарного кро-

вотока путем выполнения КШ позволяет улучшить выживаемость у определенной категории пациентов, предотвратить развитие первичных и повторных инфарктов миокарда, улучшить функцию левого желудочка, ликвидировать клинику стенокардии, что способствует повышению физической активности пациента, улучшению психоэмоционального статуса и качества жизни [3].

За счет усовершенствования технологий КШ последнее время существенно изменился профиль больных, направляемых на оперативное лечение. На сегодняшний день он представлен преимущественно пациентами с распространенным окклюзирующим атеросклерозом коронарных артерий. Увеличилось количество оперируемых

✉ Иноземцева Анастасия Анатольевна, e-mail: nastya060988@yandex.ru.

пожилых больных с обширным постинфарктным кардиосклерозом, сердечной, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, сочетанными поражениями клапанов сердца и магистральных артерий [4–6].

Несмотря на высокую эффективность современных методов реваскуляризации коронарных артерий, со временем атеросклероз коронарных артерий и их трансплантатов прогрессирует, что проявляется повторными инфарктами миокарда, нередко приводящими к летальному исходу [7]. Поэтому дальнейшее наблюдение за пациентами после КШ должно быть сосредоточено на вторичной профилактике.

Проблема полного восстановления после КШ имеет и социальную окраску. В связи с быстрым развитием реконструктивной коронарной хирургии и высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью лиц более молодой категории в настоящее время увеличилось число больных трудоспособного возраста, перенесших КШ, которым необходима подготовка к активной трудовой и социальной жизни. Большие финансовые вложения в развитие хирургических методов лечения пациентов с ИБС должны отразиться возвращением в общество способных к труду и активной социальной жизни пациентов. Однако в реальную клиническую практику эти принципы не внедрены, что связывают с неадекватностью реабилитационных программ [8].

## НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ

Большую помощь в решении представленных задач имеет выполнение нагрузочных тестов в послеоперационном периоде КШ. Они позволяют оценить результаты реваскуляризации миокарда, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), прогноз и, соответственно, реабилитационный и трудовой потенциал. Кроме того, нагрузочные тесты необходимы для составления персонализированных программ физических тренировок. Однако необходимость раннего проведения нагрузочного теста для расчета интенсивности физической нагрузки (ФН) является серьезным лимитирующим фактором для составления таких программ, а эмпирический подбор мощности ФН не всегда обеспечивает достаточную интенсивность и при этом безопасность тренировок для каждого конкретного пациента. При этом в многочисленных исследованиях найдено, что именно интенсивность тренировки определяет протективный эффект ФН как в отношении развития послеоперационных осложнений [9, 10], так и на

биохимическом уровне, уменьшая воспаление и гиперагрегацию [11].

Однако в настоящее время ни в одной стране мира не существует общепринятых рекомендаций относительно длительности, интенсивности, кратности и сроков начала физических тренировок, а также относительно самого состава этих тренировок [12]. Так, согласно Национальным рекомендациям Республики Беларусь (2010), безопасным сроком проведения нагрузочного теста являются 2 нед после КШ, более раннее назначение нагрузочных тестов считается нецелесообразным из-за наличия послеоперационных швов в местах забора шунтов [13]. В рекомендациях ACCF/АНА по реваскуляризации миокарда (2011) аспект нагрузочного тестирования после КШ не освещен, тогда как сроки начала физических тренировок определены как 4–8 нед после операции [14].

В Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2014) о нагрузочном тестировании после КШ речи и вовсе не идет, а о сроках начала физических тренировок звучит неопределенная рекомендация – «как можно раньше» [15].

В Российских рекомендациях по реабилитации и вторичной профилактике у пациентов после КШ (2016), выход которых был долгожданным событием в кардиореабилитации, время проведения нагрузочного теста с учетом отсутствия противопоказаний у больного – не ранее 10-х сут после операции [16].

Сроки проведения тестов во многом зависят от того, с какой целью назначается нагрузочный тест. Ранние нагрузочные тесты (до месяца) в основном используются в реабилитационной практике. Для оценки результатов реваскуляризации миокарда с оценкой отдаленного прогноза нагрузочные тесты проводятся в более поздние сроки. К сожалению, несмотря на высокую популярность нагрузочных тестирований в литературе, в практической кардиологии довольно редко используют результаты этих исследований. Так, в проведенном исследовании в 2013 г. на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний найдено, что оценка ТФН после выполненного КШ, являющаяся необходимым условием определения сердечно-сосудистого риска и прогноза пациента, проведена только у 30% пациентов [17]. Результатом этого является неправильная оценка результатов операции, в частности определение у пациента признаков стойкой утраты трудоспособности [17].

Соответственно, понимание необходимости проведения и цели нагрузочного теста позволит

врачу определить соответствующую методологию его проведения и выбрать конечные точки тестирования, которые обеспечат безопасность теста и позволят получить необходимую диагностическую и прогностическую информацию.

Согласно Российским рекомендациям по реабилитации пациентов после КШ (2016), среди нагрузочных тестов, рекомендованных пациентам после оперативного вмешательства, выделяют велоэргометрию (ВЭМ), тредмил-тест и тест шестиминутной ходьбы [16]. У каждого из них есть свои преимущества и недостатки.

## ТЕСТ ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБЫ

Наиболее популярным нагрузочным тестом является тест шестиминутной ходьбы. Простота методики, отсутствие потребности в специальном оборудовании и высококвалифицированных кадрах для выполнения теста являются большими преимуществами, позволяющими его использовать повсеместно. Данный тест применяется в реабилитации пациентов и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и с легочной гипертензией, и, безусловно, у пациентов после операций на сердце, в том числе после КШ. Однако прогностическая способность теста шестиминутной ходьбы спорна. Так, в мета-анализе 53 исследований, проведенном D. Zielinska и соавт. [18], найдено, что нет никакой связи между дистанцией шестиминутной ходьбы и развитием осложнений у пациентов после КШ, также не обнаружено предикативной способности между дистанцией шестиминутной ходьбы и риском развития летального исхода у пациентов с ХСН, подвергшихся оперативному лечению. Таким образом, тест шестиминутной ходьбы оптимален в раннем послеоперационном периоде КШ, когда больше требуется не оценка прогноза, а подбор оптимальной физической нагрузки.

Тем не менее, различные модификации теста шестиминутной ходьбы могут усилить его прогностическую способность. Так, в исследовании I.S. Росо и соавт. [19] на 52 пациентах показано, что оценка потребления кислорода во время теста шестиминутной ходьбы обладает предикативной способностью в отношении риска развития ранних послеоперационных осложнений у пациентов после КШ.

## ТРЕДМИЛ-ТЕСТ

Если говорить о преимуществах тредмил-теста, то следует отметить, что нагрузка на беговой дорожке является более физиологичной, во время

такой ФН задействовано большее количество различных мышечных групп, вследствие чего максимальное потребление кислорода на беговой дорожке всегда на 5–10% выше, чем на велоэргометре [20]. Также тредмил предпочтителен у лиц с ортопедическими ограничениями [21]. При этом велоэргометр компактнее, специальная система тормозов позволяет обеспечить равномерную мощность при различной скорости педалирования, что позволяет легко подсчитать внешнюю нагрузку человека во время выполнения упражнения. Кроме того, при использовании велоэргометра на электрокардиограмме возникает меньше артефактов [22].

Однако категория пациентов после КШ особая: это пациенты и кардиологические, и хирургические одновременно. Раннее проведение нагрузочных тестов, таких как тредмил или велоэргометрия, может быть нецелесообразным ввиду низкой информативности. Ведь основным критерием данного теста является достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений, а наличие послеоперационных швов на нижних конечностях в местах забора шунтов в данной ситуации – серьезное сдерживающее обстоятельство, поскольку проба может остаться незавершенной.

Таким образом, идеальным нагрузочным тестом для пациента после КШ являлся бы такой, который соединил в себе и возможность расчета интенсивности физических тренировок, и возможность оценки ТФН, при этом имел высокую предикативную способность и минимальное количество ограничивающих факторов, в том числе относительно сроков его проведения.

## КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ ТЕСТ

Кардиопульмональный тест стал важным клиническим инструментом для оценки работоспособности и кардиоваскулярного прогноза пациентов с сердечными заболеваниями. Он позволяет сделать вывод о функциональных возможностях и степени нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, объективизировать оценку эффективности терапевтического воздействия и осуществлять контроль над прогрессированием заболевания, обуславливающего снижение ТФН.

Долгое время данная методика в кардиореабилитации использовалась только у пациентов с ХСН для определения ТФН. Теперь кардиопульмональный тест является индикатором не только ТФН, но и доказал предикативную способность. Так, у пациентов с пиковым потреблением кислорода ( $VO_{2peak}$ ) < 12 мл/кг/мин – прогноз

неблагоприятный, а  $VO_2\text{peak} > 18$  мл/кг/мин – ассоциирован с благоприятным прогнозом. Согласно американским рекомендациям, кардиопульмональный тест должен проводиться пациентам с ХСН для определения показаний к трансплантации сердца (класс доказательности I).

## СПИРОВЕЛОЭРГОМЕТРИЯ

Рядом исследователей найдено, что нагрузочные тесты с дополнительным измерением параметров газообмена, к которым относится спировелоэргометрия, являются надежным диагностическим инструментом, представляющим значимую прогностическую информацию [23–27]. В исследовании А. Salzwedel и соавт. [28] найдено, что параметры кардиопульмонального теста обладают предикативной способностью в отношении восстановления и возвращения на работу пациентов после КШ. Так, более острый угол наклона кривой  $VE/VCO_2\text{slope}$  был связан с уменьшением количества лиц, вернувшихся на работу. Вероятность выхода на пенсию уменьшалась с увеличением физической активности (HR 0,50; 95% CI 0,30–0,82;  $p = 0,006$ ).

В исследование, проведенное И.Н. Таран и соавт. [29], были включены 74 пациента с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Для стратификации риска летального исхода в течение 1 года помимо стандартных клинико-биохимических показателей проводилась спировелоэргометрия. Найдено, что дополнение спировелоэргометрией клинико-гемодинамических шкал повышает качество оценки прогноза. Так, 16% пациентов с легочной артериальной гипертензией и 30% пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при добавлении спировелоэргометрических показателей переместились из «серой» зоны промежуточного риска в группу высокого риска.

Наличие предикативной способности сочетается с безопасностью данного теста. Так, в широкомасштабном исследовании безопасности спировелоэргометрии у 4 250 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с гипертрофической кардиомиопатией, легочной гипертензией, выраженной ХСН и аортальным стенозом, проведенном J. Skalski и соавт. [30], летальных случаев не зарегистрировано, а нежелательные явления возникли только у 0,16% пациентов.

Расчет интенсивности ФН после операций на сердце является дополнительным показанием к

спировелоэргометрии. Однако еще в 2005 г. в исследовании S.W. Tsai и соавт. [31] показано, что для индивидуального расчета интенсивности физических тренировок оптимально использовать именно спировелоэргометрию.

В исследовании Y. Tsuboi и соавт. [32] было найдено, что расчет интенсивности ФН с помощью спировелоэргометрии у пациентов с легочной гипертензией эффективнее, чем с помощью теста шестиминутной ходьбы. При этом в Европейских рекомендациях (2015) по легочной гипертензии впервые упоминается кардиопульмональный тест как возможный метод определения физической работоспособности [33].

В пилотном исследовании, проведенном S.J.J. Tan [34] и соавт., у 19 пациентов найдено, что частота сердечных сокращений при достижении анаэробного порога является наиболее точным показателем, и именно на нее нужно опираться при расчете интенсивности тренировок. В исследовании С.Н. Корецкого с соавт. [35], проведенном у 77 пациентов, перенесших КШ, отмечено, что использование спировелоэргометрии целесообразно для оценки состояния пациентов группы среднего и высокого риска после КШ, а также для контроля эффективности программ физической реабилитации.

В ходе спировелоэргометрии регистрируются основные показатели легочного газообмена: потребление кислорода, продукция углекислого газа, минутная легочная вентиляция и ее составляющие. Одновременно с измерением легочного газообмена может осуществляться пульсоксиметрия. Наиболее надежным, воспроизводимым и объективным показателем является максимальное потребление кислорода ( $VO_2\text{max}$ ), однако его не всегда удается достичь. В связи с этим обычно оценивается пиковое потребление кислорода ( $VO_2\text{peak}$ ) как максимальный уровень потребления кислорода, достигнутый при пробе с нагрузкой. Для практических целей  $VO_2\text{max}$  и  $VO_2\text{peak}$  взаимозаменяемы и являются «золотым стандартом» измерения работоспособности.

Кроме того, особенностью спировелоэргометрии является то, что основной критерий пробы – это не достижение целевой частоты сердечных сокращений, что характерно для привычных стресс-тестов, а достижение анаэробного порога – уровня нагрузки, при котором начинается переход от аэробного механизма энергообеспечения мышц к анаэробному [36]. Гипотеза определения анаэробного порога заключается в том, что на высоте ФН возникает несоответствие между потребностями тканей в кислороде и его поступле-

нием, вследствие чего возрастает доля анаэробного гликолиза для обеспечения потребностей организма в энергии и крови. Соответственно, возрастает концентрация лактата, увеличивается минутная вентиляция легких (VE) для удаления избытка углекислого газа, образующегося при превращении молочной кислоты в лактат.

Наиболее распространены три метода определения анаэробного порога: изменение угла наклона кривой на графике  $VCO_2/VO_2$ ; определение точки пересечения кривых вентиляционных эквивалентов по кислороду и углекислому газу ( $VE/VO_2$  и  $VE/VCO_2$ ); определение точки, в которой систематическое увеличение кислорода на вдохе происходит без снижения давления углекислого газа.

Дополнительным преимуществом данной методики перед обычной ВЭМ является возможность проведения теста у пациентов с измененной электрокардиограммой (ЭКГ), когда из-за изменений желудочкового комплекса невозможно оценить состояние миокарда (блокада левой ножки пучка Гиса, работа электрокардиостимулятора, систолическая перегрузка левого желудочка и т.д.), так как в данном случае контроль безопасности происходит не только за счет ЭКГ-картины, как при обычной велоэргометрии, но и за счет спирометрических показателей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, ТФН, стратификации сердечно-сосудистых рисков, трудового прогноза с целью персонификации лечебных и реабилитационных мероприятий, а также для экспертизы стойкой утраты трудоспособности пациентов после КШ необходимо использовать нагрузочные тесты.

Для решения поставленных задач наиболее значимым, перспективным и безопасным нагрузочным тестом является спировелоэргометрия, которая обладает высокой прогностической способностью и позволяет наиболее точно и информативно оценить физическую работоспособность пациента на разных этапах послеоперационного периода КШ.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии источника финансирования.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность д-ру мед. наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, директору НИИ КПССЗ О.А. Барбараш; д-у мед. наук, зав. лабораторией реабилитации отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ С.А. Помешкиной.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Особенности статистики службы сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии в РФ. *Здравоохранение*. 2013; 5: 22–32. [Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Gudkova R.G. Features of statistics of the service of cardiovascular and endovascular surgery in the Russian Federation. *Zdravoohranenie*. 2013; 5: 22–32 (in Russ.)].
2. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галаяудинов Д.М., Власова Э.Е. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21 (3S): 34–44. [Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Vlasova E.E. Modern trends in coronary surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (3S): 34–44. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44 (in Russ.)].
3. Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С., Алшибая М.Д. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2006: 176. [Bokeriya L.A., Bukharin V.A., Rabotnikov V.S., Alshibaya M.D. Surgical treatment of patients with ischemic heart disease with brachiocephalic arteries. Moscow: NTSSKhim. A.N. Bakuleva RAMN Publ., 2006: 176 (in Russ.)].
4. Osnabrugge R.L., Kappetein A.P., Head S.J., Kolh P. Doing better in more complex patients: leading the way for QUIP. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49 (2): 397–398. DOI: 10.1093/ejcts/ezv262.
5. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галаяудинов Д.М., Саличкин Д.В. Коронарное шунтирование с применением операционного микроскопа при диффузном поражении коронарных артерий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017; 3: 18–19. [Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Salichkin D.V. Coronary shunting with the use of an operating microscope for diffuse lesions of the coronary arteries. *Eurasian Heart Journal*. 2017; 3: 18–19 (in Russ.)].
6. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 2: 6–18. [Gajfulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 2: 6–18 (in Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-6-18. URL: [elibrary.ru/download/elibrary\\_29422229\\_92494637.pdf](http://elibrary.ru/download/elibrary_29422229_92494637.pdf)

7. Бойцов С.А., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах Российской Федерации в 2006 и 2015 гг. *Профилактическая медицина*. 2017; 20 (3): 11–16. [Boitsov S.A., Samorodskaya I.V. Comparison of mortality rate from myocardial infarction in the regions of the Russian Federation in 2006 and 2015. *Profilakticheskaya meditsina*. 2017; 20 (3): 11–16. DOI: 10.17116/profmed201720311-16 (in Russ.)].
8. Montalescot G., Andersen H.R., Antoniucci D., Betriu A., de Boer M.J., Grip L. et al. Recommendations on percutaneous coronary intervention for the reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2004; 90: 18–27. DOI: 10.1136/hrt.2003.016014. URL: p.360pubmed.com/pmc/articles/PMC1768296/
9. Yates B.C., Pozehl B., Kupzyk K., Epstein C.M., Deka P. Are heart failure and coronary artery bypass surgery patients meeting physical activity guidelines? *Rehabil. Nurs*. 2017; 42 (3): 119–124. DOI: 10.1002/rnj.257.
10. McGregor G., Nichols S., Hamborg T., Bryning L., Tudor-Edwards R., Markland D. et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity steady-state training in UK cardiac rehabilitation programmes (HIIT or MISS UK): study protocol for a multicenter randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ Open*. 2016; 6 (11): 128–143. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012843. URL: p.360pubmed.com/pmc/articles/PMC5129054.
11. Huang S.C., Wong M.K., Lin P.J., Tsai F.C., Chu J.J., Wu M.Y. et al. Short-term intensive training attenuates the exercise-induced interaction of mono-1/2 cells and platelets after coronary bypass in cardiac patients. *Thromb. Haemost.* 2017; 117 (9): 1761–1771. DOI: 10.1160/th17-03-0184.
12. Bjarnason-Wehrens B., Mc Ge E.H., Zwisler A.D., Piepoli M.F., Benzer W., Schmid J.P. et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010; 17 (4): 410–418. DOI: 10.1097/hjr.0b013e328334f42d.
13. Суджаева С.Г., Суджаева О.А., Губич Т.С., Казаева Н.А., Ганич М.А. Национальные рекомендации. Реабилитация больных кардиологического и кардиохирургического профиля (кардиологическая реабилитация). Минск, 2010: 236. [Sudzhaeva S.G., Sudzhaeva O.A., Gubich T.S., Kazaeva N.A., Ganich M.A. National recommendations. Rehabilitation of cardiological and cardiac surgical patients (cardiac rehabilitation). Minsk, 2010: 236 (in Russ.)].
14. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary. *Circulation*. 2011; 6: 654–735. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.008. URL: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711029482?via%3Dihub.
15. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.-P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2014; 35: 2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278. URL: academ-ic.oup.com/eurheartj/article/35/37/2541/581070.
16. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. М., 2016: 67. [Bokeriya L.A., Aronov D.M. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Moscow, 2016: 67 (in Russ.)].
17. Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Крупянко Е.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Анализ подходов к оценке стойкой утраты трудоспособности у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология*. 2013; 53 (7): 62–66. [Pomeshkina S.A., Kondrikova N.V., Krupyanko E.V., Kagan E.S., Barbarash O.L. Analysis of approaches to assessment of persistent loss of capacity to work in patients who had undergone coronary bypass surgery. *Cardiology*. 2013; 7: 62–66 (in Russ.)]. URL: elibrary.ru/download/elibrary\_20503334\_76137368.pdf.
18. Zielinska D., Bellwon J., Rynkiewicz A., Elkady M.A. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure patients undergoing cardiac surgery: a literature review. *Rehabil. Res. Pract.* 2013; 2013: 965–969. DOI: 10.1155/2013/965494. URL: www.hindawi.com/journals/rerp/2013/965494/
19. Rocco I.S., Viceconte M., Pauletti H.O., Matos-Garcia B.C., Marcondi N.O., Bublitz C. et al. Oxygen uptake on-kinetics during six-minute walk test predicts short-term outcomes after off-pump coronary artery bypass surgery. *Disabil Rehabil.* 2017; 26: 1–7. DOI: https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1401673. URL: www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2017.1401673.
20. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2003: 296. [Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2003: 296 (in Russ.)].
21. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., Arena R., Balady G.J., Bittner V.A. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128 (8): 873–934. doi.org/10.1161/hc3901.095960. URL: circ.ahajournals.org/content/104/14/1694.
22. Нечаева Г.И., Фисун Н.И., Друк И.В., Янковский Е.Б., Морозов С.Л. Сравнительная оценка функциональных нагрузочных проб в диагностике стенокардии: обзор. *Сердце*. 2008; 7 (2): 91–97. [Nechaeva G.I., Fisun N.I., Druk I.V., Yankovskiy E.B., Morozov S.L. Comparative evaluation of functional stress tests in the diagnosis of angina: an overview. *Heart*. 2008; 7 (2): 91–97 (in Russ.)]. URL: elibrary.ru/download/elibrary\_10441649\_77631509.pdf
23. Data D., Normandin E., Zu Wallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (2): 77–86. doi.org/10.4103/1817-1737.151438. URL: www.thoracic-medicine.org/article.asp?issn=1817737;year=2015;volume=10;issue=2;spage=77;epage=86;aulast=Datta

24. Myers J., Arena R., Cahalin L.P. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Curr. Probl. Cardiol.* 2015; 40 (8): 322–372. doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2015.01.009. URL: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280615000109?via%3Dihub
25. Мухарлямов Ф.Ю., Сычёва М.Г., Рассулова М.А. Программы медицинской реабилитации больных после аортокоронарного шунтирования. *Доктор.ру.* 2016; 12 (129): 7–10. [Mukharlyamov Yu., Sychyova M. G., Rassulova M.A. Programs of medical rehabilitation after coronary artery bypass grafting. *Doctor.ru.* 2016; 12 (129): 7–10 (in Russ.)].
26. Tomazini Nesello P.F., Tairova O., Tairova M., Gracioli L., Baroni A., Comparsi E. et al. Treatment of the Aged Patients at a Large Cardiac Rehabilitation Center in the Southern Brazil and Some Aspects of Their Drop-out from the Therapeutic Programs. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2016; 4 (4): 654–660. doi.org/10.3889/oamjms.2016.125. URL: www.id-press.eu/mjms/article/view/oamjms.2016.125
27. Ansari B., Qureshi M.A., Zohra R.R. Effect of exercise training program in post-CRET post-CABG patients with normal and subnormal ejection fraction (EF > 50% or < 50%) after coronary artery bypass grafting surgery. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2014; 27 (6): 2157–2163.
28. Salzwedel A., Reibis R., Wegscheider K., Eichler S., Buhler H., Kaminski S. et al. Cardiopulmonary exercise testing is predictive of return to work in cardiac patients after multicomponent rehabilitation. *Clin. Res. Cardiol.* 2016; 105 (3): 257–267. doi.org/10.1007/s00392-015-0917-1. URL: link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-015-0917-1
29. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Спировелоэргометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал.* 2017; 4: 86–99. [Taran I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye. Cardiopulmonary exercise testing in risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2017; 4: 86–99 (in Russ.)]. URL: elibrary.ru/download/elibrary\_30579592\_70575539.pdf
30. Skalski J., Allison T.G., Miller T.D. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation.* 2012; 126(21): 2465–2472. doi.org/10.1161/circulationaha.112.110460. URL: circ.ahajournals.org/content/126/21/2465.
31. Tsai S.W., Lin Y.W., Wu S.K. The effect of cardiac rehabilitation on recovery of heart rate over one minute after exercise in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Clin. Rehabil.* 2005; 19 (8): 843–849. doi.org/10.1191/0269215505cr915oa. URL: journals.sagepub.com/doi/10.1191/0269215505cr915oa.
32. Tsuboi Y., Tanaka H., Nishio R., Sawa T., Terashita D., Nakayama K. et al. Associations of exercise tolerance with hemodynamic parameters for pulmonary arterial hypertension and for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2017; 37 (5): 341–346. doi.org/10.1097/hcr.000000000000257. URL: insights.ovid.com/crossref?an=01273116-201709000-00008
33. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal.* 2016; 37 (1): 67–119. doi.org/10.1183/13993003.51032-2015. URL: erj.ersjournals.com/content/46/6/1855
34. Tan S.J., Allen J.C., Tan S.Y. Determination of ideal target exercise heart rate for cardiac patients suitable for rehabilitation. *Clin. Cardiol.* 2017; 40 (11): 1008–1012. doi.org/10.1002/clc.22758. URL: onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/clc.22758
35. Корецкий С.Н., Шабалкин Б.В., Жбанов И.В., Стоногин А.В., Овчинников Р.С., Свет А.В. и др. Оценка эффективности физических тренировок у пациентов группы среднего и высокого риска после аортокоронарного шунтирования с помощью эргоспирометрии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 6 (2): 12–15. [Koretskiy S.N., Shabalkin B.V., Zhanov I.V., Stonogin A.V., Ovchinnikov R.S., Svet A.V. et al. Evaluation of physical training efficiency using ergospirometry in patients with moderate or high risk after coronary bypass grafting. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2009; 6 (2): 12–15 (in Russ.)].
36. Кербиков О.Б., Аверьянов А.В., Борская Е.Н., Крутова Т.В. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике. *Клиническая практика.* 2012; 2 (10): 58–70. [Kerbikov O.B., Averyanov A.V., Borskaya E.N., Krutova T.V. Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice. *Clinical Practice.* 2012; 2 (10): 58–70 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 20.03.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Иноземцева Анастасия Анатольевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, отдел мультифокального атеросклероза, НИИ КПССЗ; Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово. ORCID ID 0000-0002-6868-4205.

✉ Иноземцева Анастасия Анатольевна, e-mail: nastya060988@yandex.ru.

УДК 616.132.2-089:612.176]-036.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-221-228>

For citation: Inozemtseva A.A. The use of stress test in patients after coronary artery bypass grafting to assess the effectiveness of surgery, determination of rehabilitation possibilities and prognosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 221–228.

## The use of stress test in patients after coronary artery bypass grafting to assess the effectiveness of surgery, determination of rehabilitation possibilities and prognosis

Inozemtseva A.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
6, Sosnovui Blv., Kemerovo, 650002, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Kemerovo State Medical University  
22a, Vorochilov Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation*

### ABSTRACT

The review provides the data on current approaches on the use of stress tests to determine the programs, rehabilitation terms and the prognosis in patients who have undergone coronary artery bypass grafting (CABG). The experience of foreign and Russian clinics shows the necessity and relevance of stress testing in this category of patients. However, currently there are no clear recommendations on the terms and methods of stress testing in patients who underwent CABG. The widespread introduction of stress testing in general and spirometry in particular into practical medicine will allow for the production of personalized training programs and for the evaluation of the patient's prognosis, rehabilitation and labour potential.

**Key words:** stress tests, cardiac rehabilitation, coronary artery bypass grafting, physical trainings, spirometry.

### 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

The authors state that there is no funding for the study.

Received 20.03.2018

Accepted 09.11.2018

Inozemtseva Anastasya A., PhD, Junior Resecher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6868-4205.

(✉) Inozemtseva Anastasya A., e-mail: nastya060988@yandex.ru.

УДК 616.131:616.149]-008.331.1-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-229-237>

Для цитирования: Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Агеева Т.С., Лившиц И.К., Останко В.Л., Болотова Е.В., Денисова О.А., Листопадова М.В. Легочная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией, и легочная гипертензия при саркоидозе органов дыхания: сложные патогенетические взаимоотношения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 229–237.

## **Легочная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией, и легочная гипертензия при саркоидозе органов дыхания: сложные патогенетические взаимоотношения**

**Калачева Т.П.<sup>1</sup>, Чернявская Г.М.<sup>1</sup>, Агеева Т.С.<sup>1</sup>, Лившиц И.К.<sup>1</sup>,  
Останко В.Л.<sup>1</sup>, Болотова Е.В.<sup>2</sup>, Денисова О.А.<sup>1</sup>, Листопадова М.В.<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

<sup>3</sup> ОГБУЗ «Поликлиника № 7»  
Россия, 214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, 74

### **РЕЗЮМЕ**

В обзоре литературы представлены современные взгляды на особенности патогенеза и диагностику легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с портальной гипертензией и саркоидозом органов дыхания, что обусловлено отсутствием убедительной доказательной базы, лежащей в основе четкого алгоритма диагностики и лечения данной патологии.

Легочная гипертензия является одной из самых сложных кардиологических проблем и представляет собой патологическое состояние, в основе которого лежит повышение сопротивления току крови в малом круге кровообращения на любом из его участков. В отличие от системных артерий к легочной артерии нет прямого доступа для измерения артериального давления неинвазивными методами, поэтому диагностика ЛГ на ранних стадиях, до поражения органа-мишени, которым является правый желудочек сердца, практически невозможна. В реальной клинической практике ЛГ в лучшем случае диагностируется на стадии скрытой дисфункции правого желудочка, которая проявляется дилатацией его полости и (или) гипертрофией его стенок, в худшем – на стадии правожелудочковой сердечной недостаточности.

В настоящее время отмечена тенденция к улучшению диагностики ЛГ при различных заболеваниях. Именно этим обусловлен особый интерес к данной междисциплинарной проблеме.

**Ключевые слова:** цирроз печени, легочная артериальная гипертензия, легочно-сердечная гемодинамика, саркоидоз органов дыхания.

## ВВЕДЕНИЕ

ЛГ является одной из самых сложных кардиологических проблем. Обусловлено это, прежде всего, отсутствием убедительной доказательной базы, лежащей в основе четкого алгоритма диагностики и лечения данной патологии. Подтверждением этому факту выступает целый ряд клинических рекомендаций, направленных на объединение усилий врачей самых различных специальностей и выработку единых подходов к диагностике и лечению данного заболевания [1].

Цель исследования – представить актуальные сведения о патогенетических особенностях развития вторичной легочной гипертензии и ее диагностике при циррозе печени и саркоидозе органов дыхания, основанные на анализе современных литературных данных.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) представляет собой специфическую клиническую группу тяжелых и редких заболеваний со сходными терапевтическими, гемодинамическими и морфологическими характеристиками [2]. Легочная гипертензия – это понятие, включающее в себя группу заболеваний, характерным признаком которых является прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления, способствующее развитию правожелудочковой недостаточности и, как следствие, формированию «легочного сердца». В настоящее время отмечена тенденция к улучшению диагностики легочной гипертензии при различных заболеваниях. Именно этим обусловлен особый интерес к данной междисциплинарной проблеме [3].

Легочная гипертензия – это, прежде всего, патофизиологическое состояние, которое осложняет течение многих респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. По данным катетеризации правых отделов сердца, основным критерием диагностики легочной гипертензии является уровень среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое. На V Всемирном симпозиуме по ЛГ в г. Ницце (2013) была предложена современная клиническая классификация, которая включает в себя пять клинических групп.

### *Клиническая классификация ЛГ (2013)*

#### 1. Легочная артериальная гипертония:

##### 1.1. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ);

##### 1.2. Наследуемая ЛГ:

##### 1.2.1. Мутации BMPR2;

##### 1.2.2. Мутации ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3;

##### 1.2.3. Неизвестные мутации;

1.3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсичных веществ;

##### 1.4. Ассоциированная:

1.4.1. С диффузными заболеваниями соединительной ткани;

##### 1.4.2. ВИЧ-инфекцией;

##### 1.4.3. Портальной гипертензией;

1.4.4. Врожденными пороками сердца (ВПС, системно-легочные шунты);

##### 1.4.5. Шистомозом.

1'. Легочная веноокклюзионная болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз.

##### 1''. Персистирующая ЛГ новорожденных.

2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца:

– систолическая дисфункция;

– диастолическая дисфункция;

– клапанные пороки;

– врожденная / приобретенная обструкция протока / пути оттока левых отделов сердца и врожденные кардиомиопатии;

3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и (или) гипоксемией:

– хроническая обструктивная болезнь легких;

– интерстициальные заболевания легких;

– другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями;

– синдром альвеолярной гиповентиляции;

– высокогорная ЛГ;

– нарушения дыхания во время сна;

– заболевания легких, связанные с развитием.

##### 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ).

##### 5. Смешанные формы:

– гематологические заболевания: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания;

– спленэктомия;

– системные нарушения: саркоидоз, легочный гистеоцитоз, лимфангиолейомиоматоз;

– метаболические нарушения: гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы;

– другие: обструкции опухолью, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность [5].

ЛГ может быть идиопатической (ИЛГ), когда установить причину повышения давления в легочной артерии не удастся, или вторичной. Вторичная ЛГ развивается при различных заболеваниях, таких как системная склеродермия, портальная гипертензия, врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекция, саркоидоз и др. [6].

На сегодняшний день распространенность ЛГ в общей популяции составляет приблизительно 20–50 человек на 100 тыс. населения [7]. Данные о рас-

пространности ЛГ в мире остаются скромными. В Великобритании распространенность ЛГ составляет 97 случаев на 1 млн населения с соотношением женщин к мужчинам 1 : 8. В США стандартизированная по возрасту смертность варьирует между 4,5 и 12,3 на 100 тыс. населения. Сравнительные данные об эпидемиологии и распространенности различных групп ЛГ не везде доступны, но очевидно, что патология левых камер сердца (группа 2) является наиболее частой причиной данного состояния, хотя тяжелая степень сравнительно редко встречается при этой патологии [8].

ЛГ имеет многофакторную патофизиологию, которая включает в себя различные типы клеток и биохимические реакции. Повышение легочного сосудистого сопротивления обусловлено множеством различных механизмов: редукция легочного сосудистого русла, вазоконстрикция, облитерация и снижение эластичности сосудов легких. В группу ЛГ включены нозологически неоднородные заболевания, поэтому о единой концепции патогенеза данного заболевания говорить не представляется возможным. В то же время при всех этих заболеваниях развиваются обструктивные изменения в системе легочной микроциркуляции, что является причиной возникновения равнозначных патобиологических процессов формирования ЛГ [6].

В основе патогенеза ЛГ лежат три основных процесса:

- тромбоз *in situ*, развивающийся в результате эндотелиальной дисфункции (ЭД), который может возникнуть под влиянием факторов риска, а также вследствие изменения наследственных механизмов, которые приводят к естественному балансу метаболизма вазодилататоров (оксид азота и простагландин) и вазоконстрикторов (эндотелин-1 и тромбоксан) в сторону последних. Это приводит к нарушению вазореактивности легочных сосудов и их вазоконстрикции;

- пролиферативная реакция интимы и адвентиции сосудов легких в ответ на повышение уровня эндотелина-1. При ИЛГ, а также при заболеваниях соединительной ткани, врожденных пороках сердца содержание эндотелина-1 значительно увеличивается. Активация рецепторов к эндотелину-1, посредством которых реализуются его эффекты, – один из ключевых моментов патогенеза ЛГ, вследствие чего возникают чрезмерный синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, пролиферация фибробластов и ремоделирование легочных сосудов;

- гипертрофия гладкомышечных клеток и вторичная хроническая вазоконстрикция. Прогрес-

сирующее повышение систолического артериального давления в ЛА приводит к гипертрофии мышечного слоя ЛА, а затем и периферических сосудов легких. Легочное сосудистое русло становится менее податливым к меняющимся значениям сердечного выброса, что на завершающем этапе способствует формированию гипертрофии правого желудочка и недостаточности правых отделов сердца [9].

Ассоциированная с саркоидозом легочная гипертония (ЛГАС) является хорошо известным его осложнением, возникающим при неблагоприятном прогрессирующем течении саркоидоза органов дыхания (СОД) [3]. Саркоидоз поражает людей любых возрастов, расы и пола, встречается во всех странах мира, чаще наблюдается у взрослых в возрасте 20–40 лет, у афроамериканцев, а также жителей стран Скандинавии. У афроамериканцев саркоидоз протекает тяжелее в отличие от представителей европеоидной расы [4].

Диагноз ЛГ основывается, прежде всего, на данных клинической картины заболевания, включая анамнез, симптомы и данные объективного исследования. Немаловажное значение в подтверждении диагноза ЛГ имеют результаты инструментальных методов исследования. Алгоритм диагностики основывается на результатах, включающих или подтверждающих заболевание, сопровождающееся развитием ЛГ (группы 2–5) [5].

Согласно современной классификации, к пятому классу ЛГ (группа с различными причинами ЛГ) относится ЛГ при саркоидозе. Эта патология рассматривается, как правило, отдельно от ЛГ, возникающей при респираторных заболеваниях (например, интерстициальные (ИЗЛ), или обструктивные, заболевания легких (группа 3)). В основе такой градации лежит относительно частое развитие ЛГ тяжелой степени у пациентов с саркоидозом, даже с учетом отсутствия выраженных паренхиматозных изменений в легких. Прямое вовлечение легочных сосудов в воспалительный процесс может быть причиной формирования такой ЛГ [6, 10–12].

Согласно мнению ряда исследователей, среди больных СОД распространенность ЛГАС варьирует от 5 до 74%. Это объясняется отсутствием однородной группы обследуемых больных с данной патологией, а также применением различных методов исследования для диагностики ЛГ. По данным некоторых литературных источников, ЛГАС диагностируется приблизительно у 74% больных СОД, нуждающихся в трансплантации. Пятилетняя выживаемость пациентов с ЛГАС составляет 59%, при этом смертность таких

пациентов по сравнению с больными СОД без ЛГ – в 10 раз выше. У больных СОД с одышкой и нарушениями вентиляционной способности легких ЛГ была диагностирована в 47% случаев [3, 13–18].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Патофизиология развития ЛГАС довольно сложна и включает несколько различных механизмов [10]. Причиной развития и становления ЛАГ у респираторных больных является совокупность определенных факторов, оказывающих пассивное или активное влияние на гемодинамику легких. Можно выделить два основных механизма формирования ЛАГ у пульмонологических больных: рефлекторный и анатомический. ЛАГ по патоморфологии является прекапиллярной. Основная ее причина – альвеолярная гиповентиляция или альвеолярная гипоксия. Вазоконстрикция реализуется посредством рефлекса Эйлер – Лилиестранда, в ответ на альвеолярную гипоксию возникает спазм прекапилляров. Положительное значение данного рефлекса несомненно – он поддерживает вентиляционно-перфузионное отношение на уровне 0,8. Именно при таком отношении происходит полная артериализация крови в легких (парциальное давление кислорода > 80 мм рт. ст.).

Таким образом, рефлекс перераспределяет кровотоки в легких: где лучше вентиляция – там больше кровотоков, где хуже вентиляция – там меньше кровотоков. Плохо вентилируемые участки паренхимы меньше перфузируются. Этот рефлекс способствует длительному поддержанию нормального газового состава артериальной крови у больных с дыхательной недостаточностью. Однако с развитием легочного процесса вазоконстрикция нарастает, что способствует формированию ЛАГ.

Анатомический механизм формирования ЛАГ у больных в большинстве случаев ассоциирован с развитием структурных изменений сосудистого русла: ремоделирование легочных сосудов, характеризующееся миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, пролиферацией меди, фиброэластозом интимы сосудов легких и утолщением их адвентиции. Ремоделирование легочных артерий встречается как на более поздних стадиях, так и у больных на ранних этапах развития заболевания. Существуют и другие структурные факторы, встречающиеся при тяжелой эмфиземе легких, которые приводят к раз-

витию ЛАГ: сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких (характерный признак эмфиземы легких); компрессия сосудов легких, обусловленная выраженной легочной гиперинфляцией (эффект создания зон Веста II) [19].

Следует отметить, что альвеолярная гипоксия может вызывать легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии заключается в том, что происходят развитие деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращение. Воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены, ангиотензин II, серотонин и катехоламины, обуславливает сущность непрямого механизма гипоксической легочной вазоконстрикции. Все перечисленные медиаторы являются вазоконстрикторами, продукция которых в условиях гипоксии значительно повышается. К развитию ЛГ также приводят другие нарушения газообмена: гиперкапния и ацидоз. Предполагается, что в основе повышения давления в ЛА в данном случае лежит увеличение сердечного выброса, а не прямая вазоконстрикция [19].

В последние годы активно обсуждается роль эндотелиальной дисфункции легочных сосудов при ЛГ различного генеза. Хроническая гипоксемия является причиной повреждения эндотелия сосудов легких, вследствие чего наблюдается снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов, включая простаглицлин (PGI<sub>2</sub>), простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) и оксид азота (NO). Определяющее и первостепенное значение в генезе ЛАГ у больных придается недостаточности высвобождения NO. Постоянно экспрессирующаяся на эндотелиальных клетках NO-синтаза (eNOS) регулирует синтез эндогенного NO. Следствием гипоксемии является нарушение высвобождения и продукции NO. Дисфункция эндотелия сосудов легких может быть связана с хронической гипоксемией и воспалением. ЛАГ при заболеваниях легких приводит к формированию так называемого хронического легочного сердца [19].

## ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Легочная артериальная гипертензия – одно из широко признанных осложнений хронических диффузных заболеваний печени [19–21]. ЛАГ, ассоциированную с портальной гипертензией (ПГ), обычно относят к портопульмональной ЛГ, одной из основных причин которой является цирроз печени (ЦП). Прогрессирование ЦП и ПГ

проявляется развитием осложнений в различных органах и системах организма [21]. Портальная гипертензия является нередкой причиной ЛАГ. Около 8% всех случаев ЛАГ в Регистре национального института здоровья составляют больные с портальной гипертензией [7, 20].

Несмотря на то что патогенетические механизмы ЛАГ у больных ЦП не совсем ясны, считается, что синдром ПГ является основным определяющим фактором риска для развития ЛАГ [23]. В результате развития ПГ, в основе патогенеза которой лежит увеличение печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку, связано большинство тяжелых осложнений ЦП. На сегодняшний день установлено, что причиной этого являются не только грубая структурная перестройка печени вследствие диффузного фиброза и формирования узлов регенерации, ремоделирование и капилляризация синусоидов, но и ЭД, а также расстройство паракринного взаимодействия поврежденных гепатоцитов, синусоидальных эндотелиальных клеток, клеток Купфера, инактивированных звездчатых клеток печени. Прогрессированию ПГ способствуют дальнейшее развитие спланхического полнокровия, формирование естественных портосистемных анастомозов и установившийся гипердинамический циркуляторный кровоток как следствие сложных процессов ангиогенеза, ремоделирования сосудов и ЭД [24–26].

Проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что обе патологии представляют собой системное заболевание организма, сопровождающееся непосредственным вовлечением в патологический процесс легочных сосудов, их ремоделированием с последующим изменением параметров легочно-сердечной гемодинамики, что приводит к полиорганным поражениям.

## ЭТАЛОННЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Катетеризация правых отделов сердца и сосудов легких с прямым определением гемодинамических показателей является эталонным методом исследования легочной гемодинамики. Этот способ используется довольно редко в реальной клинической практике (особенно при обследовании пациентов терапевтического профиля), поскольку является хирургической манипуляцией с характерными для нее техническими трудностями во время выполнения и осложнениями. Более широкое применение получили неинвазивные методы исследования сердца: трансторакальная

эхокардиография (ЭхоКГ) и доплеркардиография, которые позволяют с высокой точностью определить конкретные морфометрические и гемодинамические показатели (толщину миокарда, размеры камер сердца) сердца, характеристики внутрисердечного кровотока и своевременно диагностировать ЛГ [3, 26–28].

Вопрос целесообразности проведения при некоторых видах ЛГ катетеризации правых отделов сердца из-за сложности метода и его неоправданности с этической точки зрения широко дискутируется [1]. У пациентов с респираторными заболеваниями, в том числе ИЗЛ, ЭхоКГ имеет ряд ограничений [9, 10, 27]. В этой связи ведется активный поиск неинвазивных критериев тяжести ЛГ на основе комплексного анализа клинико-биохимических и инструментальных показателей, которые не уступали бы по диагностической ценности инвазивным методам диагностики [1]. Тем не менее трансторакальная ЭхоКГ сохраняет свое значение как метод скрининга ЛГ и позволяет получить информацию о структуре и функции правых и левых отделов сердца [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение патофизиологических механизмов формирования вторичной легочной гипертензии при СОД и ЦП является актуальным, поскольку с учетом проанализированных литературных данных в развитии этих нозологий имеет место пересечение различных звеньев патогенеза. В этой связи с учетом негативного влияния ЛГ на течение заболеваний необходимо определять прогноз, тактику ведения пациентов, а также разработать алгоритмы ранней диагностики развития данной патологии у этих больных.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии источника финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Крахмалова Е.О. Эхокардиография в диагностике легочной гипертензии. *Кардиология. Аспекты диагностики*. 2011; 69–70. [Krahmalova E.O. *Echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. Kardiologija. Aspekty diagnostiki*. 2011; 69–70 (in Russ.)].

2. Авдеев С.Н. Подходы к терапии легочной артериальной гипертензии: роль антагониста рецепторов эндотелина бозентана. *Терапевтический архив*. 2015; 9: 64–71. [Avdeyev S.N. Approaches to the therapy of pulmonary arterial hypertension: the role of antagonist prescriptions of endothelium bosentan. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 9: 64–71 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587964-71.
3. Баранова О.П., Перлей В.Е., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Илькович М.М. Легочная гипертензия при саркоидозе органов дыхания. *Медицинский совет*. 2014; 12–16. [Baranova O.P., Perley V.E., Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., Il'kovich M.M. Pulmonary hypertension in respiratory sarcoidosis. *Medit'sinskiy sovet*. 2014; 12–16 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-4-12-16.
4. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные рекомендации. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (5): 356–359. [Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. Sarcoidosis: international conciliation recommendations. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 5: 356–359 (in Russ.)].
5. Galin N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang L., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 2015. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
6. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (часть II. Диагностика, лечение, прогноз). *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (5): 73–81. [Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: a summary of federal conciliation clinical recommendations (Part II: Diagnosis, treatment, prognosis). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7 (5): 73–81 (in Russ.)].
7. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014; 9: 56–64. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension in Russia: first results of the national registry. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 9: 56–64 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20168844-8.
8. Садыкова Д.И. Современные подходы к диагностике и лечению легочной гипертензии. *Педиатрия*. 2012; 7 (62): 21–26. [Sadykova D.I. Modern approaches to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 2012; 7 (62): 21–26 (in Russ.)].
9. Яковлева Л.Н. Легочная артериальная гипертензия. *Диабет и сердце*. 2011; 10 (156): 62–29. [Yakovleva L.N. Pulmonary arterial hypertension. *Diabet i serdtse*. 2011; 10 (156): 62–29 (in Russ.)].
10. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 725–735. [Avdeyev S.N. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (6): 725–735 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735.
11. Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B., Nathan S.D. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 783–788. DOI:10.1007/s00408-011-9361-9.
12. Перлей В.Е., Лебедева Е.В., Амосов В.И., Ялфимов А.Н., Илькович М.М. Диагностика поражения сердца при саркоидозе органов дыхания. *Украинский пульмонологический журнал*. 2005; 2: 50–53. [Perley V.E., Lebedeva E.V., Amosov V.I., Yal'fimov A.N., Il'kovich M.M. Diagnosis of heart damage in respiratory sarcoidosis. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal*. 2005; 2: 50–53 (in Russ.)].
13. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. Клинические рекомендации. Рабочая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества пульмологов. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 5: 5–64. [ESC/ERS recommendations on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2016; 5: 5–64 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
14. Саркоидоз. Клинические рекомендации; под ред. акад. РАМН Н.А. Мухина. Moscow: ИМА-ПРЕСС; 2009: 128. [Sarcoidosis. Clinical recommendations; under the editorship of the member of RAMS Mukhin N.A. Sarcoidoz. *Klinicheskie rekomendatsii; pod red. akad. RAMN N.A. Mukhina*. M.: IMA-PRESS Publ.; 2009: 128 (in Russ.)].
15. Shigemitsu H., Nagai S., Sharma O.P. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13: 434–438.
16. Battesti J.P., Georges R., Basset F., Saumon G. Chronic cor pulmonale in pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 1978; 33: 76–84.
17. Rizzato G., Pezzano A., Sala G., Merlini R., Ladelli L., Tansini G., Montanari G., Bertoli L. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur. J Respir. Dis.* 1983; 64: 121–128.
18. Mayock R.L., Bertrand P., Morrison C.E., Scott J.H. Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature. *Am. J. Med.* 1963; 35: 67–89.
19. Пачерских Ф.Н. Легочная артериальная гипертензия: клиника, диагностика, лечение: учеб. пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2015: 94. [Pacherskiikh F.N. Pulmonary arterial hypertension: clinical picture, diagnosis, treatment: A manual for students. Irkutsk: IGMU Publ., 2015 (in Russ.)].
20. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2002; 12 (5): 23–28. [Garbuzenko D.V. The pathogenesis of portal hypertension. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2002; 12 (5): 23–28 (in Russ.)].

21. Калачева Т.П., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Чернявская Г.М., Останко В.Л., Иванова Т.В., Конаплев Д.И., Петрова Л.А. Взгляд на проблему портوپульмональной гипертензии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2016; 1 (56): 41–47. [Kalacheva T.P., Beloborodova E.V., Beloborodova E.I., Chernyavskaya G.M., Ostanko V.L., Ivanova T.V., Konaplev D.I., Petrova L.A. A view of the problem of portopulmonary hypertension. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2016; 1 (56): 41–47 (in Russ.)].
22. Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Иванова Т.В., Конаплев Д.И. Оценка респираторной функции легких, структурно-функциональных параметров правого отдела сердца и кровотока в легочной артерии в сопоставлении с клиническим течением и показателями портальной гемодинамики при циррозе печени. *Пульмонология*. 2011; 3: 90–95. [Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I., Ivanova T.V., Konaplev D.I. Evaluation of respiratory function of the lungs, structural and functional parameters of the right heart and pulmonary artery blood flow in comparison with the clinical course and indices of portal hemodynamics in liver cirrhosis. *Pul'monologiya*. 2011; 3: 90–95 (in Russ.)].
23. Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. Ультразвуковая оценка и прогностическое значение показателей легочно-сердечной гемодинамики при циррозе. *Бюллетень СО РАМН*. 2013; 33 (4): 56–64. [Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I. Ultrasonice valuation and prognostic value of pulmonary-cardia chemodynamics in case of liver cirrhosis. *Byulleten' SO RAMN*. 2013; 33 (4): 56–64 (in Russ.)].
24. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004; 363 (9419): 1461–1468. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16107-2.
25. Гарбузенко Д.В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*. 2016; 2 (88): 101–108. [Garbuzenko D.V. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy of portal hypertension in liver cirrhosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 2 (88): 101–108 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016888101-108.
26. Berzigotti A., Bosch J. Pharmacologic Management of Portal Hypertension. *Clin. Liver Dis*. 2014; 18 (2): 303–317. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.003.
27. Sampaio F., Pimenta J., Bettencourt N., Fontes-Carvalho R., Silva A.P., Valente J., Bettencourt P., Fraga J., Gama V. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int*. 2013; 33: 1158–1165. DOI: 10.1111/liv.12187.
28. Porres-Aguilar M., Gallegos-Orozco J.F., Garcia H., Aguirre J., Macias-Rodriguez R.U., Torre-Delgadillo Pulmonary vascular complications in portal hypertension and liver disease: A concise review. *Rev. Gastroenterol. Mex*. 2013; 78 (1): 35–44. DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.10.004.

Поступила в редакцию 28.03.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Калачева Татьяна Петровна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4292-7723.

**Чернявская Галина Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0105-2307.

**Агеева Татьяна Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск.

**Лившиц Инна Климентьевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск.

**Останко Валентина Леонидовна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9950-721X.

**Болотова Елена Валентиновна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра терапии № 1 ФПК и ППС, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD 0000-0001-6257-354X.

**Денисова Ольга Александровна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1652-9622.

**Листопадова Мария Валентиновна**, канд. мед. наук, врач-пульмонолог, ОГБУЗ «Поликлиника № 7», г. Смоленск.

(✉) Калачева Татьяна Петровна, e-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru.

УДК 616.131:616.149]-008.331.1-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-229-237>

For citation: Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Ageeva T.S., Livshits I.K., Ostanko V.L., Bolotova E.V., Denisova O.A., Listopadova M.V. Pulmonary hypertension associated with portal hypertension and pulmonary hypertension in sarcoidosis of breathing organs: complex pathogenetic relationships. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 229–237.

## Pulmonary hypertension associated with portal hypertension and pulmonary hypertension in sarcoidosis of breathing organs: complex pathogenetic relationships

Kalacheva T.P.<sup>1</sup>, Chernyavskaya G.M.<sup>1</sup>, Ageeva T.S.<sup>1</sup>, Livshits I.K.<sup>1</sup>, Ostanko V.L.<sup>1</sup>, Bolotova E.V.<sup>2</sup>, Denisova O.A.<sup>1</sup>, Listopadova M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuban State Medical University  
4, Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

<sup>3</sup> Hospital No 7  
74, Frunze Str., Smolensk, 214006, Russian Federation

### ABSTRACT

In the literature review, modern views on the features of pathogenesis and diagnosis of pulmonary hypertension associated with portal hypertension and sarcoidosis of respiratory organs are presented. A variety of views is due to the lack of a convincing evidence base underlying the algorithm for diagnosis and treatment of this pathology.

Pulmonary hypertension is one of the most complex cardiological problems and represents a pathological condition that is based on increasing resistance to blood flow in a small circle of blood circulation at any of site. Unlike the systemic arteries, there is no direct access to the pulmonary artery for measuring blood pressure by non-invasive methods, so the diagnosis of pulmonary hypertension in the early stages, before the formation of a lesion in the target organ, which is the right ventricle of the heart, is practically impossible. In actual clinical practice, pulmonary hypertension is at best diagnosed at the stage of latent right ventricular dysfunction, which is manifested by dilatation of its cavity and / or hypertrophy of its walls, at worst at the stage of right ventricular heart failure.

At present, there has been a trend towards an improvement in the diagnosis of pulmonary hypertension (LH) in various diseases. This is the reason for the special interest in this interdisciplinary problem.

**Key words:** liver cirrhosis, sarcoidosis, portal hypertension, pulmonary arterial hypertension, cardiopulmonary hemodynamics, sarcoidosis of the respiratory system.

### 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

The authors state that there is no funding for the study

Received 28.03.2018  
Accepted 09.11.2018

Kalacheva Tatiana P., PhD, Associate Professor, Department of General Practice and Outpatient Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4292-7723.

**Chernyavskaya Galina M.**, DM, Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Physiotherapy, Rehabilitation and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0105-2307.

**Aggeva Tatiana S.**, DM, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of Pediatric Faculty, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Livshits Inna K.**, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Physiotherapy, Rehabilitation and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Ostanko Valentina L.**, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Physiotherapy, Rehabilitation and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9950-721X.

**Bolotova Elena V.**, DM, Professor, Department of Therapy № 1 of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6257-354X.

**Denisova Olga A.**, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Physiotherapy, Rehabilitation and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1652-9622.

**Listopadova Maria V.**, PhD, Pulmonologist, Hospital No 7, Smolensk, Russian Federation.

(✉) **Kalacheva Tatiana P.**, e-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru.

УДК 616.12-008.46-002.2-092-08-035

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-238-253>

Для цитирования: Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Баталов Р.Е., Рябов В.В. Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 238–253.

## Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации

Кручинкина Е.В.<sup>1</sup>, Рябова Т.Р.<sup>1</sup>, Баталов Р.Е.<sup>1</sup>, Рябов В.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)

Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

### РЕЗЮМЕ

Установлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в том числе с низкой фракцией выброса левого желудочка, а также с острой декомпенсацией ХСН повышаются сывороточные уровни маркеров воспаления. Более того, экспериментальные исследования неоднократно демонстрировали, что активация механизмов иммунного ответа в миокарде может приводить к ремоделированию сердца и прогрессированию дисфункции левого желудочка. Тем не менее клинические исследования противовоспалительных средств, в том числе нацеленные на блокаду цитокинов, завершались в лучшем случае нейтральными или отрицательными результатами в отношении первичных конечных точек: к ухудшению ХСН или смерти больных.

В настоящем обзоре обсуждаются механизмы развития разных типов воспаления в миокарде, их иммунные медиаторы, участвующие в патогенезе ХСН и ее прогрессировании. Кроме того, обсуждается патогенез воспалительной кардиомиопатии – одной из причин дилатации сердца и сердечной недостаточности. Формулируется заключение о том, что в настоящее время требуются более точные данные и новые знания о фенотипе воспаления в ткани миокарда, которые позволят определить новые терапевтические мишени в лечении ХСН. Помимо этого в обзоре представлены современные данные о тактике ведения больных острой декомпенсацией ХСН с систолической дисфункцией, которая включает оптимальное медикаментозное лечение, инвазивную и девайсную терапию.

**Ключевые слова:** воспалительная кардиомиопатия, систолическая дисфункция, эндомикардиальная биопсия, иммуногистохимический анализ.

### ВВЕДЕНИЕ

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной медицинской и социальной проблемой. Количество

случаев ХСН в настоящее время в европейских странах составляет 15 млн, в США – 5,7 млн [1], в РФ – 7,9 млн [2]. В настоящее время подтверждаются прогнозы по увеличению количества случаев диагностированной ХСН, более того ожидается их рост на 46% к 2030 г. [3]. Большая часть бюджета здравоохранения (80%) расходу-

✉ Кручинкина Екатерина Владимировна, e-mail: katy990@mail.ru.

ется на оказание медицинской помощи больным ХСН во время госпитализации [4]. При этом около 50% случаев госпитализации в РФ приходится на госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН [2].

В 60% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и 10–15% ишемическая кардиомиопатия, как следствие ремоделирования левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, являются причинами как развития ХСН, так и ее декомпенсации [5], несмотря на то что за последние 30 лет удалось добиться снижения смертности от ИБС на 40% за счет эффективного инвазивного и медикаментозного лечения [6]. Следует отметить, что выживаемость больных ХСН улучшилась в период 1979–2000 гг. в связи с широким внедрением современных подходов в лечении, изменяющих не только качество жизни больных, но и прогноз болезни, таких как использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов и антагонистов рецепторов минералокортикоидов (АРМК), реваскуляризации миокарда и девайсной терапии [3]. Тем не менее около 50% людей, страдающих ХСН, умирает в течение 5 лет [7], количество острых декомпенсаций ХСН не снижается. Все это свидетельствует о недостаточности наших знаний о патофизиологии синдрома ХСН, механизмах его прогрессирования и декомпенсации ХСН (ДХСН). Вопросам воспалительных реакций при ХСН уделяется большое значение. Это позволило сформулировать парадигму воспаления как причину прогрессирования ХСН, но наряду с этим результаты экспериментальных и поисковых клинических исследований не привели к появлению эффективной противовоспалительной стратегии как при синдроме ХСН, так и декомпенсации ХСН [8, 9].

Цель данного обзора – представить анализ современных данных о лечении, значении и характере воспалительных реакций миокарда больных острой декомпенсацией ХСН и (или) прогрессирующей дилатацией сердца.

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В настоящее время данные крупных регистров, таких как ADHERE и OPTIMIZE-HF-HF, EHFS I и EHFS II, ESC-HF и ALARM-HF, позволяют нам судить об эпидемиологии острой сердечной недостаточности (СН). Стало известно, что примерно три четверти случаев острой СН являются

случаями ДХСН. Большая часть из них (45–60%) приходится на ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Кроме того, для этих больных характерно наличие сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) в 88% случаях, ИБС – 59% [10]. Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных ХСН [2].

Анализ регистров выявил масштабность проблемы госпитализаций по поводу ДХСН. При этом G. Fonarow и соавт. [11] сообщают о высокой госпитальной летальности (8,6%) и частоте повторных госпитализаций в первые 90 дней (36,2%). S. Setoguchi в своем наблюдательном исследовании установил, что среди 895 пациентов с диагнозом ХСН было 4 359 госпитализаций за 4,7 года, из них 17% (713) госпитализаций приходилось на ДХСН. Частота повторных госпитализаций составила 30% в течение 2 мес, 27 – 3 мес, 38% – 6 мес следовательно, риск смерти значительно возрастает с каждой последующей госпитализацией. Мета-анализ регистров Павловской больницы г. Москвы ( $n = 617$ ), работы под руководством M. Gheorghade ( $n = 20 118$ ) и исследования «ОРАКУЛ» (РФ) ( $n = 2 496$ ) показали, что пациенты РФ, госпитализируемые в стационар, имеют существенно более тяжелое течение ХСН. Так, 72% больных в регистре M. Gheorghade госпитализировались однократно в течение предшествующего года, в свою очередь, в исследовании «ОРАКУЛ» отмечено, что в 53% случаев больные госпитализировались более двух раз в течение года [12].

Таким образом, несмотря на оптимально разработанную медикаментозную, инвазивную и девайсную терапию при ХСН, число повторных госпитализаций по поводу ДХСН не снижается. Сложившаяся ситуация определяет необходимость дальнейшего изучения патогенеза синдрома ХСН и ее декомпенсации с использованием новых высокотехнологичных методов молекулярной биологии и медицины.

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Больные ХСН неоднократно сталкиваются с периодическим ухудшением состояния (нарастание одышки, ортопноэ, появление отеков на ногах) – декомпенсацией ХСН [13]. Быстрое нарастание симптомов ХСН требует экстренной госпитализации с немедленным назначением медикаментозного лечения. Нередко обострение ХСН может наступать без явных причин, но чаще всего

оно связано с одним или несколькими факторами, такими как обострение ИБС, неконтролируемая АГ, нарушения ритма сердца, инфекции или отсутствие приверженности больного к медикаментозному лечению и несоблюдению диеты [14]. Поэтому важно определить основные факторы (причины), которые привели к ДХСН у больного, требующие контроля во избежание дальнейшего ухудшения состояния:

1. Острый коронарный синдром. Пациенты с острым коронарным синдромом должны получать лечение в соответствии с рекомендациями Европейского и национального обществ кардиологов ESC без подъема сегмента ST (NSTEMI) или с подъемом сегмента ST (STEMI).

2. Гипертонический криз. Причиной острой ДХСН является быстрое и чрезмерное увеличение АГ, как правило, проявляющееся отеком легких. Немедленное снижение артериального давления следует рассматривать в качестве основной терапевтической мишени.

3. Нарушения ритма сердца с нестабильной гемодинамикой требуют немедленной медикаментозной терапии, электрической кардиоверсии или установление временного кардиостимулятора.

4. Острые механические причины (разрыв свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность), травмы сердца, повреждения во время инвазивных вмешательств, острая недостаточность клапанов сердца, острая расслаивающая аневризма.

5. Острая тромбоэмболия легочной артерии. При острой тромбоэмболии легочной артерии, являющейся причиной шока или гипотонии, рекомендуется незамедлительное специфическое лечение с реперфузией с помощью тромболизиса, катетеризации или хирургической эмболектомии согласно рекомендациям [14].

При выраженном синдроме задержки жидкости необходимо внутривенное введение диуретиков под контролем гемодинамики (систолическое артериальное давление не ниже 90 мм рт. ст.). В случае недостаточного ответа на диуретики используется ультрафильтрация, а при тяжелой почечной недостаточности – диализ [14]. Инотропные средства необходимы для спасения жизни таких больных, когда клиническое течение и прогноз зависят от состояния гемодинамики. Использование вазодилататоров приводит к уменьшению пред- и постнагрузки, увеличению ударного объема, хотя убедительных данных о позитивном влиянии на прогноз в проведенных клинических исследованиях не получено [15].

При сниженной сатурации крови кислородом показана оксигенотерапия [14]; при выраженном застое (отеке) легких у больных с тяжелой одышкой, находящихся в сознании и не отвечающих на медикаментозное лечение, применяется неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких через маску. К этому методу относятся: создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), вентиляция с перемежающимся положительным давлением (NIPPV) или двухуровневая дыхательная поддержка (BiPAP). Только в редких случаях приходится прибегать к интубации трахеи и механической искусственной вентиляции легких при неэффективности вышепредставленных методов.

Применяются также механические способы поддержки кровообращения (внутриаортальная баллонная контрпульсация, миниинвазивные интрааортальные насосы (Нemorump, Вiorump), экстракорпоральная мембранная оксигенация) при быстром ухудшении состояния у больных с сохраняющейся гипоперфузией на фоне инотропной поддержки, когда еще не выполнены необходимые диагностические процедуры для принятия решения о дальнейшем лечении [14, 16].

Всем больным ДХСН после стабилизации состояния показано медикаментозное лечение для изменения прогноза ХСН. В настоящее время иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы и АРМК являются краеугольным камнем оптимальной терапии для больных, страдающих ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [14].

Мета-анализ клинических исследований препаратов, влияющих на снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, показал значительное снижение риска повторных госпитализаций на 24–37% и риска смерти на 14–19% соответственно. Бета-блокаторы снизили смертность на 23%, а дигоксин, в свою очередь, значительно снизил риск повторных госпитализаций на 60%, в то время как ивабрадин всего лишь на 13% [17]. На рис. представлены данные основных клинических исследований препаратов, влияющих на прогноз заболевания [14, 18, 19].

На протяжении последних десятилетий изучались нейрогормональная и цитокиновая теории прогрессирования ХСН как с помощью экспериментальных моделей на животных, так и в клинических исследованиях. Блокада нейрогормональной активности продемонстрировала существенные положительные результаты у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [18, 20, 21], этого нельзя сказать про пре-

параты, блокирующие цитокиновую активность. Выявлено много биологических активных молекул – маркеров, демонстрирующих значение воспаления в прогрессировании синдрома ХСН. Определены наиболее значимые сывороточные маркеры, отражающие активность воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и С-концевая часть провазопрессина (копептин)), гемодинамического стресса (хромогранин А, адренормедуллин, ST2, предсердный (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-термальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-pro-BNP)), фиброза миокарда (пропептид проколлинатного типа I (PINP), матриксные металлопротеиназы

(MMP-2, MMP-8), тканевый ингибитор MMP-4 и N-концевой пропептид III коллагена III (PIIINP)) [22, 23]. Однако, несмотря на достигнутые успехи поиска новых ключевых звеньев патогенеза и потенциальных терапевтических мишеней, влияние на которые позволило бы изменить клиническую ситуацию относительно частоты декомпенсации, следует констатировать факт, что частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН остается высокой. Это свидетельствует, с одной стороны, о сложности механизмов воспаления при ХСН, а с другой – о нашем недостаточном понимании причинно-следственных взаимоотношений и вариантов воспалительных реакций как основы прогрессирования и обострения ХСН [21].



Рисунок. Основные клинические исследования препаратов, влияющих на прогноз ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Figure. The main clinical studies of drugs that affect the prognosis of chronic heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction

Продолжение разработки нейрогормональной теории прогрессирования ХСН привело к появлению препаратов, влияющих на систему натрийуретических пептидов. Синтетический натрийуретический пептид Я-типа – несеретид – прошел клинические испытания, однако не доказал способность уменьшать риск смерти или частоту повторных госпитализаций по поводу ДХСН в течение 30 дней по сравнению с плацебо [24].

Рекомбинантный аналог человеческого пептидного гормона релаксина-2 – многообещающий гемодинамический активный препарат с множе-

ством протективных эффектов на сердце, почки и печень путем ингибирования воспаления, окислительного стресса, некроза клеток и фиброза ткани, а также стимуляции ангиогенеза [25]. Однако в клинических испытаниях серелаксин не показал влияния на долгосрочные исходы по сравнению со стандартной терапией ДХСН [26].

К препаратам, обладающим кардиотоническими свойствами относится левосимендан, который в клинических испытаниях улучшил клиническое состояние больных в течение первых 5 дней. Однако применение левосимендана было относи-

тельно недолгим, поскольку он не смог доказать эффективность в снижении смертности от всех причин через 180 дней, кроме того, обладал аритмогенным эффектом и показал более высокий риск смерти по сравнению с плацебо [24, 27].

Завершены и выполняются исследования двух новых препаратов: уларитида и TRV0027 [28]. Уларитид – синтетическая форма натрийурети-

ческого пептида, вырабатывающегося в почках, оказал только краткосрочный (во время инфузии) положительный эффект [28]. Смешанный лиганд, антагонист рецепторов ангиотензина II TRV0027 разочаровал ожидания исследователей, не влиял на одышку, продолжительность пребывания в больнице по сравнению с плацебо, частоту повторных госпитализаций [28] (табл. 1).

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Препараты при острой сердечной недостаточности Medications for acute heart failure					
Название препарата (исследование) Name of the drug (clinical trial)	Механизм действия Mechanism of action	Эффект Effect	Основной побочный эффект Main side effect	Снижение смертности Reduction in mortality	Источник Source
Несиритид (Ascend-HF) Nesiritide (Ascend-HF)	Синтетический натрийуретический пептид В-типа Synthetic B-type natriuretic peptide	Уменьшение одышки Dyspnea reduction	Гипотония Hypotonia	Не снижает Does not reduce	[18, 22, 24]
Левосимендан (LIDO, SURVIVE, REVIVE) Levosimendan (LIDO, SURVIVE, REVIVE)	Кардиотоническое средство, повышающее чувствительность сократительных белков к Ca <sup>2+</sup> путем связывания с тропонином С миокарда Cardiotonic agent that increases the sensitivity of contractile proteins to Ca <sup>2+</sup> by binding to troponin C myocardium	Увеличение сократимости миокарда Increased myocardial contractility	Аритмогенный эффект, Сильные головные боли Arrhythmogenic effect Severe headaches	Снижает Reduces	[18, 23, 27]
Серелаксин (RELAX-AHF, RELAX-AHF II) Serelaxin (RELAX-AHF, RELAX-AHF II)	Рекомбинантный аналог человеческого пептидного гормона релаксина-2 Recombinant analogue of human peptide hormone relaxin-2	Уменьшение одышки, вазодилатация, уменьшение почечной недостаточности Dyspnea reduction, vasodilation, reduction of renal failure	Гипотония Hypotonia	Снижает Reduces	[18, 22, 24–26]
Уларитид (TRUE-AHF) Ularitide (TRUE-AHF)	Синтетическая форма натрийуретического пептида Synthetic form of natriuretic peptide	Уменьшение одышки, вазодилатация, увеличение почечного кровотока, снижение давления заклинивания легочной артерии Dyspnea reduction, vasodilation, increased renal blood flow decrease in pulmonary artery wedging pressure	Гипотония Hypotonia	Нет данных N/a	[18, 22, 24]
TRV027 (BLAST-HF)	Селективный антагонист рецепторов ангиотензина II Selective Angiotensin II Receptor Antagonist	Уменьшение одышки Dyspnea reduction	–	–	[18, 22, 24]
Омекамтив мекарбил (ATOMIC-HF, COSMIC-HF) Omcamtiv mecarbil (ATOMIC-HF, COSMIC-HF)	Активатор кардиомиозина Cardiomyosin activator	Уменьшение одышки, повышение ударного объема, повышение ФВ ЛЖ Dyspnea reduction, increase in stroke volume, increase in LV EF	Ишемия миокарда Myocardial ischemia	–	[4, 22, 24, 29]

В настоящее время появляются новые потенциальные мишени по результатам экспериментальных данных в лечении и профилактике ДХСН [28], однако поиск новых лекарственных средств для купирования и предотвращения данной патологии не является столь успешным.

## ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХСН

Поскольку в настоящее время частой причиной развития ХСН как в Европе, так и в России являются ИБС и инфаркт миокарда [30], то основными методами лечения и профилактики ишемической этиологии заболевания являются чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ). Однако единого мнения специалистов по влиянию КШ и ЧКВ на течение и исход ХСН не существует. Этой проблеме в отличие от больных ИБС без ХСН посвящено не так много исследований. В 1970-х гг. выполнены три крупных клинических исследования, одним из которых был регистр CASS. В общей сложности 2 234 пациента со стабильной ИБС рандомизированы для проведения КШ или получения медикаментозной терапии [31–33]. Несмотря на исключение пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%), мета-анализ данных исследований выявил, что у 7,2% рандомизированных пациентов ФВ ЛЖ ≤40%. И только у 4,0% из них наблюдались первичные симптомы ХСН, а не стенокардии [34], отсутствие значимого преимущества хирургического лечения над оптимальной медикаментозной терапией ХСН на отдаленные конечные точки.

Одним из последних многоцентровых исследований является STICH, в которое были включены 1 212 больных со стабильной ИБС, страдающих ХСН с ФВ ЛЖ <35%. Сформированы три группы больных: медикаментозное лечение, КШ и медикаментозное лечение, КШ с пластикой ЛЖ и медикаментозным лечением. Выявлены некоторые преимущества КШ в сравнении с медикаментозной терапией по сердечно-сосудистой смертности (33% против 28%,  $p = 0,05$ ) и комбинированным вторичным конечным точкам (смертность по сердечно-сосудистым причинам, смерть от любой причины или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) – 68% против 58%,  $p < 0,0001$ .

Однако польза КШ по анализу первичной конечной точки – смертность от любых причин – не подтверждена [16, 36, 37]. Данных за профилактическое влияние КШ или КШ с реконструкцией ЛЖ на частоту декомпенсации ХСН в доступной литературе не получено. А летальность и количество

осложнений после хирургического лечения напрямую коррелируют с величиной ФВ ЛЖ [14, 38].

Недавно Н.В. Шашкова и соавт. представили исследование среди больных со стабильной стенокардией функционального класса (ФК) II–III и наличием ХСН ФК II–III по NYHA с ФВ ЛЖ <40% и успешно выполненной ангиопластикой. Авторы заключили, что ишемическая кардиомиопатия выступает в роли неблагоприятного фактора при восстановлении коронарного кровотока и улучшения перфузии, а успешно выполненная ЧКВ у больных со сниженной ФВ ЛЖ не способствует росту ФВ ЛЖ и улучшению регионального движения стенок ЛЖ [39].

Надо понимать, что исследований по изучению влияния хирургического лечения на исход заболевания, в которые были бы включены пациенты с четко определенной ХСН, мало, а исследований среди больных с ДХСН и вовсе нет, вероятнее всего это обусловлено тяжелым состоянием больных и высокой интра- и постоперационной летальностью. В случаях механического повреждения (разрыв свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность, травмы сердца, повреждения во время инвазивных вмешательств) как причины развития ДХСН данные рекомендации по реваскуляризации миокарда основываются исключительно на мнении экспертов.

Что касается стабильного состояния больных с ИБС и проявлениями ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<35%), то им рекомендована реваскуляризация миокарда в следующих случаях. Коронарное шунтирование показано пациентам с выраженным стенозом ствола или его эквивалентом – проксимальным стенозом передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (I, C), а также пациентам с выраженным стенозом ПНА или многососудистым поражением для снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (I, A). Аневризмэктомия ЛЖ во время КШ должна рассматриваться у пациентов с большой аневризмой ЛЖ, если есть риск разрыва, большой тромб или аневризма вызывает аритмии (IIa, C). Реваскуляризация миокарда должна рассматриваться при наличии живого миокарда (IIa, B).

Коронарное шунтирование с хирургической реконструкцией ЛЖ может рассматриваться у пациентов с рубцом в бассейне ПНА, особенно если предсказуемо достигим послеоперационный конечный диастолический объем <70 мл/м<sup>2</sup> (IIb, B). ЧКВ может рассматриваться, если позволяет анатомия, при наличии живого миокарда, а хирургия не показана (IIb, C) [40].

Еще одним актуальным вопросом среди больных, страдающих ХСН с систолической дисфункцией ишемического генеза, является внезапная сердечная смерть, возникающая в 80–85% случаях [37]. Это послужило причиной продолжения поиска новых электрофизиологических методов лечения ХСН. Проводились крупные рандомизированные исследования для оценки эффективности бивентрикулярной электрокардиостимуляции при лечении пациентов с ХСН (PATH-CHF I, PATH-CHF II, MUSTIC, MIRACLE) и по использованию имплантации кардиодефибрилятора (ИКД) для профилактики ВСС с ХСН (MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT) [39, 41, 42]. Результаты исследования RESCUE, проводимого среди больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, показали значительное снижение общей смертности в группе больных после КШ (35,8%) и кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) (15,3%), уменьшение числа повторных госпитализаций – 9,9% против 28,7% [43]. По результатам мета-анализа

крупных рандомизированных исследований показано достоверное снижение риска смерти на 20% при ИКД и КРТ [17].

Использование КРТ является клинически доказанным методом лечения ХСН, сопровождающейся диссинхронией сердца. Направлено КРТ на улучшение качества жизни, клинического статуса ХСН и увеличение продолжительности жизни за счет обратного ремоделирования сердца и повышения ФВ ЛЖ. Однако стоит заметить, что при ишемической кардиомиопатии улучшить ФВ ЛЖ сложнее, поскольку обратное ремоделирование происходит менее благоприятно [14]. Существует значительное количество нереспондеров – лиц, у которых не удавалось достичь предполагаемого эффекта от КРТ и ИКД, что явилось основной причиной проведения клинических исследований, направленных на уточнение критериев для отбора пациентов на данный вид оперативного лечения. Основные исследования представлены в табл. 2 [14, 44–46].

Т а б л и ц а 1  
Table 1

Клинические исследования с использованием девайсной терапии у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ Clinical trials using device therapy in patients with CHF and LV EF		
Название, год Name, year	Исследование Clinical trial	Результат Result
MUSTIC SR, 2001	Проспективное рандомизированное, перекрестное слепое исследование среди 67 пациентов с ХСН ФК III по NYHA, ФВ ЛЖ < 35% с QRS 150 мс и более, СР A prospective randomized, cross-over blind study among 67 patients with CHF FC III by NYHA, LV EF < 35% with QRS 150 ms or more, SR	Резкое сокращение количества госпитализаций по поводу ХСН; улучшение ФК ХСН по NYHA; улучшение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам A sharp reduction in the number of hospitalizations for heart failure; improvement of CHF FC by NYHA; improvement of the quality of life and exercise tolerance
MIRACLE, 2002	Проспективное рандомизированное, перекрестное двойное слепое исследование среди 323 пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA, ФВ ЛЖ ≤ 35% с QRS 150 мс и более, СР A prospective randomized, cross-double-blind study among 323 patients with CHF FC III – IV by NYHA, LV EF ≤ 35% with QRS 150 ms and more, SR	Улучшение ФВ ЛЖ и снижение митральной регургитации у пациентов с КРТ, по сравнению с ОМТ; уменьшение массы миокарда ЛЖ; улучшение диастолической функции ЛЖ Improvement of LV EF and reduction of mitral regurgitation in patients with CRT, compared with ODT; decrease in LV myocardial mass; improvement of LV diastolic function
MIRACLE ICD, 2003	Рандомизированное, двойное слепое параллельно контролируемое исследование среди 369 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией, ФВ ЛЖ ≤ 30%, длительностью комплекса QRS 130 мс и более и ХСН ФК I–II по NYHA, СР A randomized, double-blind, parallel controlled study among 369 patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy, LV EF ≤ 30%, QRS complex duration of 130 ms and more, and CHF FC I–II by NYHA, SR	Существенное снижение смертности от ХСН в группе с КРТ-Д, чем среди пациентов с ИКД; снижение госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН в группе с КРТ-Д (при исходном QRS 150 мс и более) на 41%; уменьшение объема ЛЖ и увеличением ФВ ЛЖ Significant reduction in mortality from CHF in the group with CRT-D as compared to patients with ICD; a decrease in hospitalizations for progression of CHF in the group with CRT-D (with an initial QRS of 150 ms or more) by 41%; decrease in LV volume and increase in LV EF

COMPANION, 2004	<p>Рандомизированное. Сравнение трех групп (КРТ, КРТ-Д, ОМТ) среди 1 520 пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 35\%</math> и QRS 120 мс и более, СР</p> <p>Randomized. Comparison of three groups (CRT, CRT-D, ODT) among 1 520 patients with CHF FC III–IV by NYHA, LV EF <math>\leq 35\%</math> and QRS 120 ms and more, SR</p>	<p>В группе КРТ в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН на 19% по сравнению с группой ОМТ. В группе КРТ-Д в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН на 20% по сравнению с группой ОМТ. В группе КРТ-Д в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин на 36% по сравнению с группой ОМТ</p> <p>In the CRT group in combination with ODT, the risk of all-cause mortality or hospitalization for CHF decreased by 19% compared with the ODT group.</p> <p>In the group, CRT-D combined with ODT decreased the risk of all-cause mortality or hospitalization for CHF by 20% compared with the ODT group.</p> <p>In the group of CRT-D in combination with ODT, the risk of all-cause mortality decreased by 36% compared with the ODT group</p>
CARE-HF, 2005	<p>Проспективное рандомизированное исследование двух групп ОМТ против ОМТ и КРТ у 813 пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 35\%</math>, QRS 120 мс и более, СР</p> <p>A prospective randomized study of two groups of ODT against ODT and CRT in 813 patients with CHF FC III–IV by NYHA, LV EF <math>\leq 35\%</math>, QRS 120 ms and more, SR</p>	<p>Увеличение ФВ ЛЖ на 3,7% через 3 мес и 6,9% через 18 мес; увеличение ФВ ЛЖ на 25% в группе КРТ по сравнению с медикаментозной терапией; сокращение нарушения внутрижелудочковой проводимости, митральной регургитации и конечного систолического объема</p> <p>The increase in LV EF by 3.7% after 3 months and 6.9% after 18 months; an increase in LV EF by 25% in the CRT group compared with drug therapy; reduction of intraventricular conduction, mitral regurgitation and end systolic volume</p>
REVERSE, 2008	<p>Проспективное рандомизированное, перекрестное двойное слепое исследование. Сравнение двух групп КРТ/КРТ-Д и ОМТ среди 610 пациентов с ХСН ФК I–II по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 40\%</math>, СР</p> <p>A prospective, randomized, cross-over double-blind study. Comparison of two groups of CRT / CRT-D and ODT among 610 patients with CHF FC I–II by NYHA, LV EF <math>\leq 40\%</math>, SR</p>	<p>В группе с КРТ/КРТ-Д достоверно уменьшились размеры ЛЖ; увеличилась продолжительность жизни с КРТ на 2,26 года по сравнению с ОМТ; улучшился клинический статус по сравнению с контрольной группой</p> <p>In the group with CRT / CRT-D, the size of the LV was significantly reduced; life expectancy increased from CRT by 2.26 years compared with the ODT; clinical status has been improved compared to control group</p>
MADIT-CRT, 2009	<p>Рандомизированное исследование двух групп (КРТ и КРТ-Д) среди 1 820 пациентов с ишемической или неишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ <math>\leq 30\%</math>, QRS 130 мс или более, СР</p> <p>Randomized study of two groups (CRT and CRT-D) among 1,820 patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy with LV EF <math>\leq 30\%</math>, QRS 130 ms or more, SR</p>	<p>Снижение событий ХСН на 41% в группе с КРТ (с исходным QRS 150 мс или более); снижение объема ЛЖ и улучшение ФВ ЛЖ</p> <p>Decrease in CHF events by 41% in the group with CRT (with initial QRS 150 ms or more); decrease in LV volume and improvement of LV EF</p>
RAFT, 2010	<p>Сравнение двух групп с КРТ и КРТ-Д среди пациентов с ХСН ФК II–III по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 30\%</math>, QRS 120 мс и более с СР или ФП</p> <p>Comparison of two groups with CRT and CRT-D among patients with CHF FC II–III by NYHA, LV EF <math>\leq 30\%</math>, QRS 120 ms and more with SR or AF</p>	<p>Снижение объема ЛЖ и улучшение ФВ ЛЖ; в группе КРТ-Д частота госпитализаций и смертей, связанных с ХСН, общая смертность достоверно ниже, чем в группе ИКД</p> <p>Reduction of LV volume and improvement of LV EF; in the group of CRT-D, the frequency of hospitalizations and deaths associated with CHF, the overall mortality is significantly lower than in the ICD group</p>

П р и м е ч а н и е. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия; КРТ-Д – кардиоресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИКД – имплантация кардиодефибриллятора; СР – синусовый ритм; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ФП – фибрилляция предсердий.

N o t e. CHF – chronic heart failure; FC – functional class; CRT – cardiac resynchronization therapy; CRT-D – cardiac resynchronization therapy with defibrillator function; LVEF – left ventricular ejection fraction; ICD – implantation of cardiac defibrillator; SR – sinus rhythm; ODT – optimal drug therapy; AF – atrial fibrillation.

Таким образом, ИКД показана больным с ХСН и ФВ ЛЖ < 5%, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, с целью снижения риска внезапной сердечной смерти.

В свою очередь, КРТ рекомендована симптомным больным с ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS  $\geq 150$  мс, с блокадой левой ножки пучка Гиса, ФВ  $\leq 35\%$ , несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, с целью уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности (I, A) [14].

Больным с симптомами ХСН, со сниженной ФВ ЛЖ и незначительной удлинённой продолжительностью QRS, но которые не соответствуют критериям для КРТ, проводится модуляция сердечного сокращения. Это метод, основанный на стимуляции сердца в абсолютный рефрактерный период, оказывающий положительный инотропный эффект, как и КРТ, увеличивает сократимость сердца без увеличения потребности миокардом в кислороде [47].

Больные с терминальной стадией ХСН, плохо поддающейся медикаментозному лечению, становятся претендентами на трансплантацию сердца. Учитывая тот факт, что трансплантация сердца в РФ практически не проводится, были разработаны альтернативные методы ведения пациентов (системы вспомогательного кровообращения) [15]. Искусственный левый желудочек (ИЛЖ) используется для ожидания пересадки сердца, разгрузки миокарда для восстановления его функции и как средство «окончательной терапии» – аналог искусственного сердца при невозможности трансплантации [15].

Результаты исследования REMATCH по постановке ИЛЖ Thoratec с терминальной стадией ХСН по сравнению с медикаментозной терапией показали снижение летальности в течение 1-го наблюдения в группе с ИЛЖ (8%) по сравнению с контрольной группой (23%). Аналогичная ситуация с летальностью была в течение 2 лет наблюдения (25 и 52% соответственно), снижение риска смерти составило 48%. В настоящее время созданы усовершенствованные ИЛЖ, представленные HeartMate II, HeartMate III [14, 15, 48]. Основное преимущество ИЛЖ третьего поколения в том, что он имплантируется интраорально, тем самым геморрагические и инфекционные осложнения сводятся к минимуму [14, 49]. После имплантации ИЛЖ до трансплантации сердца доживают примерно 70–80% больных, тогда как при инотропной поддержке с внутриаортальной баллонной контрпульсацией или без нее – лишь 36%. Из этих больных примерно

80% после трансплантации сердца выписываются домой [15].

Учитывая дороговизну и труднодоступность альтернативных методов лечения резистентной ХСН, смертность остается высокой, что обуславливает необходимость поиска новых мишеней патогенетической медикаментозной терапии ХСН, предотвращающей ее декомпенсацию.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ ИБС И ХСН ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Воспаление – это универсальная реакция на любое повреждение в организме, и ишемия миокарда не является исключением [50, 51]. Врожденный иммунитет обеспечивает глобальную неспецифическую защиту от патогенов и (или) повреждение тканей, в то время как адаптивная иммунная система обеспечивает высокоспецифичный ответ, который опосредуется В- и Т-клетками [21]. Учитывая тот факт, что ишемия миокарда – наиболее распространенная этиология развития ХСН, большое внимание уделяется изучению активации системы врожденного иммунитета при ишемическом повреждении миокарда, включающее активацию Toll-подобных рецепторов и фактора транскрипции  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), который управляет продукцией цитокинов и хемокинов. Помимо этого происходит активация системы комплемента и рецепторов конечных продуктов гликирования [49, 52–54].

Во время ишемии миокарда в крови повышается концентрация маркеров воспалительного ответа, таких как цитокины, интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , IL-6, -8, -10; TNF- $\alpha$ ; молекулы адгезии и др. В начале воспаления последовательно начинают секретироваться TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и -6 [55]. Затем IL-6 начинает подавлять выработку IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса, тем самым оказывая как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Основное действие IL-6 связано с оказанием кофакторного действия на пролиферацию Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток. Обнаружена также способность IL-6 переводить воспаление из острой фазы в хроническую с привлечением мононуклеаров. Еще один провоспалительный цитокин, IL-8, который участвует в инициации и поддержании воспаления, отвечает за индукцию адгезивных молекул. TNF- $\alpha$  влияет на эндотелий, усиливает экспрессию молекул адгезии, активирует макрофаги,

нейтрофилы, обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Исследования установили, что выраженность экспрессии IL-1 $\beta$  зависит от тяжести течения стенокардии, а экспрессия IL-6 и TNF- $\alpha$  коррелирует с неблагоприятным прогнозом ИБС. Основными негативными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, ремоделирование сердца, активация апоптоза кардиомиоцитов. В свою очередь, IL-10 является сильным деактиватором моноцитов и супрессором различных провоспалительных цитокинов. Доказано, что IL-10 уменьшает тяжесть воспалительного ответа и приводит к благоприятному ремоделированию сердца. Также разрешению воспаления и восстановлению тканей способствует TNF- $\beta$ , ингибируя синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  [55, 56].

При несостоятельности иммунного ответа острое воспаление при ишемии миокарда переходит в хроническое, способствует ремоделированию сердца, и как следствие, развитию ХСН [57]. В немногих клинических исследованиях изучалась роль иммунных клеток у больных с ХСН ишемического генеза. Последние данные свидетельствуют о роли Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в прогрессировании ХСН. TLR4 экспрессируется на клеточной поверхности кардиомиоцитов и миелоидных клеток и распознает специфические лиганды, связанные с повреждением, называемые дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами (ДАМП) и патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, которые образуются из поврежденных клеток-хозяев и патогенов соответственно. Передача сигнала осуществляется через NF- $\kappa$ B, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза. Многие триггеры, включая ишемию, могут стимулировать кардиомиоциты для высвобождения ДАМП, такие как белок теплового шока, группа белков высокой подвижности (box-1 (HMGB1), аденозинтрифосфат) и реактивные виды кислорода. Кроме того, повышение активности TLR4 приводит к прогрессированию ХСН, а блокада TLR4 улучшает функцию левого желудочка при ИКМП. Возможно предположить, что постоянное стимулирование TLR4 приводит к прогрессированию ХСН, по-видимому, через ДАМП [50, 51].

Несколько исследований продемонстрировало повышенную экспрессию и выделение воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1, -6, -18, кардиотрофин-1 (CT-1) и Fas-лиганда, а также несколько хемокинов (например, моноцитарный хемоаттрактантный пептид (MCP)-1/

CCL2, IL-8/CXCL8, CXCL16 и CCL21) у пациентов с ХСН [55]. Уровень этих молекул в плазме, по-видимому, напрямую зависит от ФК NYHA и ФВ ЛЖ. Ряд экспериментальных исследований показал, что биологические эффекты цитокинов могут объяснять некоторые аспекты синдрома ХСН, а патогенную роль воспалительных цитокинов при ХСН подтверждают различные модели, представленные с помощью трансгенных мышей. Таким образом, воспалительные цитокины могут модулировать функции миокарда различными механизмами, включая стимуляцию гипертрофии и фиброза путем прямого воздействия на кардиомиоциты и фибробласты, ухудшение сократительной функции миокарда путем воздействия на внутриклеточный транспорт кальция и трансдукцию сигнала через  $\beta$ -адренергические рецепторы, индукцию апоптоза и стимуляцию генов, участвующих в ремоделировании миокарда [57].

Гибель клеток миоцитов играет важную роль в прогрессировании ХСН. Апоптоз и некроз происходят в зонах повреждения и воспаления в миокарде, причем апоптоз является доминирующим процессом на начальных стадиях после ишемического повреждения миокарда. Развитие ХСН может быть вызвано значительными потерями миоцитов в острую фазу ишемии миокарда, а также благодаря хроническому апоптозу. Однако гибель клеток, не локализованная в пораженной ишемической зоне, а в более отдаленных участках миокарда, приводит к уменьшению сократительных резервов и, следовательно, к прогрессированию ХСН [50].

Несмотря на накопленные знания, проведенные исследования с этанерсептом (RENEWAL) [58], инфликсимабом (АТТАСН) [59] и АСCLAIM [60], направленные на медикаментозную блокаду различных цитокинов, показали нейтральные или негативные результаты в лечении ХСН [10, 50]. Полученные данные подтверждают несостоятельность цитокиновой теории [49, 54, 59], которая не может дать целостного представления о воспалительном механизме развития ХСН. Это послужило основой для начала изучения клеточно-молекулярного фенотипа воспаления ткани миокарда с помощью современных технологий [61].

В настоящий момент для определения клеточно-морфологического характера воспалительного инфильтрата в ткани миокарда используется эндомиокардиальная биопсия с последующим выполнением иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическими критериями воспаления являются присутствие по меньшей мере 14 лейкоцитов/мм<sup>2</sup> в миокарде, включая до

4 моноцитов/ $\text{мм}^2$  и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов [56]. Более того, иммуногистохимическое исследование позволяет верифицировать кардиотропные вирусы, такие как энтеровирус (особенно Коксаки), вирус герпеса человека 1- и 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа, аденовирус, парвовирус В19 и вирус Эпштейна – Барра [56, 57, 61].

Часто встречаемым типом воспаления в ткани миокарда является вирусное, однако немалую роль в remodelировании сердца и прогрессирование ХСН играют аутоиммунное воспаление, а также сочетание вирусного и аутоиммунного воспалений [61]. Аутоиммунное воспаление определяется при наличии иммуногистохимических критериев воспаления и сывороточных сердечных аутоантител при отсутствии кардиотропных вирусов в ткани миокарда [62].

Важное прогностическое значение неблагоприятного исхода имеет обнаружение иммуногистохимических данных воспалительной инфильтрации и экспрессии в миокарде HLA класса II, а не обнаружение вирусного генома [53]. Блокировка TLR4 приводит к элиминации вируса и уменьшению очага повреждения в миокарде, а TLR3 и TLR9 необходимы для распознавания вируса и формирования противовирусного ответа. В свою очередь, блокировка TLR3, TLR9, а также уменьшение количества моноцитов, макрофагов и дендритных клеток могут привести к смерти от вирусного миокардита. При этом активация макрофагов и подавление активности моноцитов приводят к благоприятному исходу. Это указывает на то, что эффекты моноцитов и макрофагов еще не определены до конца [56].

Уже давно известно, что распознавание антигенов хозяев и образование аутоантител у части больных могут инициировать и (или) поддерживать воспаление и таким образом способствовать прогрессированию ХСН. Экспериментальная модель воспалительной реакции при СН на животных показала важность высвобождения ДАМП и активацию моноцитов в патогенезе аутоиммунного воспаления, приводящего к дисфункции ЛЖ. При этом ингибирование рекрутирования моноцитов с помощью коротких интерферирующих РНК (siRNA) CCR2 привело к снижению иммунной клеточной инфильтрации, фиброзу и увеличению ФВ ЛЖ [62]. Доказана регуляторная роль IL-17A, вырабатываемого Т-хелперами (Th17) в прогрессировании ХСН и приводящего к дисфункции ЛЖ. Нейтрализация IL-17A уменьшает воспалительный ответ, включая снижение некоторых провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 $\beta$

и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Индуктором IL-17A выступает IL-23. В условиях острого воспаления подавление выработки IL-23 или IL-17A улучшает репаративную функцию миокарда. Однако неясна роль IL-17A при ишемической кардиомиопатии или инфекционном воспалении [56]. В последнее время стало известно, что при прогрессировании СН наблюдается увеличение дифференцировки Т-лимфоцитов и уровня IL-6, что свидетельствует об ускоренном старении иммунной системы, оказывая негативное влияние на адаптивную иммунную реакцию и провоцируя аномальные эффекты воспаления [63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль воспалительной реакции в патогенезе ишемии ХСН хорошо изучена [39]. Вместе с тем противовоспалительных средств, оказывающих влияние на патогенез и исходы ХСН, в данный момент не разработано. Это наталкивает на мысль о разнообразии типов воспаления в ткани миокарда. Остается открытым вопрос о клиническом течении при различных типах воспаления. Неясным остается и тот факт, что у одних воспалительная реакция, развивающаяся на повреждение миокарда, разрешается самостоятельно, а у других приводит к развитию дисфункции ЛЖ и кардиомиопатии. Нерешенные вопросы требуют проведения трансляционных и экспериментальных исследований, направленных на изучение воспалительного компонента в патогенезе ХСН и ее декомпенсации.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано Федеральной целевой программой «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miry T., Peacock F.W., McMurray J.J., Bueno H., Christ M., Maisel A.S., Cullen L., Cowie M.R., Di Somma S., Martín Sánchez F.J., Platz E., Masip J., Zeymr U., Vrints C., Price S., Mebazaa A., Mueller C. European Society of Cardiology – acute cardiovascular care association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department. *European Heart*

- Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016; 1–10. DOI: 10.1177 / 2048872616633853.
2. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014; 29 (3): 8–12. [Garganeyeva A.A., Bauer V.A., Borel' K.N. Pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of modern society. Epidemiological aspects (literature review) *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) – Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014; 29 (3): 8–12 (in Russ.)].
  3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., Ferranti S., Després J., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jiménez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. Heart disease and stroke statistics – 2016 update. A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 135 (20): e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
  4. Teerlink J.R., Alburikan K., Metra M., Rodgers J.E. Acute decompensated heart failure update. *Current Cardiology Reviews*. 2015 Feb., 11 (1): 53–62. DOI: 10.2174/1573403X09666131117174414.
  5. Энглевский Н.А., Гутор С.С., Шилов Б.В., Казаков В.А., Андреев С.А., Суходоло И.В. Создание программного комплекса для автоматизации морфометрии миокарда при выборе метода оперативного лечения больных ишемической кардиомиопатией. *Медицинские информационные системы*. 2014; 2: 33–39. [Englevskiy N.A., Gutor S.S., Shilov B.V., Kazakov V.A., Andreyev S.L., Sukhodolo I.V. Creation of a software package for automation of myocardial morphometry when choosing the method of surgical treatment of patients with ischemic cardiomyopathy. *Meditsinskie informatsionnye sistemy*. 2014; 2: 33–39 (in Russ.)].
  6. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 1: 11–15. [Oganov R.G. New opportunities for improving the quality and life expectancy of patients with stable coronary heart disease. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2015; 1: 11–15 (in Russ.)].
  7. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure. *NIH Public Access*. 2013; 113 (6): 646–659. DOI: 10.1161 / CIRCRESAHA.113.300268.
  8. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии. *Сердечная недостаточность*. 2011; 2: 93–100. [Kovaleva O.N. Correction of cytokine aggression in heart failure: theoretical background and practical realities. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2011; 2: 93–100 (in Russ.)].
  9. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides T., Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016; 21 (2): 169–176. DOI: 10.1007 / s10741-016-9533-z.
  10. Farmakis D., Parisis J., Lekakis J., Philippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Rev. Esp. Cardiol*. 2015; 68 (3): 245–248. DOI: 10.1016/j.rec.2014.11.004.
  11. Gheorghide M., Vaduganathan M., Fonarow G. et al. Rehospitalization for heart failure problems and perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61 (4): 391–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.
  12. Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Повторные госпитализации у больных с синдромом острой декомпенсации ХСН. Особенности, прогностическая значимость, новые подходы к снижению риска их возникновения. *Российский медицинский журнал. Кардиология*. 2013; (12): 612–616. [Arutyunov A.G., Arutyunov G.P. Repeated hospitalizations in patients with the syndrome of acute decompensation of CHF. Features, prognostic significance, new approaches to reducing the risk of their occurrence. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Kardiologiya – Russian Medical Journal*. 2013; (12): 612–616 (in Russ.)].
  13. Piepoli M., Binno S., Villani G.Q., Cabassi A. Management of oral chronic pharmacotherapy in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (2): 321–326. DOI: 10.1016 / j.ijcard.2014.07.085.
  14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parisis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., Meier P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
  15. Чазов Е.И. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014; 2: 4–36. [Chazov E.I. Diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal – Eurasian Heart Journal*. 2014; 2: 4–36 (in Russ.)].
  16. Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Вспомогательное кровообращение и сердечная недостаточность. *Неотложная кардиология*. 2015; 3: 3–9. [Akchurin R.S., Tereshchenko S.N. Auxiliary blood circulation and heart failure. *Neotlozhnaya kardiologiya – Emergency Cardiology*. 2015; 3: 3–9 (in Russ.)].

17. Thomsen M.M., Lewinter C., Kshber L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. *ESC Heart Failure*. 2016; 3 (4): 235–244. DOI: 10.1002/ehf2.12094.
18. Metra M., Teerlink J.R. *Heart failure. Lancet*. 2017; 390 (10106): 1981–1995. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31071-1.
19. Канорский С.Г., Мамедов М.Н. Конгресс Европейского общества кардиологов (Барселона, 2014); результаты важнейших клинических исследований. *Кардиология*. 2015; 55 (3): 85–90. [Kanorskiy S.G., Mamedov M.N. Congress of the European Society of Cardiology (Barcelona, 2014); the results of the most important clinical studies. *Kardiologiya*. 2015; 55 (3): 85–90 (in Russ.)]. doi.org/10.18565/cardio.2015.3.85-90.
20. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры. *Кардиология*. 2012; 52 (3): 53–64. [Kharchenko E.P. Heart failure: a pathogenetic continuum and biomarkers. *Kardiologiya*. 2012; 52 (3): 53–64 (in Russ.)].
21. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ. Res*. 2015; March 27; 116 (7): 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
22. Bonsu K.O., Owusu I.K., Buabeng K.O., Reidpath D.D., Kadirvelu A. Review of novel therapeutic targets for improving heart failure treatment based on experimental and clinical studies. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12: 887–906. DOI: 10.2147/TCRM.S106065.
23. Braunwald E. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013; 1 (1): 1–20. http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.10.002.
24. Tran H.A., Lin F., Greenberg B.H. Potential new drug treatments for congestive heart failure. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016; 25 (7): 811–826. DOI: 10.1080/13543784.2016.1181749.
25. Unemori E., Pharmacol B.J. Serelax in in clinical development: past, present and future. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174 (10): 921–932. DOI: 10.1111/bph.13695.
26. Tietjens J., Teerlink J.R. Serelaxin and acute heart failure. *J. Heart*. 2016; 2: 95–99. DOI: 10.1136/heart-jnl-2014-306786.
27. Косицина И.В., Ускач Т.М., Голубев А.В. Многократное применение левосимендана в лечении декомпенсированной сердечной недостаточности. *Неотложная кардиология*. 2015; 3: 32–37. [Kositsina I.V., Uskach T.M., Golubev A.V. Multiple application of levosimendan in the treatment of decompensated heart failure. *Neotlozhnaya kardiologiya – Emergency Cardiology*. 2015; 3: 32–37 (in Russ.)].
28. Yandrapalli S., Tariq S., Aronow W.S. Advances in chemical pharmacotherapy for managing acute decompensated heart failure. *Expert Opin. Pharmacother*. 2017; 18 (5): 471–485. DOI: 10.1080/14656566.2017.1299708.
29. Starling R.C. Cardiac Myosin Activators for the Treatment of Heart Failure Stop Now or Push Ahead? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67 (12): 1456–1458. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.038.
30. Pauly D.F. Managing Acute Decompensated. *Heart Failure*. 2014; 32 (1): 145–149. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2013.09.011
31. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival data. *Circulation* 1983; 68: 939–950 https://doi.org/10.1161/01.CIR.68.5.939.
32. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N. Engl. J. Med*. 1984; 311: 1333–1339. DOI: 10.1056/NEJM1984112231121202.
33. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N. Engl. J. Med*. 1988; 319 (6): 332–337. DOI: 10.1056/NEJM198808113190603.
34. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; 344: 563–570. doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91963-1
35. Чернявский А.М., Марченко А.В., Караськов А.М. Хирургическое лечение сердечной недостаточности, осложненной ишемической болезнью сердца. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; под ред. А.М. Чернявского. Новосибирск: ФГБУ «ННИИПК им. акад. Мешалкина» Минздрава России, 2014: 49–127. [Chervyanskiy A.M., Marchenko A.V., Karas'kov A.M. Surgical treatment of heart failure complicated by coronary heart disease. In: Surgical treatment of end-stage heart failure; edit. A.M. Chernyavskij. Novosibirsk: FGBU “NIIIPK im. akad. Meshalkina” Minzdrava Rossii Publ., 2014: 49–127 (in Russ.)].
36. Velazquez E.J., Lee K.L., O'Connor C.M., Oh J.K., Bonow R.O., Pohost G.M., Feldman A.M., Mark D.B., Panza J.A., Sopko G., Rouleau J.L., Jones R.H.; STICH Investigators. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 134 (6): 1540–1547. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.05.069.
37. Agnetti G., Piepoli M.F., Siniscalchi G., Nicolini F. New Insights in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure [Electronic resource]. *BioMed Research International*. 2015: 265–260. doi.org/10.1155/2015/265260.
38. Шипулин В.М., Казаков В.А., Суходоло И.В., Козлов Б.Н., Гутор С.С., Бабокин В.Е., Лежнев А.А. Оценка функциональной морфологии миокарда – ключ к успеху в лечении хронической сердечной недостаточности. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; под ред. А.М. Чернявского. Новосибирск: ФГБУ «ННИИПК

- им. акад. Е.Н. Мешалкина » Минздрава России, 2014: 15–48. [Shipulin V.M., Kazakov V.A., Suhodolo I.V., Kozlov B.N., Gutor S.S., Babokin V.E., Lezhnev A.A. Evaluation of functional myocardial morphology is the key to success in the treatment of chronic heart failure. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; edit. А.М. Chernyavskij. Novosibirsk: FGBU “NNIIPK im. akad. Meshalkina” Minzdrava Rossii Publ., 2014: 15–48 (in Russ.)].
39. Пашкова Н.В., Терещенко С.Н., Самойленко Л.Е. Влияние ангиопластики на клиническое течение заболевания, перфузию и сократительную способность миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология*. 2014; 54 (4): 21–27. [Shashkova N.V., Tereshchenko S.N., Samoylenko L.E. Effect of angioplasty on the clinical course of the disease, perfusion and contractility of the myocardium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Kardiologiya*. 2014; 54 (4): 21–27 (in Russ.)]. dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.4.21-27.
  40. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F., Richter D.J., Schauerte P., Uva M.S., Stefanini G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 2 (118): 5–81. *Russian Journal of Cardiology*
  41. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Сердечная недостаточность и внезапная смерть. *Анналы аритмологии*. 2009; 6 (4): 7–20. [Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.N. Heart failure and sudden cardiac death. *Annaly aritmologii – Annals of Arrhythmology*. 2009; 6 (4): 7–20 (in Russ.)].
  42. Попов С.В., Лебедев Д.И., Савенкова Г.М. Криволапов С.Н., Соколов А.А., Минин С.М., Баталов Р.Е. Возможности кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; под ред. А.М. Черныявского. Новосибирск: ФГБУ «ННИИПК им. акад. имени Мешалкина» Минздрава России, 2014: 320–369. [Popov S.V., Lebedev D.I., Savenkova G.M., Krivolapov S.N., Sokolov A.A., Minin S.M., Batalov R.E. The possibilities of cardioresynchronizing therapy in the treatment of congestive heart failure. In: Surgical treatment of end-stage heart failure; edit. А.М. Chernyavskij. Novosibirsk: FGBU “NNIIPK im. akad. Meshalkina” Minzdrava Rossii Publ., 2014: 320–369 (in Russ.)].
  43. Romanov A., Goscinska-Bis K., Bis J., Chernyavskiy A., Prokhorova D., Syrtseva Y., Shabanov V., Alsov S., Karaskov A., Deja M., Krejca M., Pokushalov E. Cardiac resynchronization therapy combined with coronary artery bypass grafting in ischemic heart failure patients: long-term results of the RESCUE study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015; 50 (1): 36–41. DOI: 10.1093/ ejcts/ ezv448.
  44. Ojo A., Tariq S., Harikrishnan P., Iwai S., Jacobson J.T. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Interv. Cardiol. Clin*. 2017; 6 (3): 417–426. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.03.010.
  45. Бокерия О.Л., Калысов К.А. Роль электрокардиографических параметров при прогнозировании эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (2): 22–31. [Bokeriya O.L., Kalysov K.A. The role of electrocardiographic parameters in predicting the effectiveness of cardiac resynchronizing therapy. *Annaly aritmologii – Annals of Arrhythmology*. 2012; 9 (2): 22–31 (in Russ.)].
  46. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A., Cleland J., Deharo J.C., Delgado V., Elliott P.M., Gorenek B., Israel C.W., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., Vardas P.E. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2014; 67 (1): 58. DOI: 10.1016/j.rec.2013.11.003.
  47. Abi-Samra F., Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016; 21 (6): 645–660. DOI: 10.1007/s10741-016-9571-6.
  48. Schmitto J.D., Hanke J.S., Rojas S.V., Avsar M., Haverich A. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015; 34 (6): 858–860. doi.org/10.1016/j.healun.2015.03.001.
  49. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Иванюк Е.Э., Кжышковская Ю.Г., Карпов Р.С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37 (6): 305–312. [Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Ivanyuk E.E., Kzhyshkovskaya Yu.G., Karpov R.S. Functional plasticity of monocytes / macrophages in the processes of regenerative regeneration and postinfarction remodeling of the heart. *Immunologiya – Immunology*. 2016; 37(6): 305–312 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-311.
  50. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ. Res*. 2015; 116 (7): 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
  51. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M., Felix S.B., Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Failure Reviews*. 2013; 18 (6): 715–732. DOI: 10.1007/s10741-012-9364-5.
  52. Rogovskaya Y.V., Botalov R.E., Ryabov V.V. Histopathologic, immunohistochemical features and profile

- of viral antigens in patients with myocarditis. *Advanced Materials Research*. 2015; 683: 447–452. DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.683.487.
53. Hofmann U., Frantz S. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108 (4): 356. DOI: 10.1007/s00395-013-0356-y.
54. Gombozhapova A., Rogovskaya Y., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyshkowska J., Popov S.V., Karpov R.S., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017; 24 (1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
55. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A., Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 443: 71–77. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
56. Dick S.A., Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circulation Research*. 2016; 119 (1): 159–176. doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.116.308030.
57. Dominguez F., Kьhl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschupe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016; 69 (2): 178–187. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.015.
58. Mann D.L., McMurray J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S., Djian J., Drexler H., Feldman A., Kober L., Krum H., Liu P., Nieminen M., Tavazzi L., Veldhuisen D., Waldenstrom A., Warren M., Westheim A., Zannad F., Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004; 109 (13): 1594–1602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
59. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003; 107 (25): 3133–3140. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
60. Torre-Amione G., Anker S.D., Bourge R.C., Colucci W.S., Greenberg B.H., Hildebrandt P., Keren A., Motro M., Мой Л.А., Otterstad J.E., Pratt C.M., Ponikowski P., Rouleau J.L., Sestier F., Winkelmann B.R., Young J.B. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008; 371 (9608): 228–236. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60134-8.
61. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliц Т., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (33): 2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.
62. Leuschner F., Courties G., Dutta P., Mortensen L.J., Gorbatov R., Sena B., Novobrantseva T.I., Borodovsky A., Fitzgerald K., Koteliensky V., Iwamoto Y., Bohlender M., Meyer S., Lasitschka F., Meder B., Katus H., Lin C., Libby P., Swirski F.K., Anderson D.G., Weissleder R., Nahrendorf M. Silencing of CCR2 in myocarditis. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (23): 1478–1488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu225.
63. Cocco G., Jerie P., Amiet P., Pandolfi S. Inflammation in heart failure: known knowns and unknown unknowns. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017; 18 (12): 1225–1233. DOI: 10.1080/14656566.2017.1351948.

Поступила в редакцию 11.12.2017

Подписана в печать 09.11.2018

Кручинкина Екатерина Владимировна, аспирант, отделение неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9409-9085

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение функциональной и ультразвуковой диагностики, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-8573-5695.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1415-3932.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН; вед. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4358-7329.

(✉) Кручинкина Екатерина Владимировна, e-mail: katy990@mail.ru.

УДК 616.12-008.46-002.2-092-08-035

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-238-253>

For citation: Kruchinkina E.V., Ryabova T.R., Batalov R.E., Ryabov V.V. Modern approaches to treatment of patients with decompensated chronic heart failure. the role of inflammation in the pathogenesis of decomposition. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 238–253.

## Modern approaches to treatment of patients with decompensated chronic heart failure: the role of inflammation in the pathogenesis of decomposition

Kruchinkina E.V.<sup>1</sup>, Ryabova T.R.<sup>1</sup>, Batalov R.E.<sup>1</sup>, Ryabov V.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS) 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>2</sup> *National Research Tomsk State University (NR TSU) 36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

It was established that in patients with chronic heart failure (CHF), including CHF with reduced ejection fraction, as well as acute decompensated CHF, the level of serum inflammatory markers was increased. Moreover, experimental studies have shown repeatedly that activation of mechanisms of immune response in the myocardium provokes left ventricular remodeling and progression of left ventricular dysfunction. Nonetheless, clinical studies of anti-inflammatory drugs, including those aimed at blockage of cytokines have been neutral or negative with respect to the primary end points of the trials, and in some patients, resulted in worsening CHF or death. This review discusses variants of the types of inflammation in the myocardium, their immune mediators involved in the pathogenesis of CHF and its progression. Mechanisms of the pathogenesis of inflammatory cardiomyopathy leading to HF are discussed. A more precise conclusion about inflammatory phenotype in myocardial tissue, which will identify therapeutic targets in the treatment of CHF is necessary. Additionally, the review presents modern data about tactics for managing patients with acute decompensation of CHF with systolic dysfunction, which includes optimal medication, invasive and device therapy.

**Key words:** decompensation of chronic heart failure, inflammatory cardiomyopathy, systolic dysfunction, endomyocardial biopsy, immunohistochemical analysis.

### 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

The study was supported by the Federal Targeted

Program “Research and Development in Priority Areas for the Development of the Scientific and Technological Complex of Russia for 2014–2020”. The unique identifier of the work (project) RFMEFI60117X0015. The state agreement identifier is 000000007417PE10002.

Received 11.12.2017

Accepted 09.11.2018

Kruchinkina Ekaterina V., Postgraduate Student, Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9409-9085.

Ryabova Tamara R., PhD, Senior Researcher, Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8573-5695.

Batalov Roman E., DM, Senior Researcher, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disturbances and Pacing, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1415-3932.

Ryabov Vyacheslav V., DM, Leading Researcher, Chief of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS; Leading Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4358-7329.

(✉) Kruchinkina Ekaterina V., e-mail: [katy990@mail.ru](mailto:katy990@mail.ru).

УДК 616.1-02:616-018.26-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>

Для цитирования: Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 254–263.

## Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Учасова Е.Г.<sup>1</sup>, Груздева О.В.<sup>1,2</sup>, Дылева Ю.А.<sup>1</sup>, Акбашева О.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет (КГМУ) Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Висцеральная жировая ткань является важным предиктором сердечно-метаболических заболеваний, несущих больше риска, чем общее накопление жира. Эпикардальный жир, особая форма висцерального жира, депонированная вокруг сердца, считается важным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний с учетом производства и высвобождения адипоцитокинов. В последнее время увеличивается количество экспериментальных и клинических данных, доказывающих физиологическую и метаболическую значимость эпикардального жира. Толщина и объем эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) имеют сильную корреляцию с ожирением, нарушением уровня глюкозы натощак, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и атеросклерозом. Более того, теперь понятно, что связь между ЭЖТ и сердцем регулируется сложными двунаправленными путями, поскольку не только адипокины регулируют сердечную функцию, но и сердце влияет на ЭЖТ через паракринную «обратную» сигнализацию. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов, регулирующих взаимодействие между сердцем и ЭЖТ, улучшит наше понимание роли последнего в сердечной физиологии и развитии соответствующих механизмов заболевания.

**Ключевые слова:** сердечная физиология, метаболический синдром, атеросклероз, ишемия.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) тесно связано с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атеросклерозом и метаболическим синдромом [1]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, дислипидемию, увеличение массы висцеральной жировой ткани, ожирение, повышенный уровень глюкозы в плаз-

ме, инсулинорезистентность и атеросклероз, также связаны с увеличением депо жировой ткани, окружающей сердце и коронарные сосуды [2, 3]. Жировая ткань является активным эндокринным и паракринным органом, в условиях ожирения она продуцирует различные воспалительные цитокины (или адипокины), которые, как известно, модулируют ключевые механизмы атерогенеза. В частности, жировая ткань, расположенная между висцеральным перикардом и эпикардом, – эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) – вовлечена в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС)

✉ Учасова Евгения Геннадьевна, e-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

[4]. ЭЖТ состоит в основном из адипоцитов, но также содержит воспалительные, иммунные и мезенхимальные стволовые клетки [5]. Не существует никакой анатомической структуры между миокардом и эпикардиальным жиром, и, кроме того, они имеют одну и ту же микроциркуляцию. Такая близость ЭЖТ и миокарда делает возможным диффузию таких молекул, как адипокины, свободные жирные кислоты, оказывающие непосредственные паракринные эффекты, а также миграцию клеток между связанными структурами [5, 6]. Таким образом, очень важно понимание клеточных и молекулярных механизмов, с помощью которых ЭЖТ способствует возникновению сердечно-сосудистых заболеваний.

## СТРУКТУРА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЭЖТ

ЭЖТ обычно концентрируется в атриоventрикулярных и межжелудочковых канавках вдоль основных ветвей коронарных артерий, вокруг предсердий, над свободной стенкой правого желудочка и вершиной левого желудочка. Абсолютное количество ЭЖТ является одинаковым в левом и правом желудочках [7]. В правом желудочке жировая ткань располагается в основном над правой боковой стенкой, в небольшом количестве отмечена над задней стенкой [2, 8]. ЭЖТ и миокард имеют одинаковое кровоснабжение, и никакая фасциальная структура их не разделяет [9]. Интересно, что ЭЖТ имеет общее эмбриональное происхождение с сердцем из *splanchnopleuric mesoderm*. Исходя из данных характеристик, ЭЖТ считается висцеральным жировым депо сердца [8]. По сравнению с другими жировыми депо число адипоцитов в ЭЖТ

выше, при этом их размер меньше [10]. Кроме того, на моделях животных были описаны различия в содержании белка и составе жирных кислот для эпикардиального жира по сравнению с другими жировыми депо.

В ЭЖТ человека уровни насыщенных жирных кислот были выше, а ненасыщенных жирных кислот ниже по сравнению с подкожной жировой тканью [11]. И, наконец, относительные уровни экспрессии различных цитокинов в ЭЖТ, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF), костный морфогенный белок-4, интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-17, моноцитарный хемоаттрактант-белок (MCP)-1, оментин и фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), отличаются от других жировых депо [12, 13].

В нормальных условиях ЭЖТ выполняет несколько функций. Так, жирные кислоты представляют собой основной источник энергии и поддержания сократительной функции для здорового сердца [14]. В патологических состояниях, таких как ожирение, диабет и ишемия, усиленное окисление жирных кислот миокардом способствует развитию сердечной липотоксичности [14]. В различных экспериментах было показано, что ЭЖТ обладает защитной ролью против повышенных уровней свободных жирных кислот в коронарном кровообращении [14, 15] (рис.). H.S. Sacks и соавт. [2] в своей работе показали, что ЭЖТ защищает миокард и коронарные сосуды от гипотермии. Кроме того, адипокины, секретируемые из ЭЖТ, такие как адипонектин, адреномедуллин и оментин, могут оказывать защитное действие на миокард и сосудистую систему путем регулирования энергетического субстрата и метаболизма Ca<sup>2+</sup> [16, 17].

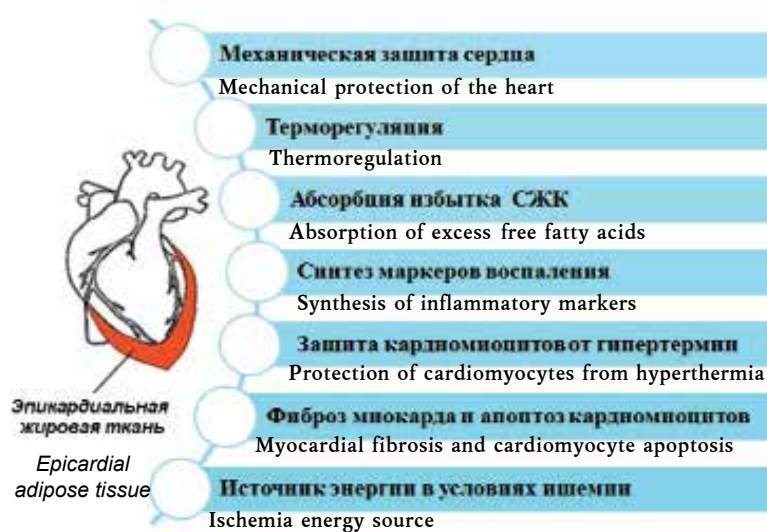


Рисунок. Роль эпикардиальной жировой ткани в физиологии сердца  
Figure. The role of epicardial adipose tissue in the physiology of the heart

## СВЯЗЬ ЭЖТ С РАЗВИТИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Доказано, что количественные и секреторные эффекты ЭЖТ связаны с различными сердечно-сосудистыми патологиями, в том числе со степенью сердечной гипертрофии, а также возникновением и поддержанием фибрилляции предсердий [18, 19]. Близость миокарда предсердий и ЭЖТ предполагает, что адипокины, секреторируемые ЭЖТ, могут способствовать структурному ремоделированию миокарда предсердий и модификации фиброза [20]. ЭЖТ, по-видимому, играет значительную роль в воспалительном процессе в атеросклеротической бляшке и предположительно способствует прогрессированию ИБС [21]. Связь между количеством ЭЖТ и тяжестью атеросклероза была продемонстрирована во многих исследованиях. Однако пока неясно, является ли ЭЖТ причиной воспаления или же она реагирует на разрыв бляшки, может ли ЭЖТ способствовать повышению окислительного стресса в сосудах во время атеросклероза. Интересно, что сегменты коронарных артерий, которые не содержат жировую ткань, очень часто лишены атеросклеротических бляшек [21].

На сегодняшний день доказано, что ЭЖТ обладает более высоким провоспалительным состоянием, чем другие жировые ткани. Так, в ЭЖТ значительно более выраженная экспрессия IL-26, IL-1 $\beta$ , MCP-21, TNF- $\alpha$  и резистин по сравнению с подкожной жировой тканью [22]. Увеличение толщины ЭЖТ тесно связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и уменьшением выделения адипокинов из ЭЖТ [23, 24]. При наличии сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение, жировая ткань характеризуется повышенной инфильтрацией макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток. Многие провоспалительные цитокины и адипокины, которые могут действовать непосредственно на кардиомиоцит, активируются у пациентов при ожирении, и многие из них способствуют появлению различных осложнений, связанных с основным заболеванием. Тем не менее некоторые адипокины, такие как адипонектин, оментин, адреномедуллин, некоторые из комплементарных C1q/TNF-родственных белков подавляются при ожирении.

Помимо влияния на метаболизм кардиомиоцитов и сократимость ЭЖТ также влияет на электрофизиологию сердца [25, 26]. Эпикардальные адипокины влияют на активность оксидазы миокарда NADPH, которая является критическим фактором, определяющим развитие артериальной фибрилляции

в экспериментальных моделях [27], или после операции у пациентов, перенесших кардиохирургию [28]. Фиброзно-жирные инфильтраты ЭЖТ в субэпикарде могут нарушать электромеханические свойства миокарда, вызывая аритмии [25]. В экспериментальных моделях ожирения электроанатомическое и структурное ремоделирование было получено в результате расширения ЭЖТ в ткани предсердий и связанным с ним трансформирующим фактором роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [29].

Артериальная фибрилляция сама по себе индуцирует усиление специфичных к адипоцитам генов в ткани предсердий [30], способствуя накоплению внутрижелудочного жира и замыканию порочного круга фиброзно-жировой инфильтрации при развитии миокарда предсердий и артериальной фибрилляции. В дополнение к прямой инфильтрации миокарда жировой тканью существуют доказательства, что ЭЖТ богата адипокинами с профибротическими эффектами, такими как тромбоспондин-2, фактор роста эндотелия сосудов, активин А, TGF- $\beta$ 1 и различные изоформы матриксных металлопротеиназ, при этом количество данных веществ в ЭЖТ значительно выше по сравнению с другими жировыми депо [26]. В целом накопление экспериментальных данных свидетельствует о значительной роли секреторируемых в ЭЖТ биологически активных веществ в развитии сердечной патологии [26, 31].

## РОЛЬ ЭЖТ В РАЗВИТИИ ИШЕМИИ И РЕПЕРFUЗИИ

Адипонектин, экспрессируемый в жировой ткани, оказывает прямое положительное влияние на кардиомиоциты при некоторых заболеваниях сердца, включая гипертрофию кардиомиоцитов [32]. В эндотелиальных клетках адипонектин усиливает образование оксида азота (NO), подавляет образование активных форм кислорода (ROS) и опосредует противовоспалительные эффекты. По результатам различных исследований отмечено, что адипонектин защищает от прогрессирования заболевания коронарных артерий, ингибируя опосредованное макрофагами воспаление [33]. До сих пор нет доказательств того, что прямое действие адипонектина, полученного из ЭЖТ, направлено на развитие данных эффектов.

Гипоадипонектинемия наблюдается на ранней стадии реперфузии [34], а постоянная гипоадипонектинемия после инфаркта миокарда (ИМ) является предвестником тяжелого сердечного повреждения и снижает успешность реперфузионной терапии [35]. Повышенное высвобождение

TNF $\alpha$  способствует длительному снижению уровня адипонектина сразу после ишемии миокарда [34]. В различных экспериментальных работах доказано, что адипонектин, полученный из кардиомиоцитов, обладает кардиозащитным действием в отношении повреждения миокарда [36], однако экспрессия данного адипокина клетками ЭЖТ не вносит существенного вклада в его накопление [35]. Вместо этого адипонектин накапливается при ИМ после ишемического повреждения, главным образом за счет выхода из сосудистого отдела, из-за нарушений функции эндотелиального барьера после ишемического повреждения [35]. Интересно, что адипонектин имеет более длительный период полувыведения из поврежденной сердечной ткани, чем в плазме [35].

В дополнение к адипонектину обнаружено семейство структурных и функциональных паралоогов адипонектина, состоящее из 15 членов (STRP 1–15) [37]. Недавно также было описано, что STRP3, полученный из жировой ткани, действует как антиапоптотический, проангиогенный и кардиозащитный адипокин в мышинной модели ИМ [9]. STRP3 улучшает выживаемость и восстанавливает сердечную функцию после ИМ. STRP9 также уменьшает размер ИМ и апоптоз кардиомиоцитов после ишемии [9].

Имеются противоречивые данные о роли резистина, адипоцитокина, который был связан с сахарным диабетом 2-го типа, атеросклерозом и развитием сердечной недостаточности. В некоторых исследованиях резистин не смог защитить миокард от повреждения при ишемии и реперфузии [38], в то время как в альтернативных исследованиях показано, что он уменьшает апоптоз и размер инфаркта, тем самым обеспечивая защиту при ишемии. Адреномедуллин также способствует снижению воспалительного процесса в миокарде [39], но нет четких доказательств того, что ЭЖТ действительно способствует локальному высвобождению адреномедулина [39]. Оментин, адипоцитокин с инсулино-сенсibiliзирующими эффектами подавляют апоптоз кардиомиоцитов и способствуют восстановлению кровотока после ишемии [40].

## **АССОЦИАЦИЯ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу из нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, которые, как доказано, связаны с двукратным увеличением риска ССЗ, инсульта

и 1,5-кратным увеличением риска смертности от всех причин [41, 42]. Инсулинорезистентность и висцеральное ожирение являются ключевыми компонентами МС, что приводит к нарушению уровня глюкозы и дислипидемии. Идентификация предикторов для преждевременного атеросклероза имеет решающее значение, поскольку субклинический атеросклероз развивается за годы до клинических проявлений ССЗ. Недавние данные свидетельствуют о том, что ЭЖТ как своего рода висцеральная жировая ткань ассоциируется с различными компонентами метаболического синдрома [43]. Р.М. Gorter и соавт. показали, что у пациентов с индексом массы тела более 27 кг/м<sup>2</sup> объем ЭЖТ больше, чем у пациентов с индексом массы тела менее 27 кг/м<sup>2</sup>. Интересно, что объем ЭЖТ очень сильно снижается после низкокалорийной диеты (если 6-месячная программа снижения веса составляет 20 кг при суточной калорийности 900 ккал), потери веса после бариатрической хирургии (средняя потеря веса 40 кг) или умеренных аэробных упражнениях [44]. При этом снижение эпикардиального жира во время потери веса происходит быстрее и больше, чем уменьшение общих показателей жировых отложений.

Толщина эпикардиального жира значительно выше у пациентов с МС [45]. Установлено, что увеличение массы эпикардиального жира, определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии, коррелирует с МС [46]. В качестве предикторов МС у мужчин и женщин были предложены предельные значения толщины эпикардиального жира в размере 9,5 и 7,5 мм соответственно [46]. В дополнение к ранее упомянутым ассоциациям между уровнями глюкозы в плазме натощак и инсулинорезистентностью были обнаружены связи с другими диагностическими маркерами. Так, в недавних исследованиях показано наличие сильной корреляции между уровнем глюкозы в плазме натощак и толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью эхокардиографии и компьютерной томографии [47]. Уровни транспортера глюкозы 4-го типа и ретинол-связывающего белка влияют на местный неблагоприятный профиль глюкозы в ЭЖТ [47]. Кроме того, документально подтверждена взаимосвязь между эпикардиальным жиром, плазменным инсулином и экспрессией мРНК резистина [48].

## **ЭЖТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Увеличение количества ЭЖТ связано с развитием ИБС, серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [49]. ЭЖТ на

самом деле является одним из факторов, способствующих развитию ИБС по сравнению с другими висцеральными жировыми тканями [50]. В недавнем мета-анализе, выполненном на 2 872 пациентах, отмечено, что толщина и объем ЭЖТ значительно увеличиваются в группе с ИБС по сравнению с группой пациентов, не имеющих в своем анамнезе ИБС [48].

Другое исследование показало, что ЭЖТ имеет значительную корреляцию как с нестенотическими поражениями, так и некальцинированной бляшкой. Более высокий объем ЭЖТ был обнаружен у пациентов с некальцинированными бляшками, чем у пациентов с кальцинированными бляшками [48]. Это может иметь значение для развития острых коронарных синдромов, поскольку незакаисленные части бляшки способствуют их уязвимости [49]. Кроме того, объем ЭЖТ является сильным и независимым детерминантом наличия полных коронарных окклюзий [49]. Так, L.E. Sade и соавт. [50] обнаружили, что толщина ЭЖТ является независимым предиктором ослабленного запаса коронарного кровотока у женщин с ангиографически нормальными коронарными артериями. Толщина ЭЖТ может также использоваться для скрининга пациентов с промежуточным риском ИБС. В своем исследовании G.N. Vachag и соавт. [51] отметили положительную корреляцию между толщиной ЭЖТ и коронарным атеросклерозом. Таким образом, толщина ЭЖТ может использоваться в качестве скрининга на наличие коронарного риска. Недавнее исследование продемонстрировало независимую связь между толщиной и артериальной жесткостью, предполагая, что эхокардиографическое измерение толщины ЭЖТ может быть инструментом для раннего выявления субклинического повреждения органов-мишеней [52].

ЭЖТ опосредует воспалительный процесс внутри атеросклеротической бляшки [53]. Паракриновая или вазокриновая секреция эпикардальных воспалительных адипокинов, таких как TNF- $\alpha$ , ингибитор-активатор плазминогена-1, IL-6, IL-1b, моноцитарный хемоаттрактант-белок 1 и резистин, способствуют метаболической и воспалительной среде, которая стимулирует атерогенез [53]. Окислительный стресс также играет роль в развитии атеросклероза. ЭЖТ подавляет выработку активных форм кислорода и запускает более низкую активность каталазы по сравнению с подкожной жировой тканью [54]. Однако связь эпикардального жира и окислительного стресса более сложна и включает в себя различные цитокины и вазоактивные факторы, такие как лептин

и ангиотензин II [55]. Кроме того, эти воспалительные медиаторы и растворимые молекулы межклеточной адгезии участвуют в нескольких стадиях атеросклеротического процесса, включая хемотаксис, пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие и миграцию пенных клеток и дестабилизацию бляшек [55].

ЭЖТ может способствовать развитию атеросклероза не только через секрецию биоактивных молекул, но также и через специфические механические эффекты. Например, атеросклеротическая бляшка в коронарных артериях приводит к асимметричному расширению стенки сосуда с положительным ремоделированием [54]. Коронарные поражения, которые окружены эпикардальным жиром, более легко расширяются, чем очаги, окруженные миокардом, поскольку миокард относительно несжимаем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭЖТ – уникальное жировое депо в организме с точки зрения размера его адипоцитов, биохимического состава и метаболической активности. Она имеет значительно более высокие показатели липолиза и липогенеза по сравнению с другими базами висцерального жира. Учитывая его анатомическую близость к сердцу, ЭЖТ взаимодействует локально с коронарными артериями и миокардом. Ее увеличенная толщина коррелирует с висцеральным ожирением и, следовательно, связана с несколькими компонентами метаболического синдрома. Однако до настоящего времени нет убедительных доказательств, что ЭЖТ независимо связана со снижением риска развития ССЗ. При этом ЭЖТ может оказывать местное паракринное действие на сердце и кровообращение, о чем свидетельствует независимая ассоциация ее объема с коронарной кальцификацией. Разумеется, есть множество доказательств того, что ЭЖТ является потенциальной терапевтической целью. Таким образом, будущие клинические и экспериментальные исследования должны быть направлены на выяснение функции эпикардального жира в различных физиологических условиях, а также поиск новых терапевтических стратегий, которые будут ингибировать воспалительные процессы в ЭЖТ.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии источника финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C.Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120 (6): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.1640.
- Sacks H.S., Fain J.N. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007; 153: 907–917. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.03.019.
- Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22 (12): 1311–1319. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165 (3): 659–669. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x.
- Rohrbach S., Troidl C., Hamm C., Schulz R. Ischemia and reperfusion related myocardial inflammation: A Network of Cells and Mediators Targeting the Cardiomyocyte IUBMB. *Life*. 2015; 67 (2): 110–119. DOI: 10.1002/iub.1352.
- Şengül C., Özveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology and clinical applications. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013; 13 (3): 261–265. DOI: 0.5152/akd.2013.075.
- Iacobellis G., di Gioia C.R., Di V.M., Petramala L., Cotesta D., De Santis V., Vitale D., Tritapepe L., Letizia C. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41 (12): 855–860. DOI: 10.1055/s-0029-1231081.
- Antonopoulos A.S., Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J. Physiol.* 2017; 595 (12): 3907–3917. DOI: 10.1113/JP273049.
- Yi W., Sun Y., Yuan Y., Lau W.B., Zheng Q., Wang X., Wang Y., Shang X., Gao E., Koch W.J., Ma X.L. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart. *Circulation*. 2012; 125 (25): 3159–3169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099937.
- Barber M.C., Ward R.J., Richards S.E., Salter A.M., Buttery P.J., Vernon R.G., Travers M.T. Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *J. Anim. Sci.* 2000; 78 (1): 62–68.
- Pezeskian M., Noori M., Najjarpour-Jabbari H., Abolfathi A., Darabi M., Darabi M., Shaaker M., Shahmohammadi G. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009; 7: 125–131.
- Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165 (3): 659–669. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x.
- Осихов И.А., Беспалова И.Д., Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева С.Д., Мурашев Б.Ю. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (6): 144–153. [Osychov I.A., Bepalova I.D., Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanasyeva S.D., Murashev B.Yu. Intercellular interactions in the pathogenesis of adipose tissue inflammation in metabolic syndrome. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (6): 144–153 (in Russ.)]. doi.org/10.20538/1682-0363-2013-6-144-153.
- Lopaschuk G.D. Metabolic abnormalities in the diabetic heart. *Heart Fail. Rev.* 2002; 7 (2): 149–159.
- Iozzo P. Metabolic toxicity of the heart: insights from molecular imaging. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20 (3): 147–156. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.08.011.
- Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22 (11): 450–457. DOI: 10.1016/j.tem.2011.07.003.
- Fain J.N., Sacks H.S., Bahouth S.W., Tichansky D.S., Madan A.K., Cheema P.S. Human epicardial adipokine messenger RNAs: comparisons of their expression in substernal, subcutaneous, and omental fat. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2010; 59 (1): 379–386.
- Ouwens D.M., Sell H., Greulich S., Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J. Cell Mol. Med.* 2010; 14 (9): 2223–2234. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01141.x.
- Fox C.S., Gona P., Hoffmann U., Porter S.A., Salton C.J., Massaro J.M., Levy D., Larson M.G., D'Agostino R.B.Sr., O'Donnell C.J., Manning W.J. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119 (12): 1586–1591. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970.
- Hatem S.N., Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2014; 102 (2): 205–213. DOI: 10.1093/cvr/cvu045.
- Corradi D., Maestri R., Callegari S., Pastori P., Goldoni M., Luong T.V., Bordi C. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13 (6): 313–316. DOI: 10.1016/j.carpath.2004.08.005.
- Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J. D., Diehl J.T., Arafat H., Sarov-Blat L., O'Brien S., Kei-

- per E.A., Johnson A.G., Martin J., Goldstein B.J., Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003; 108 (20): 2460–2466.
23. Shibasaki I., Nishikimi T., Mochizuki Y., Yamada Y., Yoshitatsu M., Inoue Y., Kuwata T., Ogawa H., Tsuchiya G., Ishimitsu T., Fukuda H. Greater expression of inflammatory cytokines, adrenomedullin, and natriuretic peptide receptor-C in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Regul. Pept.* 2010; 165 (2–3): 210–217. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.169.
  24. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbashaeva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Kashtalov V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinetic indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17 (1): 40. doi.org/10.1186/s12933-018-0679-y.
  25. Verheule S., Tuyls E., Gharaviri A., Hulsmans S., van Hunnik A., Kuiper M., Serroyen J., Zeemering S., Kuipers N.H., Schotten U. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6: 202–211. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.975144.
  26. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue: as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 3–10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.034.
  27. Reilly S.N., Jayaram R., Nahar K., Antoniadis C., Verheule S., Channon K.M., Alp N.J., Schotten U., Casadei B. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation*. 2011; 124 (10): 1107–1117. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029223.
  28. Antoniadis C., Demosthenous M., Reilly S., Margaritis M., Zhang M.H., Antonopoulos A., Marinou K., Nahar K., Jayaram R., Tousoulis D., Bakogiannis C., Sayeed R., Triantafyllou C., Koumallos N., Psarros C., Miliou A., Stefanadis C., Channon K.M., Casadei B. Myocardial redox state predicts in-hospital clinical outcome after cardiac surgery effects of short-term pre-operative statin treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 60–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.062.
  29. Mahajan R., Lau D.H., Brooks A.G., Shipp N.J., Manavis J., Wood J.P., Finnie J.W., Samuel C.S., Royce S.G., Twomey D.J., Thanigaimani S., Kalman J.M., Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
  30. Chilukoti R.K., Giese A., Malenke W., Homuth G., Bukowska A., Goette A., Felix S.B., Kanaan J., Wolpert H.G., Evert K., Verheule S., Jais P., Hatem S.N., Lendeckel U., Wolke C. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *Int. J. Cardiol.* 2015; 187: 604–613. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.072.
  31. Uchida Y., Uchida Y., Shimoyama E., Hiruta N., Kishimoto T., Watanabe S. Pericoronary adipose tissue as storage and supply site for oxidized low-density lipoprotein in human coronary plaques. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0150862. DOI: 10.1371/journal.pone.0150862.
  32. Wang Y., Lau W.B., Gao E., Tao L., Yuan Y., Li R., Wang X., Koch W.J., Ma X.L. Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298 (3): 663–670. DOI: 10.1152/ajpendo.00663.2009.
  33. Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011; 10: 2. DOI: 10.1186/1475-2840-10-2.
  34. Lau W.B., Zhang Y., Zhao J., Liu B., Wang X., Yuan Y., Christopher T.A., Lopez B., Gao E., Koch W.J., Ma X.L., Wang Y. Lymphotoxin-alpha is a novel adiponectin expression suppressor following myocardial ischemia/reperfusion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 304 (6): 661–667. DOI: 10.1152/ajpendo.00012.2013.
  35. Shibata R., Numaguchi Y., Matsushita K., Sone T., Kubota R., Ohashi T., Ishii M., Kihara S., Walsh K., Ouchi N., Murohara T. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (12): 1712–1717. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.057.
  36. Wang Y., Lau W.B., Gao E., Tao L., Yuan Y., Li R., Wang X., Koch W.J., Ma X.L. Cardiomyocyte derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298 (3): 663–670. DOI: 10.1152/ajpendo.00663.2009.
  37. Wong G.W., Wang J., Hug C., Tsao T.S., Lodish H.F. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 10302–10307.
  38. Smith C.C., Lim S.Y., Wynne A.M., Sivaraman V., Davidson S.M., Mocanu M.M., Hausenloy D.J., Yellon D.M. Failure of the adipocytokine, resistin, to protect the heart from ischemia-reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (1): 63–71. DOI: 10.1177/1074248410382232.
  39. Iacobellis G., di Gioia C.R., Cotesta D., Petramala L., Travaglini C., De Santis V., Vitale D., Tritapepe L., Leticia C. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41 (3): 227–231. DOI: 10.1055/s-0028-1100412.
  40. Fain J.N., Sacks H.S., Buehrer B., Bahouth S.W., Garrett E., Wolf R.Y., Carter R.A., Tichansky D.S., Madan A.K. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral

- al abdominal depots. *Int. J. Obes (Lond)*. 2008; 32 (5): 810–815. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803790.
41. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10): 812–819. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.031
  42. Беспалова И.Д., Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (1): 20–26. [Bespalova I.D. Leptin as an inducer of inflammation and oxidative stress in metabolic syndrome. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2014; 13 (1): 20–26 (in Russ.)]. doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-20-26.
  43. Wang T.D., Lee W.J., Shih F.Y., Huang C.H., Chang Y.C., Chen W.J., Lee Y.T., Chen M.F. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 662–669. DOI: 10.1210/jc.2008-0834.
  44. Gorter P.M., van Lindert A.S., de Vos A.M., Meijs M.F., van der Graaf Y., Doevendans P.A., Prokop M., Visseren F.L. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; 197 (2): 896–903.
  45. Nakazato R., Rajani R., Cheng V.Y., Shmilovich H., Nakanishi R., Otaki Y., Gransar H., Slomka P.J., Hayes S.W., Thomson L.E., Friedman J.D., Wong N.D., Shaw L.J., Budoff M., Rozanski A., Berman D.S., Dey D. Weight change modulates epicardial fat burden: A 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis*. 2012; 220 (1): 139–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.014.
  46. Iacobellis G., Willens H.J., Barbaro G., Sharma A.M. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity*. 2008; 16 (4): 887–892. DOI: 10.1038/oby.2008.6.
  47. Salgado-Somoza A., Teijeira-Fernandez E., Rubio J., Couso E., Gonzalez-Juanatey J.R., Eiras S. Coronary artery disease is associated with higher epicardial renin binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue. *Clin. Endocrinol.* 2012; 76 (1): 51–58. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04140.x.
  48. Iacobellis G., Ribaldo M.C., Assael F., Vecchi E., Tiberti C., Zappaterreno A., Di Mario U., Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5163–5168. DOI: 10.1210/jc.2003-030698.
  49. Konishi M., Sugiyama S., Sugamura K., Nozaki T., Ohba K., Matsubara J., Matsuzawa Y., Sumida H., Nagayoshi Y., Nakaura T., Awai K., Yamashita Y., Jinnouchi H., Matsui K., Kimura K., Umemura S., Ogawa H. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010; 209 (2): 573–578. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.008.
  50. Sade L.E., Eroglu S., Bozbaş H., Ozbicer S., Hayran M., Haberal A., Mıderrisoğlu H. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009; 204 (2): 580–585. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.038.
  51. Bachar G.N., Dicker D., Kornowski R., Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (4): 534–538. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.024.
  52. Kim B.J., Kim B.S., Kang J.H. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (5): 2234–2238. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.013.
  53. Cheng V.Y., Dey D., Tamarappoo B., Nakazato R., Gransar H., Miranda-Peats R., Ramesh A., Wong N.D., Shaw L.J., Slomka P.J., Berman D.S. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3 (4): 352–360. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.013.
  54. Salgado-Somoza A., Teijeira-Fernandez E., Fernandez A.L., Gonzalez-Juanatey J.R., Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 299: 202–209. DOI: 10.1152/ajpheart.00120.2010.
  55. Rodriguez A., Fortuno A., Gomez-Ambrosi J., Zalba G., Diez J., Fruhbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2007; 148: 324–331. DOI: 10.1210/en.2006-0940.

Поступила в редакцию 06.09.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Учасова Евгения Геннадьевна, канд. мед наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0003-4321-8977.

Дылева Юлия Александровна, канд. мед наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-6890-3287.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово; доцент, кафедра паталогической физиологии, медицинской и клинической биохимии, КГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-7780-829X.

Акбашева Ольга Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0680-8249.

Учасова Евгения Геннадьевна, e-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

УДК 616.1-02:616-018.26-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>

For citation: Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 254–263.

## Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases

Uchasova E.G.<sup>1</sup>, Gruzdeva O.V.<sup>1,2</sup>, Dyleva Yu. A.<sup>1</sup>, Akbasheva O.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (SIRICICD)*  
6, Sosnovy Blv., Kemerovo, 650002, Russian Federation

<sup>2</sup> *Kemerovo State Medical University (KSMU)*  
22, Vorocshilov Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

<sup>3</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

Visceral adipose tissue is an important predictor of cardiovascular diseases, which carry more risk than total fat accumulation. Epicardial fat, a special form of visceral fat deposited around the heart, is considered an important predictor of the risk of cardiovascular disease, taking into account the production and release of adipocytokines. Recently, the number of experimental and clinical data proving the physiological and metabolic significance of epicardial fat is increasing. The thickness and volume of epicardial adipose tissue (EAT) have a strong correlation with obesity, impaired fasting glucose, insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis. Moreover, it is now clear that the connection between EAT and the heart is regulated by complex two directional pathways, since not only adipokines regulate cardiac function, but the heart affects EAT via paracrine signaling. Further study of the molecular mechanisms regulating the interaction between the heart and EAT will improve our understanding of the role of the latter in cardiac physiology and the development of disease mechanisms.

**Key words:** cardiac physiology, metabolic syndrome, atherosclerosis, ischemia.

### 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

The authors state that there is no funding for the study.

Received 06.09.2018

Accepted 09.11.2018

**Uchasova Eveniya G.**, PhD, Senior Researcher, Laboratory Research Homeostasis, SIRICICD, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4321-8977.

**Gruzdeva Olga V.**, DM, Head of the Laboratory Research Homeostasis, SIRICICD; Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Medical and Clinical Biochemistry, KSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7780-829X.

**Dyleva Yuliya A.**, PhD, Senior Researcher, Laboratory Research Homeostasis, SIRICICD, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6890-3287.

**Akbasheva Olga E.**, DM, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with Course of Clinical Laboratory Diagnostic, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0680-8249.

(✉) **Uchasova Eveniya G.**, e-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

УДК 616.1-092:577.112.02

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280>

Для цитирования: Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 264–280.

## Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее

Останко В.Л.<sup>1</sup>, Калачева Т.П.<sup>1</sup>, Калюжина Е.В.<sup>1</sup>, Лившиц И.К.<sup>1</sup>, Шаловой А.А.<sup>1</sup>, Черногорюк Г.Э.<sup>1</sup>, Беспалова И.Д.<sup>1</sup>, Юнусов Р.Ш.<sup>2</sup>, Лукашова Л.В.<sup>1</sup>, Помогаева А.П.<sup>1</sup>, Тепляков А.Т.<sup>3</sup>, Калюжин В.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Медицинский центр «Сибирский доктор»  
Россия, 634050, г. Томск, ул. Алексея Беленца, 9/1

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

### РЕЗЮМЕ

С учетом роста уровня сердечно-сосудистых заболеваний за последние десятилетия перед клиницистом встает задача максимально быстрой диагностики патологии на самых начальных ее стадиях. Именно поэтому целью нашей работы явились определение основных групп биологических маркеров и выделение роли каждого из них в оценке риска развития, прогрессирования и возможных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Нами дана основная рабочая классификация маркеров сердечно-сосудистых процессов с выделением их основных типов, рассмотрены основные критерии «идеальности» биологических маркеров и, наконец, проведена попытка структурирования биомаркеров в зависимости от их молекулярных механизмов в развитии той или иной патологии. Все эти данные должны помогать клиницисту на этапе ранней диагностики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** биомаркер, ишемия миокарда, повреждение миокарда, сердечная недостаточность, миокардиальный стресс, атеросклероз, тромбоз, воспаление, матриксное и клеточное ремоделирование, оксидативный стресс, нейроромоны, кардиоренальный синдром.

### ВЕДЕНИЕ

Рост заболеваний сердечно-сосудистой системы в современном мире занимает одну из значимых позиций. Еще 100 лет назад оценку состояния сердечно-сосудистой системы и прогноза заболевания проводили на основе данных объективного статуса пациента и определения параметров его гемодинамики. С прогрессом развития

научного подхода к фундаментальным основам в медицине произошел рост знаний в области клинической фармакологии, что, в свою очередь, позволило обеспечить с помощью фармакотерапии эффективную гемодинамическую, миокардиальную, объемную и нейроромональную разгрузку сердечно-сосудистой системы [1]. Ввиду новых подходов к назначению лекарственных средств изменился характер течения заболевания, увеличилась продолжительность и улучшилось качество жизни больных, в связи с чем возникла

✉ Останко Валентина Леонидовна, e-mail: valentina209@yandex.ru.

необходимость пересмотра подходов к определению точного прогноза. При этом внимание исследователей было смещено с функциональных и гемодинамических сдвигов на структурные изменения сердца и сосудов [2]. Все вышеизложенное постепенно, но логично требовало формирования неких количественных параметров для определения риска возникновения, течения и прогноза заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В 1989 г. впервые возникли попытки к созданию понятия «биологический маркер». На начальном этапе его рассматривали в виде биологического показателя, определяющего индекс напряженности различных процессов, происходящих в организме [3]. И лишь через определенное время было зафиксировано понятие «биомаркер». В 2001 г. рабочим составом оценочной комиссии по определению биологических маркеров Национального института здравоохранения было дано понятие биологического маркера. Исследователи идентифицировали биологический маркер как доступный точному измерению индекс (нахождение всегда характеризуется конкретностью и стабильностью!), который определяет состояние организма и степень его реакции на различные (пато- и саногенные) воздействия извне и сдвиги, возникающие в органах и тканях (болезнь, этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение) [4].

Речь может идти о концентрации ферментов, гормонов, пептидов, однонуклеотидных полиморфизмах и т.д., способствующих точному определению степени выраженности патофизиологических процессов в организме, наличия или отсутствия болезни, а также прогноза течения

заболевания и, как следствие, открывающих перспективу к эффективной персонифицированной терапии (включая применение так называемых таргетных медицинских технологий) [5–8].

## КЛАССИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

В формировании биомаркеров существует принцип SMART [9, 10]. Биологический маркер определен как S (specific and sensitive) – чувствительный и специфичный; M (measurable) – подлежащий измерению; A (available and affordable) – прост в доступности; R (responsive and reproductive) – воспроизводимый; T (timely) – своевременный.

Основная классификация как общих биомаркеров, так и маркеров кардиоваскулярных процессов была разработана в 2001 г. [4]. Выделено пять основных групп биомаркеров: 1) antecedentes (определяют риск появления заболевания); 2) скрининговые (позволяют выявить субклинические формы заболевания); 3) диагностические (выявляют конкретное заболевание); 4) биомаркеры состояния (дают оценку тяжести заболевания); 5) прогностические (оценивают серьезность прогноза заболевания, ответ на лечебные вмешательства и мониторинг их эффективности). Ввиду сложности механизмов развития того или иного заболевания многие биомаркеры на сегодняшний день лишены определенной принадлежности к какой-либо группе [5]. Также все биомаркеры с оговоркой можно ранжировать на типы, основываясь на их связи с рисками прогрессирования заболеваний и их исходами (табл. 1).

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Типы биологических маркеров (2001) [4] Types of biological markers (2001) [4]		
Тип биомаркера Biomarker type	Параметр биомаркера Biomarker characteristic	Пример биомаркера Biomarker example
Тип 0 Type 0	Маркер естественной эволюции заболевания, обладающий прямой стойкой взаимной связью с определенными клиническими проявлениями Marker of the natural evolution of the disease, having a direct stable mutual relationship with certain clinical manifestations	Маркеры дисфункции эндотелия, С-реактивный белок Endothelial dysfunction markers, C-reactive protein
Тип I Type I	Биологический маркер, характеризующий эффективность влияния лечения в зависимости от фармакотерапевтических свойств лекарственных препаратов Biological marker characterizing the effectiveness of treatment depending on the pharmacotherapeutic properties of drugs	Матриксная металлопротеиназа, маркеры воспалительных процессов (острофазные реактанты) Matrix metalloproteinase, inflammatory process markers (acute phase reactants)

О к о н ч а н и е т а б л . 1  
E n d o f t a b l e 1

Тип II Туре II	Surrogate end point biomarker – биологические маркеры конечных точек. Определяют возможный положительный или отрицательный исход диагностического поиска на основе клинико-эпидемиологических исследований, а также возможный эффект терапевтического воздействия Surrogate endpoint biomarkers are biological markers of endpoints. They determine the possible positive or negative outcome of a diagnostic search based on clinical and epidemiological studies, as well as the possible effect of therapeutic effects	Тропонины T и I, D-димер, предшественник мозгового натрийуретического пептида. Troponins T and I, D-dimer, a precursor of the brain natriuretic peptide
-------------------	--	--

Анализ биомаркеров проводят в различных биологических жидкостях и тканях. Как уже было сказано выше, в оценке содержания биомаркеров используют показатели точности, чувствительности и специфичности. Определенно важно знать, что от многих биомаркеров не стоит ждать одновременно высокой чувствительности и специфичности. Часто показатель с высокой чувствительностью может давать подтверждающий анализ наличия той или иной болезни. Но ценность его будет наиболее высока при наличии отрицательного заключения. Напротив, анализ с высокой специфичностью крайне редко даст положительное заключение, если заболевания нет, а его информативность в случае подтверждающего результата будет высока. При этом стоит помнить и о прогностической ценности показателей наличия того или иного заболевания. Данная характеристика биомаркера непременно тесно связана с характером распространения болезни, и, конечно, зависит от специфичности и чувствительности теста. Резюмируя, можно подытожить, что при более высокой чувствительности показателя прогностическая ценность отрицательного заключения выше. А чем выше специфичность биомаркера, тем выше прогностическая ценность положительного заключения. То есть при проведении скрининговых методов в наибольшей степени следует применять высокочувствительные тесты, тогда как прогностические и диагностические модели требуют применения высокоспецифичных методов [3, 10].

На данном этапе развития национальных систем здравоохранения большинства развитых стран отмечена высокая потребность в выявлении и внедрении в реальную клиническую практику новых, информативных биомаркеров с характеристиками высокой точности (должны отражать состояния организма, наличие или отсутствие болезни и эффекты лечения) и возможностью неоднократного выполнения повторного тестирования [11].

В 2012 г. в г. Валенсии (Институт медицинской физики) группой исследователей были выявлены

и определены показатели «идеальных» биологических маркеров [10]: 1) должны приносить пользу в выявлении типа болезни; 2) обязаны обладать ограниченным параметром своей изменчивости; 3) при точных показателях своих параметров должны подходить под определенные стандарты; 4) обязаны обладать высокой чувствительностью для верной диагностики; 5) обязаны владеть высокой специфичностью для разграничения патологии и здоровья; 6) должны быть многократно повторяемыми на любом оборудовании с одинаковыми результатами; 7) дешевы и доступны в использовании; 8) должны быть не вредны для человека и природы; 9) обладать характеристикой «клинической точки» – иметь цель. Именно поэтому биомаркеры на сегодняшний день – это будущее персонализированной медицины.

## ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ввиду того, что сердечно-сосудистые болезни занимают наивысшее место в структуре летальности, внимание многих ученых мира приковано к изучению биомаркеров, способных помочь в диагностике сердечно-сосудистой патологии, а также повышению эффективности первичной и вторичной профилактики. Рассмотрим основные биомаркеры при наиболее часто встречающихся патологиях сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время в кардиологической клинике наиболее часто определяют биомаркеры ишемии и некроза миокарда, сердечной недостаточности, тромбообразования, атерогенеза и воспаления (табл. 2) [12–23].

Кардиологам следует учитывать и помнить, что множество биомаркеров, которые еще несколько лет назад широко использовались в рутинной практике, постепенно уступают место новым, более актуальным, а соответственно, и более специфичным и чувствительным маркерам (ушли в прошлое лактатдегидрогеназа, аспарагиновая трансминаза).

Основные биологические маркеры, нашедшие применение в кардиологической клинике [12–23] The main biological markers that are used in the cardiology clinic [12–23]	
Показатель Characteristic	Биологический маркер Biological marker
Ишемия миокарда Myocardial ischemia	1. Модифицированный ишемией альбумин. Ischemia-modified albumin. 2. Холин цельной крови и плазмы. Choline whole blood and plasma. 3. Не связанные с альбумином жирные кислоты. Non-albuminic fatty acids. 4. Гликогенфосфоорилаза ВВ. Glycogen phosphorylase ВВ
Некроз миокарда Myocardial necrosis	1. Тропонин Т. Troponin T. 2. Тропонин I. Troponin I. 3. МВ фракция креатинкиназы. MB creatine kinase fraction. 4. Сердечный белок, связывающий свободные жирные кислоты. Cardiac protein that binds free fatty acids. 5. Миоглобин. Myoglobin. 6. Пентраксин-3. Pentraxin-3. 7. Киназа легких цепей миозина. Myosin Light Chain Kinase
Миокардиальный стресс или дисфункция миокарда Myocardial stress or myocardial dysfunction	1. Мозговой натрийуретический пептид. Brain natriuretic peptide. 2. N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида. N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide. 3. Среднерегиональный предшественник предсердного натрийуретического пептида. Mid-regional predecessor of the atrial natriuretic peptide. 4. Растворимая форма белка ST2. Soluble form of protein ST2. 5. Нейрегулин-1. Neuregulin-1
Тромбообразование или тромбофилия Thrombosis or thrombophilia	1. D-димер. D-dimer. 2. Гомоцистеин. Homocysteine. 3. Волчаночный антикоагулянт. Lupus anticoagulant. 4. Антитела к кардиолипину I. Antibodies to cardiolipin I. 5. Антитела к бета-2-гликопротеину 1. Antibodies to beta-2-glycoprotein 1. 6. Полиморфные варианты генов <i>Prothrombin (G20210A)</i> , <i>Leiden V (G1691A)</i> и <i>MTHFR (C677T)</i> . Polymorphic variants of <i>Prothrombin genes (G20210A)</i> , <i>Leiden V (G1691A)</i> and <i>MTHFR (C677T)</i> . 7. Протеины С, S и Z. Proteins C, S and Z. 8. Антитромбин III. Antithrombin III. 9. Фактор фон Виллебранда. Factor von Willebrand. 10. Фактора VIII (тканевый тромбопластин). Factor VIII (tissue thromboplastin)
Формирование атеросклеротической бляшки Atherosclerotic plaque formation	1. Общий холестерол. Total cholesterol. 2. Холестерол липопротеинов низкой плотности. Low density cholesterol lipoproteins. 3. Окисленные липопротеины низкой плотности. Oxidized low density lipoproteins. 4. Холестерол липопротеинов очень низкой плотности. Very low density cholesterol lipoproteins. 5. Холестерол липопротеинов высокой плотности. Cholesterol lipoprotein in high density. 6. Триацилглицеролы. Triacylglycerols. 7. Асимметричный диметиларгинин. Asymmetric dimethylarginine. 8. Аполипопротеин В100. Apolipoprotein В100. 9. Катепсины L, S. Cathepsins L, S
Уязвимость атеросклеротической бляшки Atherosclerotic plaque vulnerability	1. Матриксные металлопротеиназы (3, 9). Matrix metalloproteinases (3, 9). 2. Миелопероксидаза. Myeloperoxidase. 3. Молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM, E-селектин). Intercellular adhesion molecules (ICAM, VCAM, E-selectin). 4. Маркеры системного воспаления (см. ниже). Markers of systemic inflammation (see below)
Разрыв атеросклеротической бляшки Atherosclerotic plaque rupture	1. Растворимый комплекс CD40L. Soluble CD40L complex. 2. Плацентарный фактор роста. Placental growth factor. 3. Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью. Plasma protein А associated with pregnancy
Воспаление Inflammation	1. С-реактивный белок. C-reactive protein. 2. Пентраксин 3. Pentraxin 3. 3. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Tumor necrosis factor alpha (TNF-α). 4. Fas/Аро-1 (CD95). Fas / Apo-1 (CD95).

О к о н ч а н и е т а б л. 1  
E n d o f t a b l e 1

Показатель Characteristic	Биологический маркер Biological marker
	5. Интерлейкины 1, 6, 11. Interleukins 1, 6, 11. 6. Интерферон-гамма. Interferon-gamma. 7. Неоптерин. Neopterin. 8. Кальпротектин (миелоид-связанный белок MRP8/14). Calprotectin (myeloid-associated protein MRP8/14). 9. Адипонектин. Adiponectin. 10. Витронектин. Vitronectin. 11. Растворимая форма белка ST2. Soluble form of protein ST2. 12. Остеопротегерин. Osteoprotegerin. 13. Прокальцитонин. Procalcitonin. 14. Пресепсин. Presepsin. 15. Онкостатин М. Oncostatin M. 16. Сывороточный амилоид А. Serum amyloid A
Миоцитарное и интерстициальное ремоделирование сердца Myocyte and interstitial heart remodeling	1. Остеопонтин. Osteopontin. 2. Галектин-3. Galactin-3. 3. Растворимая форма белка ST2. Soluble form of protein ST2. 4. Ростовый фактор дифференцировки 15. Growth factor differentiation 15. 5. Тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1. 6. Резистин. Resistin. 7. Внеклеточные нуклеиновые кислоты (в том числе циркулирующая микроРНК). Extracellular nucleic acids (including circulating microRNA)
Нейрогормональная активация Neurohormonal activation	1. Ренин. Renin. 2. Эндотелин. Endothelin. 3. Ангиотензин II. Angiotensin II. 4. Норадреналин. Noradrenaline. 5. Копептин (С-концевой фрагмент прогормона вазопрессина). Copeptin (C-terminal fragment of prohormone vasopressin). 6. Альдостерон. Aldosterone
Кардиоренальный синдром (ренальные маркеры) Cardiorenal syndrome (renal markers)	1. Креатинин. Creatinine. 2. Цистатин С. Cystatin S. 3. Микроальбуминурия. Microalbuminuria. 4. Липокалин-2 (нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин). Lipocalin-2 (neutrophil-gelatinase-associated lipocalin). 5. Интерлейкин-18. Interleukin-18. 6. Молекула почечного повреждения 1. Molecule of renal damage 1. 7. Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> обменник типа 3. Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> type 3 exchanger. 8. Альдостерон. Aldosterone. 9. Мочевая кислота. Uric acid. 10. Гомоцистеин. Homocysteine. 11. Нефрин. Nefrin. 12. Уротензин II. Urotensin II. 13. N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза. N-acetyl-β-D-glucosaminidase
Окислительный стресс Oxidative stress	1. Миелопероксидаза. Myeloperoxidase. 2. Малоновый диальдегид. Malonic dialdehyde. 3. 8-гидрокси-2-деоксигуанозин. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine. 4. Окисленные липопротеины низкой плотности. Oxidized low density lipoproteins. 5. Биопиррины мочи. Urinary biopirins

Рассмотрим основные группы биомаркеров кардиоваскулярных заболеваний более подробно.

Ишемия миокарда имеет две основные формы: острую (острый коронарный синдром (ОКС)) и хроническую (хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС)), точная и своевременная диагностика которых подчас представляет сложную

задачу [11, 12]. В 1999 г. группой исследователей во главе с D. Var-Or [24, 25] был предложен новый маркер определения ишемии миокарда, который обозначен как «модифицированный ишемией альбумин» (ИМА). Методики выявления ИМА основаны на определении содержания комплекса «кобальт – дитиотреитол», или как

еще называют этот параметр – кобальт-связывающая способность сыворотки крови (КСС) [26]. Механизм выявленных отклонений КСС в лабораторном мире приравнивают к так называемой окислительной модификации альбумина [25, 27]. Определено, что способность альбумина вступать в связи с двухвалентными катионами, в частности кобальта, меди, никеля, значительно понижается при его контакте с подвергнутой ишемией тканью [25]. То есть в зоне ишемии ткани возникают ацетилирование и модификация молекулы альбумина [25], которая и может быть определена количественным методом. Данный биомаркер обладает высокой прогностической точностью для дифференцировки ишемизированной ткани миокарда. Он появляется в крови уже через несколько минут от начала процесса ишемизации ткани, а возвращается к нормальным значениям в течение 12 ч. Поэтому необходимо помнить, что клиницист ограничен временными рамками. Это чувствительный, но малоспецифичный биомаркер (может быть маркером присутствия ряда заболеваний, сопровождающихся ишемией тканей). Следовательно, результат показателя ИМА в обязательном порядке необходимо оценивать в совокупности с другими биомаркерами – тропонином I и (или) тропонином T.

Холин является важнейшим компонентом лецитинов, сфингомиелинов, являющихся обязательными компонентами липопротеинов, а также фосфолипидов мембран клеток и предшественником нейромедиатора ацетилхолина [28]. Лабораторная диагностика холина в цельной крови и в ее плазме может помочь в диагностике ишемии миокарда. Тест является высокочувствительным, но неспецифичным. Поскольку холин выступает составляющим фосфолипидов нервной ткани, данный показатель может также свидетельствовать об ишемическом процессе головного мозга. Исследований по холину мало, и в основном все они показывают низкую специфичность в диагностике ишемии миокарда.

Еще один биомаркер ишемии миокарда – активность гликогенфосфоорилазы (ГФ), в частности ее изофермента ГФ-ВВ (гликолизированный фермент). В тканях человека присутствуют три формы изофермента ГФ: изофермент ГФ-LL представлен в основном в ткани печени, изофермент ГФ-ММ определяется в миоцитах и изофермент ГФ-ВВ – в ткани мозга. В миокардиальной ткани можно обнаружить две формы изоферментов ГФ: ГФ-ВВ и ГФ-ММ. В мышечных клетках скелетных мышц можно увидеть лишь ГФ-ММ.

ГФ – это фермент, катализирующий на клеточном уровне расщепление гликогена и отщепление от него глюкозы [29]. Имеет высокую диагностическую ценность в ранней диагностике ишемии миокарда, так как пиковое значение данного биомаркера определяется немного быстрее, чем креатинкиназы-МВ. Данный изофермент появляется в крови спустя 4 ч от начала болевого синдрома при нестабильной стенокардии, нормализуется спустя 1 сут. В 1998 г. группой ученых во главе с J. Maig [30] была определена значительная информативность ГФ-ВВ в выявлении миокардиального повреждения послереваскуляризации миокарда. Специалисту стоит знать, что, несмотря на свою высокую диагностическую значимость, использование ГФ-ВВ в клинической практике ограничено ввиду экономической составляющей и отсутствия коммерческих наборов для ее выявления [31].

Следующую группу биомаркеров кардиоваскулярных заболеваний составляют маркеры некроза миокарда. При гибели кардиомиоцитов происходит разрушение их мембран. Затем в межклеточное пространство проникают внутриклеточные макромолекулы и структурные белки [31]. Важнейшими представителями этой группы являются тропонины T и I (TnT, TnI), МВ фракция креатинкиназы (МВ КФК), кардиопротеин, связывающий свободные жирные кислоты (H-FAВР), и миоглобин (Mb). Чтобы понимать значение данных ферментов в диагностике, необходимо помнить основы физиологии.

Так, основной структурной сократительной единицей миоцита является саркомер, из которого в дальнейшем берут начало толстые и тонкие волокна. Тонкие волокна состоят из актина и тропонин-тропомиозинового комплекса. Повреждение последнего будет приводить к высвобождению тропонинов. В норме тропонины в крови не определяются. Даже явный, но кратковременный эпизод ишемии, при котором не было гибели кардиомиоцитов, не вызывает элевации концентрации тропонинов [31]. Еще на догоспитальном этапе для экстренной диагностики может быть использован качественный тест на TnT. Его уровень уже на первых часах ОКС (через 2–4 ч) может повышаться в два раза (максимум к 8-му и 72-му ч). К норме возвращается спустя 2 нед. Что касается чувствительности теста, то у 60% пациентов TnT определяется через 3 ч, а уже через 10 ч стремится к 100%. Специфичность теста приближена к 100% [12, 29]. Количественный показатель TnT помогает определить и дифференцировать наличие ОКС с зубцом Q или без него, поражение аорты, тромбоэмболию легочной

артерии. Еще один показатель разрушения миокарда – это TnI. Его нижний уровень определения снижен в 10–100 раз по сравнению с TnT, поэтому его относят к группе ультрачувствительных тропонинов (ultrasensitive или highly sensitive) [29]. Высвобождение TnI из кардиомиоцитов происходит одновременно. Но в отличие от тропонина T его концентрация не увеличивается у лиц, страдающих заболеваниями мышц, и при хронических болезнях почек. На данный момент в диагностике некроза миокарда используются и количественные методы верификации тропонинов, и качественные методики экспресс-выявления данных биомаркеров.

Если клиницисту для верификации некроза миокарда недоступно исследование тропонинов, то лучшей альтернативой, по мнению Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов, является определение МВ КФК количественным способом [31, 32]. Данный фермент является специфическим показателем гибели ткани миокарда, и его доля от общей КФК составляет 5–6%. Фракцию МВ КФК при ОКС можно обнаружить в крови примерно через 3 ч от дебюта симптомов. Пик значимого уровня достигается к 5-му ч [29] и может держаться до 2–3 сут заболевания. К сожалению, чувствительность МВ КФК низка. Поэтому группой ученых Европейского общества кардиологов было предложено использование индекса МВ КФК, который рассчитывают следующим образом:  $\text{МВ КФК} = (\text{МВ КФК} \times 100) / \text{общая КФК}$ . Если мы видим повышение общего уровня КФК и на этом фоне индекс МВ КФК выше 3–6%, то можно с большой вероятностью судить о наличии некроза ткани миокарда [29]. Таким образом, определение МВ КФК обладает рядом преимуществ: доступность и простота в использовании, экономически выгодная составляющая и высокая точность. Но следует помнить и о недостатках: низкая чувствительность в первые часы заболевания и спустя 2 сут, низкая специфичность (повышение МВ КФК отмечается при повреждениях мышц, в послеоперационном периоде).

Еще один биомаркер повреждения ткани миокарда – это Mb: белок, участвующий в обеспечении работающей мышцы кислородом. Данный белок имеет низкую молекулярную массу, легко и быстро проникает в кровь через поврежденные мембраны миоцитов и уже спустя 2 ч от начала повреждения ткани миокарда обнаруживается в крови пациента. Но уже через 24 ч он полностью выводится из крови с мочой. Использование Mb как маркера некроза миокарда ограничено из-за

низкой специфичности (повышается при травмах и заболеваниях мышц). Как самостоятельный маркер некроза миокарда не применяется.

Следующий маркер некроза миокарда – H-FABP. Данный белок помогает транспортировать свободные жирные кислоты во внешнюю мембрану митохондрий кардиомиоцитов, где они проходят процесс этерификации. Если возникает ишемия с дальнейшим некрозом миокарда, то повышается и активность H-FABP. Данный белок имеет низкую молекулярную массу и поэтому быстро проникает в кровоток. H-FABP является ранним и высокочувствительным биомаркером некроза миокарда [33–36].

Следующая группа биомаркеров кардиоваскулярных болезней – это маркеры дисфункции миокарда. Главными представителями этой группы являются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Зрелая форма BNP образуется из высокомолекулярного предшественника и секретируется в основном в желудочках сердца. BNP при своей биологической активности состоит из 32 C-терминальных аминокислотных остатков proBNP (BNP-32) [31]. Повышенные концентрации BNP и proBNP определяются у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

В диагностике дисфункции левого желудочка BNP является более информативным маркером, чем NT-proBNP. Выявлена высокая корреляция между уровнем BNP и риском внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Данный биомаркер должен быть использован у больных с подозрением на сердечную недостаточность наряду с результатами эхокардиографии, так как может помочь в диагностике указанной патологии на ранних стадиях [31]. Необходимо помнить, что повышение концентрации натрийуретических пептидов можно обнаружить у больных с печеночной и (или) почечной недостаточностью, а также при симптоматической артериальной гипертензии различного генеза.

Отдельно стоит рассмотреть группу маркеров тромбообразования. Наиболее известными представителями этой группы являются: гомоцистеин и D-димер. D-димер является одновременно представителем активации свертывания и фибринообразования. Он может выступать как маркер активации фибринолиза. Период полураспада D-димера составляет примерно 8 ч (распадается и выводится через почки и ретикуло-эндотелиальную систему). Его повышение свидетельствует о способности организма к гиперкоагуляции

и запуске механизмов эндогенного фибринолиза. Обнаружение в крови пациента D-димера при болях за грудиной стенокардитического характера имеет негативное прогностическое значение. Кроме того, D-димер является неблагоприятным признаком при подозрении на развившуюся у пациента тромбоэмболию легочной артерии, используется для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также применяется для мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Многие клиницисты сходятся во мнении, что D-димер – это один из ключевых показателей, используемых в диагностике и оценке течения состояний, вызванных тромбозом той или иной локализации [37].

Еще одним важным маркером тромбообразования является гомоцистеин. Его можно рассматривать как предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний. По последним данным, ученые относят гомоцистеин к признаку нездорового образа жизни [38]. Это продукт метаболизма метионина. Метаболизируется двумя основными путями: с участием витамина B6 и совместным участием витамина B12 и фолиевой кислоты. В норме в крови его уровень составляет 10–11 мкмоль/л [38]. На его уровень влияет целый ряд факторов: пол, возраст (с возрастом увеличивается), количество мышечной массы (чем более развита мускулатура, тем выше), сидячий образ жизни (увеличивается), курение, прием алкоголя (небольшие дозы снижают уровень, высокие – увеличивают), употребление лекарств (метформин, комбинированные оральные контрацептивы, эуфиллин, противосудорожные препараты и др.), сопутствующие патологии (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, патология щитовидной железы, заболевания системы крови и др.).

В настоящее время гомоцистеин стали рассматривать как независимый фактор риска поражения сердечно-сосудистой системы, учитывая его негативное влияние на состояние стенки сосудов, снижающее тромборезистентность эндотелия. В последние десятилетия многочисленные исследования показали, что гипергомоцистеинемия может служить причиной увеличения риска развития венозных тромбозов [39–41]. Была обнаружена положительная корреляция между концентрацией гомоцистеина и маркерами гиперкоагуляции (фибриноген, D-димер и фактор фон Виллебранда). Исследователи не могут сойтись во мнении, что же все-таки первично: гомоцистеин как независимый фактор, влияющий на развитие кардиоваскулярных заболеваний, в

том числе и тромбоза, или же гипергомоцистеинемия развивается на фоне других состояний, приводящих в итоге к росту сердечно-сосудистых болезней [42]. Все это требует выполнения новых многоцентровых современных исследований.

Отдельно стоит рассмотреть группу биомаркеров развития атеросклеротического процесса (так называемый липидный спектр). Представителями данной группы биомаркеров являются: общий холестерол (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и триацилглицеролы (ТГ). Атерогенез следует рассматривать как сложный процесс взаимодействия таких ключевых механизмов, как дислипидемия, воспалительный процесс, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия и нарушения гемостаза [33]. В основе дислипидемии лежит нарушение процесса метаболизма липидов, что, в свою очередь, приводит к изменению состава и функциональной способности липопротеинов периферической крови. Такие нарушения могут способствовать развитию атеросклероза. Больше всего внимание исследователей привлекает увеличение концентрации ОХ и ЛПНП, потому что, как было установлено, добиться замедления развития атеросклеротического поражения стенок сосудов удастся именно через призму снижения уровня ОХ и, особенно, ЛПНП [43].

Но не стоит забывать, что на развитие атеросклеротического процесса также влияют повышенный уровень ТГ и снижение уровня ЛПВП [43, 44]. Кроме того, существует понятие «атерогенная липидная триада», которая проявляется увеличением ЛПНП, ЛПОНП и ТГ, а также снижением ЛПВП [45]. В целом следует сказать, что результаты клинических исследований о ликвидации дислипидемии как риска кардиоваскулярных заболеваний, крайне ограничены и противоречивы. Кардиологи сходятся во мнении, что изолированная дислипидемия не всегда приводит к нарастанию риска сердечно-сосудистых поражений. Вероятно, имеются дополнительные факторы, способствующие развитию атеросклеротического процесса. Именно поэтому «атерогенную липидную триаду» и ее составляющие оценивают лишь как дополнительную линию первичной профилактики развития кардиоваскулярной патологии.

Атерогенез изменяет архитектуру сосуда и процессы гемодинамики. Считается, что опасна не сама атеросклеротическая бляшка, а бляшка с элементами дестабилизации (уязвимая,

нестабильная, липидная). Отдельно рассмотрим группу маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки: матриксная металлопротеиназа (ММП), миелопероксидаза, молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM). К настоящему моменту исследователями описано 28 представителей семейства ММП (от ММП-1 до ММП-28). В процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки происходит нарушение баланса между образованием и распадом коллагена. ММП относятся к системе эндопептидаз, которые приводят к гидролизу, а следовательно, и к разрушению коллагенсодержащих структур (базальная мембрана, интима) [46]. Именно поэтому повышение уровня ММП косвенно свидетельствует о дестабилизации атеросклеротической бляшки. Выявление незначительного увеличения ММП может помочь клиницисту в ранней диагностике пациентов с неприемлемо высоким риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Еще один биомаркер – миелопероксидаза – это гем-содержащий фермент воспалительных клеток: моноцитов, макрофагов, нейтрофилов. На основании того, что миелопероксидаза выделяется из активированных лейкоцитов, ее можно отнести к маркерам воспаления. Известно, что в процессе атерогенеза участвует система оксидативного стресса. Происходят окисление ЛПНП и формирование пенных клеток, что ведет к эрозии атеросклеротической бляшки. Повышенный уровень миелопероксидазы в крови пациента может свидетельствовать о наличии у пациента эндотелиальной дисфункции и дестабилизации атеросклеротической бляшки [47].

Следующим биомаркером нестабильной атеросклеротической бляшки являются молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM) – это белки, которые связаны с плазматической мембраной, при этом обеспечивают механическое взаимодействие клеток между собой. Усиление адгезии приводит к нарастанию эндотелиальной дисфункции. Нужно помнить, что в физиологических условиях для организма эндотелиоциты не производят молекул адгезии. Именно накопление окисленных липопротеидов в субэндотелиальном пространстве приводит к нарастанию уровня молекул межклеточной адгезии: ICAM, VCAM. Существует так называемое суперсемейство иммуноглобулинов, к которому принадлежат молекулы межклеточной адгезии эндотелиоцитов трех типов (ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) [48, 49]. Нарастание экспрессии молекул адгезии можно рассматривать как предиктор апоптоза эндотелио-

цитов. На основании этих данных у клиницистов есть возможность оценить дестабилизацию атеросклеротической бляшки.

Если вовремя не была выявлена дестабилизация атеросклеротической бляшки, то в дальнейшем при прогрессировании процесса возможен ее разрыв или эрозия. Здесь помощь могут оказать биологические маркеры разрыва атеросклеротической бляшки, к которым относятся растворимый комплекс CD40L (sCD40L), плацентарный фактор роста (PlGF), плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A). Данную группу биомаркеров следует отчасти рассматривать совместно с группой острофазных реактантов (биомаркеры воспалительных процессов).

Как известно, при разрыве атеросклеротической бляшки тромбоциты вступают в фазу агрегации, что приводит к тромбообразованию. Именно биомаркер в виде своей растворимой изоформы лиганд CD40L сигнализирует клиницисту об активации тромбоцитов, а также выступает маркером системы воспаления. Кроме того, CD40L может выступать в роли триггера запуска синтеза противовоспалительных цитокинов. Поэтому клиницист должен помнить, что уровень CD40L может свидетельствовать не только об активации тромбообразования, а следовательно, и разрыве атеросклеротической бляшки, но и о различных состояниях, при которых происходит запуск воспалительной реакции в организме. Можно косвенно ориентироваться на прогноз заболевания по уровню данного биомаркера. Пограничным уровнем является концентрация CD40L 5,0 мкг/л [50].

Еще один показатель, относящийся к группе биомаркеров разрыва атеросклеротической бляшки, – PlGF: это белок тромбоцитов, который выступает в роли хемоаттрактанта по отношению к моноцитам, а также участвует в регуляции роста эндотелия. В наибольшей концентрации он был обнаружен в тканях плаценты, из-за чего и получил свое название. Установлено, что уже на начальном этапе нестабильности атеросклеротической бляшки происходит резкое увеличение концентрации PlGF, что может служить прогностическим признаком течения ишемии миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В целом PlGF может выступать как сигнальный признак разрыва атеросклеротической бляшки, прогрессии ишемического процесса и тромбоза. Если у пациента в крови обнаружен PlGF в концентрации выше 27,4 нг/л, это служит неблагоприятным фактором в отношении летального прогноза у пациентов с ОКС [50].

РАРР-А – это белок, который образуется трофобластом. Данный биомаркер используется для определения долгосрочного прогноза у пациентов с ИБС. По химической природе РАРР-А является металлопротеиназой, содержащей в своем составе цинк. Данная металлопротеиназа способна разрывать связь между инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1) и белком, который его удерживает. За счет этого биодоступность ИФР-1 усиливается. Таким образом, следует сказать, что уровень РАРР-А нарастает при повреждениях тканей, и ИФР-1 опосредованно может влиять на его увеличение. Уровень РАРР-А часто повышается уже на раннем этапе разрыва «легкоранимой» атеросклеротической бляшки, являясь предиктором клинических симптомов и признаков ОКС.

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Рассмотрим отдельно основные биомаркеры воспалительных процессов (острофазные реактанты). Как известно, воспаление – ответная реакция организма на различные повреждающие действия (физическое разрушение тканей, вторжение антигена инфекционной или неинфекционной природы) с высвобождением соответствующих медиаторов. Так, эндотелиоциты синтезируют различные молекулы адгезии, через которые в дальнейшем и взаимодействуют лейкоциты. При воспалительных реакциях в крови наблюдается профицит так называемых острофазных белков, выполняющих функцию медиаторов воспаления. К ним относятся: белки транспорта (С-реактивный белок, ферритин, трансферрин, гаптоглобин и др.), белки коагуляции (протромбин и фибриноген). Прежде всего, следует упомянуть о С-реактивном белке (CRP). CRP принадлежит к жизненно важному семейству белков, названному пентраксинами. CRP является коротким пентраксином. Существует еще один белок этого семейства – длинный пентраксин (пентраксин-3). CRP синтезируется в печени под контролем интерлейкинов 1 и 6, а также ФНО- $\alpha$  и глюкокортикоидов. Его концентрация находится в прямой зависимости от течения, стадии заболевания и выраженности степени повреждения. При ОКС возникает активация эндотелиальных клеток, за счет чего происходит воспалительная реакция, и, как следствие, в крови у пациента определяется повышенный уровень CRP.

Мониторинг CRP (предпочтительно высокочувствительного CRP) позволяет оценить про-

грессирование заболевания, прогнозировать его исход и контролировать эффективность лечения. Во многих исследованиях было показано, что повышенный уровень высокочувствительного CRP может выступать маркером риска летального исхода при ОКС. Пентраксин-3 имеет два вида генерации: прямая генерация, которая, так же как и CRP, вырабатывается при воспалительной реакции, и конститутивная генерация («готовая форма»), находящаяся в лактоферринных гранулах нейтрофилов. «Готовая форма» моментально высвобождается у пациента при стимуляции нейтрофилов, что можно обнаружить уже на начальной стадии воспалительной реакции. Стоит помнить, что пентраксины – это неспецифические биомаркеры. Их концентрация повышается при воспалении любого рода, следовательно, их можно использовать лишь в комплексной оценке течения и прогноза заболевания.

Еще один биологический маркер, относящийся к группе острофазных реактантов, – это фрагмент трансмембранного белка I типа. Он относится к семейству ФНО и стимулирует апоптоз apoptosis-stimulating fragment of type-I transmembrane protein belonging to the TNF superfamily (Fas/Apo-1 (CD95)). CD95 принадлежит к группе трансмембранных белков, а также выступает в роли рецептора передачи сигнала гибели клетки. Он экспрессируется в различных органах и тканях [41, 42], при этом его концентрация прямо пропорционально увеличивается с возрастом. По увеличению концентрации CD95 клиницист косвенно может судить о нарастании степени апоптоза клеток различного происхождения, в том числе и кардиомиоцитов. Несмотря на высокую чувствительность CD95, специфичность его крайне низка.

Система провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины 1, 6, 18 и ФНО- $\alpha$ , свидетельствует об активации воспалительного процесса в организме. Данная система обладает высокой чувствительностью с низкой специфичностью, так как любой воспалительный процесс независимо от его локализации сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов. У пациентов с ОКС происходит нарастание концентрации в крови провоспалительных цитокинов. Следует помнить, что при других воспалительных и инфекционных заболеваниях увеличение концентрации данных медиаторов ограничено временем заболевания. При ИБС повышенная концентрация провоспалительных цитокинов сохраняется на протяжении многих месяцев и даже лет и при этом свидетельствует о высоком риске

развития осложнений, а следовательно, и о неблагоприятном прогнозе.

Неоптерин – продукт обмена нуклеиновых оснований, производимый макрофагами под влиянием интерферона-гамма. При запуске в организме той или иной воспалительной реакции происходит запуск синтеза интерферонов, которые по своей сути относятся к белкам, увеличивающим защитные свойства клеток и тканей. При нарастании уровня интерферона-гамма моноциты и макрофаги вырабатывают неоптерин, который, в свою очередь, активирует лимфоциты. Неоптерин по своей природе способен активировать процесс апоптоза. Данный показатель используют в комплексной диагностике воспалительных процессов различной этиологии. К клиническим ситуациям, при которых происходит нарастание неоптерина, относят: вирусные и бактериальные инфекции, паразитарные болезни, аутоиммунные заболевания, опухолевые процессы, множественные механические травмы, нейродегенеративные заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность, ОКС, прогрессирующий атеросклеротический процесс и др.) [52]. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, то стоит отметить, что уровень элевации концентрации неоптерина прямо пропорционально коррелирует с распространенностью атеросклеротического поражения сосудов, а также со степенью их окклюзии. При ОКС в первые 4 ч заболевания концентрация неоптерина минимальна. К концу 3-х сут его концентрация достигает максимальных значений, а затем начинает возвращаться к прежнему уровню. Кроме того, при застойной сердечной недостаточности также наблюдается постепенное нарастание уровня неоптерина. С учетом вышесказанного можно сделать вывод, что данный биомаркер является высокочувствительным, но низкоспецифичным острофазовым реактантом.

Белки MRP, связанные с миелоидом (MRP8, MRP14), принадлежат к суперсемейству белка S100 – кальций-связывающих белков, которые связаны с миелоидной дифференцировкой клеток. Данные белки экспрессируются в высокой степени в макрофагальных клетках, нейтрофилах, находящихся в состоянии покоя, а также в эпителиоцитах при воспалительных процессах. Фагоциты, экспрессирующие MRP8 и MRP14, относятся к ранним инфильтрирующим клеткам.

MRP8/14 известен также под другим названием – кальпротектин, или L1-белок. Он обладает противомикробной активностью, совершает транспорт жирных кислот и является хемоат-

трактантом для моноцитов и нейтрофилов. Увеличение концентрации MRP8/14 связано с нарастанием активности воспаления. В некоторых источниках отмечается, что повышение концентрации MRP8/14 в крови, опережающее элевацию уровня биомаркеров некроза миокарда, делает его важным сигнальным фактором обнаружения нестабильных бляшек и мониторинга ОКС. Кроме того, у здоровых лиц нарастание уровня MRP8/14 способствует прогнозированию развития сердечно-сосудистых болезней в будущем [53].

Адипонектин представляет собой сложный белок, состоящий из 224 аминокислот, который секретируется адипоцитами под действием инсулина. Принимает участие в регуляции гомеостаза, оказывая противовоспалительный и антиатерогенный эффект. Адипонектин стимулирует окисление свободных жирных кислот в печени и мышечной ткани, улучшая чувствительность мышечной ткани к инсулину, тем самым снижая инсулинорезистентность, усиливает продукцию оксида азота в эндотелиоцитах, способствует ангиогенезу, приводит к снижению скорости адгезии моноцитов к эндотелию, сокращает захват ЛПНП формирующейся атеросклеротической бляшки. Снижение его уровня может служить предиктором развития инсулинорезистентности, и, как следствие, ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии.

Витронектин – это один из основных белковых компонентов плазмы крови. Также присутствует в определенном количестве в амниотической жидкости, мочи и межклеточном пространстве различных тканей. Витронектин депонируется в тромбоцитах, активно участвует в процессе фибринолиза, способствует клеточной адгезии и ингибированию мембраноатакующего цитолитического комплекса системы комплемента (принадлежащего к важному параметру врожденного иммунитета). Данный гликопротеид обладает широким спектром физиологических функций и задействован при некоторых патологических процессах. В сосудах, содержащих в себе атеросклеротические бляшки, был выявлен повышенный уровень витронектина. Поэтому данный биомаркер можно использовать как прогностический фактор усугубления атеросклеротического процесса. При этом витронектин участвует также в образовании амилоидных отложений при болезни Альцгеймера, кожном амилоидозе. А при поражении печени, напротив, уровень витронектина снижается. Все вышеописанное позволяет говорить о низкой специфичности данного маркера по отношению к сердечно-сосудистым забо-

леваниям, но при этом чувствительность данного маркера достаточно высока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели различные группы биомаркеров, перечисление которых можно было бы продолжить. Стоит сказать, что это лишь основные группы показателей, которыми пользуются клиницисты во всем мире для диагностики, прогноза течения и исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы. Возникает необходимость разработки научно обоснованных протоколов применения уже известных биомаркеров в практике врача-клинициста. Кроме того, многочисленные исследования международного уровня посвящены поиску более высокочувствительных и наиболее ранних высокоспецифичных биомаркеров. Наилучшим вариантом с точки зрения интерпретации является разработка многофакторных панелей (так называемый мультибиомаркерный анализ), которые бы применялись в специально разработанных системных алгоритмах.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии источника финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 120–139. [Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bepalova I.D., Terentyeva N.N. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Bulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 120–139 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
2. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018: 376. [Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Kalyuzhin O.V. Heart failure. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo Publ., 2018: 376 (in Russ.)].
3. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. Руководство для врачей. В 3 ч. Киев: Морион, 2014. Ч. 1: 652. [Berezin A.E.. Biological markers of cardiovascular disease. Guide for doctors: In 3 parts. Kiev: Morion Publ., 2014. Part 1: 652 (in Russ.)].
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (3): 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
5. Colburn W.A. Optimizing the use of biomarkers, surrogate endpoints, and clinical endpoints for more efficient drug development. *J. Clin. Pharmacol.* 2000; 40 (12 Pt. 2): 1419–1427.
6. De Gruttola V.G., Clax P., de Mets D.L. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clinical. Trials*. 2001; 22 (5): 485–502. DOI:10.1016/S0197-2456(01)00153-2.
7. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (17): 1587–1589. DOI: 10.1056/nejmp038136.
8. Dowd J.B., Zajacova A. Does self-rated health mean the same thing across socioeconomic groups? Evidence from biomarker data. *Ann. Epidemiology*. 2010; 20 (10): 743–749. DOI: 10.1016/j.annepidem.2010.06.007.
9. Kumar M., Sarin S.K. Biomarkers of diseases in medicine. *Current Trends in Sciens. Platinum Jubilee Special*. 2005; 12: 403–417.
10. Садвакас А.С. Современные концепции идеальных биомаркеров в медицине. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2014; 5(31): 230–231. [Sadvakas A.S. Modern concepts of ideal biomarkers in medicine. *Sovremennaya amedicina: aktual' niyevoprosvya – Modern Medicine: Topical Issues*. 2014; 5 (31): 230–231 (in Russ.)].
11. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике. *Биомедицинская химия*. 2009; 4 (55): 425–440. [Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N. Biomarkers in the modern medical and biologic practice. *Biomedicinskaya himiya – Biomedical Chemistry*. 2009; 4 (55): 425–440 (in Russ.)].
12. Сапрыгин Д.Б. Биомаркеры: новые клинические возможности и роль в понимании механизмов развития сердечной патологии. *IFCC Word Lab. and Euro Med. Lab.* 2011; 5 (15–19): 69–70. [Saprygin D.B. Biomarkers: new clinical opportunities and role in understanding the mechanisms of development of cardiac pathology. *IFCC Word Lab. and Euro Med. Lab.* 2011; 5 (15–19): 69–70 (in Russ.)].
13. Островский О.В. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2009; 1 (29): 11–15. [Ostrovskii O.V. Laboratory markers of myocardial damage in modern cardiology. *Vestnik Volgogradskogo medicinskogo universiteta – Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2009; 1 (29): 11–15 (in Russ.)].
14. Ahmad T., Fiuzat M., Felker G.M., O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012; 9: 347–359.
15. Du W., Piek A., Schouten E.M., van de Kolk C.W.A., Mueller C., Mebazaa A., Voors A.A., de Boer R.A., Sil-

- ljé H.H.W. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics*. 2018; 8 (15): 4155–4169. DOI: 10.7150/thno.26055.
16. Qu W., Si S., Sun L., Zhang F., Zhang S., Mu S., Zhao Y., Liu B., Cao X. Construction of a microRNA-associated feedforward loop network that identifies regulators of cardiac hypertrophy and acute myocardial infarction. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42 (4): 2 062–2070. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3790.
17. Калюжин В.В., Уразова О.И., Калюжина Е.В., Сибирева О.Ф., Ткалич Л.М., Зибницкая Л.И., Терентьева Н.Н. Неспецифические механизмы прогрессирования хронической болезни почек. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (4): 87–98. [Kalyuzhin V.V., Urazova O.I., Kalyuzhina E.V., Sibireva O.F., Tkachich L.M., Zibnitskaya L.I., Terent'yeva N.N. Nonspecific mechanisms of chronic kidney disease progression. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (4): 87–98 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-4-87-98.
18. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Кузнецова А.В., Аптекарь В.Д., Пушкинова Е.Ю., Андриянова А.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста vegf, pdgf-ab, fgfbasic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы А2. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 30 (2): 50–60. [Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kalyuzhin V.V., Tarasov N.I., Shilov S.N., Berezikova E.N., Kuznetsova A.V., Aptekar V.D., Pushnikova E.J., Andriyanova A.V., Sin'kova M.N., Isakov L.K. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*. 2015; 30 (2): 50–60 (in Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-50-60.
19. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калюжин В.В. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (2): 47–54. [Teplyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (2): 47–54 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54.
20. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калюжин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (5): 73–82. [Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Kalyuzhin V.V., Nasanova O.N. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (5): 73–82 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82.
21. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калюжин В.В. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (1): 37–46. [Teplyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N., Shilov S.N., Kopeva K.V., Kalyuzhin V.V. Early markers of progression of heart failure and apoptosis: their role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (1): 37–46 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-1-37-46.
22. Тепляков А.Т., Пушкинова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2016; 56 (4): 42–48. [Teplyakov A.T., Pyshnikova E. Yu., Andriyanova A.V., Kalyuzhin V.V., Suslova T.E., Nikonova E.N., Karpov R.S. Myocardial and arterial stiffness – important determinant of NT-ProBNP at development of heart failure in survivors of myocardial infarction. *Kardiologiya – Cardiology*. 2016; 56 (4): 42–48 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.42-48.
23. Ho J.E., Lyass A., Courchesne P., Chen G., Liu C., Yin X., Hwang S.J., Massaro J.M., Larson M.G., Levy D. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (14). pii: e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108.
24. Bar-Or D., Lau E., Rao N., Vampos N. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34: 56. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)80299-6.
25. Литус Е.А., Зайцев В.Г., Веровский В.Е. Кобальт-связывающая способность сыворотки крови: новый перспективный диагностический тест? *Биомедицинская химия*. 2014; 60 (4): 487–492. [Litus E.A., Zaitsev V.G., Verovskii V.E. Cobalt-binding capacity of blood serum: is it a new promising diagnostic test? *Biomedicinskajabimija –*

- Biomedical Chemistry*. 2014; 60 (4): 487–92 (in Russ.)). DOI: 10.18097/pbmc20146004487.
26. Bar-Or D., Lau E., Winkler J.V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J. Emerg. Med.* 2000; 19 (4): 311–315. DOI: 10.1016/s0736-4679(00)00255-9.
  27. Wu A. In: International workshop on ischemia. Barcelona, Spain, 2002: 18–20.
  28. Тимин О.А. Лекции по общей биохимии. 2018: 352. [Timin O.A. Lectures on general biochemistry. 2018: 352 (in Russ.).]
  29. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии. *Медицина неотложных состояний*. 2011; 7–8 (38–39): 46–54. [Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutay J.M. The role of biological markers in emergency cardiology. *Medicina неотложных состояний – Medicine of Emergency*. 2011; 7–8 (38–39): 46–54 (in Russ.).]
  30. Mair J. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage. *Clin. Chim. Acta*. 1998; 272 (1): 79–86. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)00254-4.
  31. Vazques V., Varon J. From molecular cardiology to emergency medical practice: the role of inflammatory markers. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012; 30 (7): 1210–1211. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.07.020.
  32. Morrow D.A. Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and disease management. New Jersey: Humana Press, 2006: 620. DOI: 10.1007/978-1-59745-051-5\_31.
  33. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2006; 114 (6): 550–557. DOI: 1.1161/circulationaha.106.641936.
  34. Liang Y., Chan C.P., Cheung K.Y. Cardio detected rapid test for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *J. Immunoas Immunochem*. 2011; 32 (4): 342–352. DOI: 10.1080/15321819.2011.573043.
  35. Тихомирова Ю.Р., Конторщикова К.Н. Уровень свободных жирных кислот и белка, связывающего жирные кислоты, как предиктор коронарных событий. Лабораторная диагностика. *Медицинский альманах*. 2016; 2 (42): 29–31. [Tikhomirova Yu.R., Kontorshchikova K.N. Level of free fatty acids and protein connecting fatty acids as predictor of coronary events. Laboratornaja diagnostika. *Medicinskij al'manah*. 2016; (2): 29–31 (in Russ.).] DOI: 10.21145/2499-9954-2016-2-29-31.
  36. Каштанова Е.В., Воевода М.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Ложкина Н.Г., Рагино Ю.И. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 1 (93): 31–34. [Kashtanova E.V., Voevoda M.I., Kuimov A.D., Polonskaya Y.V., Lozhkina N.G., Ragino Y.I. Heart-type fatty acid binding protein in acute coronary syndrome. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal – Russian Journal of Cardiology*. 2012; (1): 31–34 (in Russ.).] DOI:10.15829/1560-4071-2012-1-31-34.
  37. Мельник А.А. Д-димер как маркер тромбообразования и его применение в клинической практике. *Медицинская газета Здоровье Украины 21 века*. 2017; 24 (421): 23–24. [Mel'nik A.A. D-dimer as a marker of thrombosis and its application in clinical practice. *Medicinskaja gazeta Zdorov'e Ukraini 21 veka – Medical Newspaper Health of Ukraine of the 21st century*. 2017; 24 (421): 23–24 (in Russ.).]
  38. Hankey G.J. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999; 354 (9176): 407–413. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)11058-9.
  39. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория*. 2002; 1: 3–7. [Shevchenko O.P., Olefrienko G.A. Hyperhomocysteinemia and its clinical significance. *Laboratoriya – Laboratory*. 2002; 1: 3–7 (in Russ.).]
  40. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000; 4: 26–29. [Shmeleva V.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Trombos, hemostaz i reologija – Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2000; 4: 26–29 (in Russ.).]
  41. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Рефарм, 2004: 272. [Habutija M.Sh., Shevchenko O.P. Homocysteine in coronary heart disease and heart transplant. Moscow: Refarm Publ., 2004: 272 (in Russ.).]
  42. Скворцов Ю.И. Гомоцистеин как фактор риска развития ишемической болезни сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (3): 619–624. [Skvortsov U.I. Homocysteine as a risk factor for coronary heart disease. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7 (3): 619–624 (in Russ.).]
  43. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine*. 2002; 8: 1211–1218. DOI: 10.1038/nm1102-1211.
  44. Tabet F., Rye K.A. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009; 116 (2): 87–98. DOI: 10.1042/cs20080106.
  45. Recommendations of the European society of cardiology and the European society of atherosclerosis for the treatment of dyslipidemia. *European Heart Journal*. 2011; 32 (14): 1769–1818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
  46. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Спектр макро-, микроэлементов в атеросклеротических бляшках больных каротидным атеросклерозом. *Кардиология*. 2017; 1: 62. [Usmanova Z.A., Rozyhodzhaeva G.A., Ariпов A.N. Spectrum of macro-micro elements in atherosclerotic plaques of patients with carotid atherosclerosis. *Kardiologija – Cardiology*. 2017; 1: 62 (in Russ.).]
  47. Акентьева Н.П., Санина Н.А., Гизаттулин А.Р. Динитрозильные комплексы железа (доноры n0) – ингибиторы миелопероксидазы, биомаркера атеросклероза. *Кардиология*. 2017; 2: 39–40. [Akent'eva N.P.,

- Sanina N.A., Gizattulin A.R. Dinitrosyl-iron complexes (donor n0) inhibitors of myeloperoxidase, a biomarker of atherosclerosis. *Kardiologija – Cardiology*. 2017; 2: 39–40 (in Russ.).
48. Goliasch G., Wagner O., Exner M., Koppensteiner R., Maurer G., Schillinger M., Minar E., Mlekusch W., Hoke M. The impact of cellular adhesion molecules on mortality in patients with atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65 (10): 2074. DOI: 10.1016/s0735-1097(15)62074-5.
49. Искандарова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакаева Э.Р. Молекулы адгезии и клеточно-цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2008; 5 (73): 14–20. [Iskanrova L.R., Mutalova E.G., Smakaeva E.R. Adhesion molecules and cell-cytokine complex in vascular remodeling in arterial hypertension with metabolic risk factors. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal – Russian Journal of Cardiology*. 2008; 5 (73): 14–20 (in Russ.).]
50. Jennifer L.G., David C.P. CD40L is transferred to antigen-presenting B cells during delivery of T-cell help. *European Journal of Immunology*. 2016; 47 (1): 41–50. DOI: 10.1002/eji.201646504.
51. Heng J., Zhou T., Liu C., Shapiro J.P., Brauer M.J., Kiefer M.C., Barr P.J., Mountz J.D. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science*. 1994; 263: 1759–1762. DOI: 10.1126/science.7510905.
52. Dominguez-Rodriguez A., Avanzas P., Abreu-Gonzalez P. What's up with neopterin in cardiovascular pathophysiology? *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (3): 2997–2998. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.010.
53. Altwegg L.A., Neidhart M., Hersberger M., Muller S., Eberli F.R., Corti R., Roffi M., Sutsch G., Gay S., Eckardstein A., Wischnowsky M.B., Luscher T.F., Maier W. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007; 8: 941–948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm078.

Поступила в редакцию 03.09.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Останко Валентина Леонидовна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9950-721X.

**Калачева Татьяна Петровна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4292-7723.

**Калюжина Елена Викторовна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

**Лившиц Инна Климентьевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2357-6910.

**Шаловой Алла Алексеевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7258-4883.

**Черногорюк Георгий Эдинович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5780-6660.

**Беспалова Инна Давидовна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4513-6329.

**Юнусов Рамиль Шамилович**, врач-оториноларинголог, Медицинский центр «Сибирский доктор», г. Томск.

**Лукашова Лариса Владимировна**, д-р мед. наук, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7119-391X.

**Помогаева Альбина Петровна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4883-2028.

**Тепляков Александр Трофимович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Калюжин Вадим Витальевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) **Останко Валентина Леонидовна**, e-mail: valentina209@yandex.ru.

УДК 616.1-092:577.112.02

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280>

For citation: Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E., Beshpalova I.D., Yunusov R.Sh., Lukashova L.V., Pomogaeva A.P., Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 264–280.

## Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future

Ostanko V.L.<sup>1</sup>, Kalacheva T.P.<sup>1</sup>, Kalyuzhina E.V.<sup>1</sup>, Livshits I.K.<sup>1</sup>,  
Shalovay A.A.<sup>1</sup>, Chernogoryuk G.E.<sup>1</sup>, Beshpalova I.D.<sup>1</sup>, Yunusov R.Sh.<sup>2</sup>,  
Lukashova L.V.<sup>1</sup>, Pomogaeva A.P.<sup>1</sup>, Teplyakov A.T.<sup>3</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Otorbinolaryngologist, Medical Center “Siberian Doctor”  
9, Alexei Belentsa Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute Cardiology, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Sciences (RAS)  
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### ABSTRACT

Taking into account the increase in the level of cardiovascular diseases in recent decades, the clinician faces the task of attempting to make the fastest possible diagnosis of the pathology at its earliest stages. That is why the aim of our work was to identify the main groups of biological markers, and to separate the role of each of them in the assessment of the risk of development, progression and possible complications of cardiovascular diseases. We have given the main working classification of markers of cardiovascular processes with the allocation of their main types, as well as the basic criteria for the “ideal” biological marker. Finally, an attempt was made to structure biomarkers depending on their molecular mechanisms of pathogenesis in the development of a particular pathology. All these data should help the clinician at the stage of early diagnosis of cardiovascular disease.

**Key words:** biomarker, myocardial ischemia, myocardial Injury, heart failure, myocardial stress, atherosclerosis, thrombosis, inflammation, matrix and cellular remodeling, oxidative Stress, neuro-hormones, cardio-renal syndrome.

### 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

The authors state that there is no funding for the study.

Received 03.09.2018

Accepted 09.11.2018

Ostanko Valentina L., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9950-721X.

Kalacheva Tatiana P., PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice with a Course of Polyclinic Therapy, SSMU, Tomsk. ORCID iD 0000-0002-4292-7723.

Kalyuzhina Elena V., DM, Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

**Livshits Inna K.**, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2357-6910.

**Shalovay Alla A.**, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7258-4883.

**Chernogoryuk Georgy E.**, DM, Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5780-6660.

**Bespalova Inna D.**, DM, Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4513-6329.

**Yunusov Ramil Sh.**, Otorhinolaryngologist, Medical Center "Siberian Doctor", Tomsk, Russian Federation.

**Lukashova Larisa V.**, DM, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7119-391X.

**Pomogaeva Albina P.**, DM, Professor, Department of Children's Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4883-2028.

**Tepliyakov Aleksandr T.**, DM, Professor, Chief Researcher, Research Institute Cardiology, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Kalyuzhin Vadim V.**, DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) **OstankoValentina L.**, e-mail: valentina209@yandex.ru.



УДК 616.126.3-77-089.819.843:616.126.42

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-281-286>

Для цитирования: Козлов Б.Н., Петлин К.А., Пряхин А.С., Щедрин А.В., Панфилов Д.С., Шипулин В.М. Первый клинический случай имплантации составного каркасного ксеноперикардального биопротеза в митральную позицию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 281–286.

## Первый клинический случай имплантации составного каркасного ксеноперикардального биопротеза в митральную позицию

Козлов Б.Н.<sup>1,2</sup>, Петлин К.А.<sup>1</sup>, Пряхин А.С.<sup>1</sup>, Щедрин А.В.<sup>1</sup>, Панфилов Д.С.<sup>1</sup>, Шипулин В.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН), отдел сердечно-сосудистой хирургии  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

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

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен первый клинический случай имплантации составного каркасного ксеноперикардального биопротеза «МедИнж-Био» в митральную позицию. Особая конструкция протеза упрощает процедуру имплантации и позволяет уменьшить риски при возможных повторных операциях.

**Ключевые слова:** биологический клапан, операционные риски, внутрисердечные структуры.

### ВВЕДЕНИЕ

Ксеноперикардальный митральный протез «МедИнж-Био» (ЗАО НПП «МедИнж», г. Пенза, Россия) – новинка среди биологических клапанов, не имеющая зарубежных аналогов. Отличительной особенностью данного протеза является особая конструкция манжеты, имеющая разжимной элемент, который позволяет пришивать манжету без клапана, что облегчает доступ к внутрисердечным структурам, и устанавливать клапан в уже пришитую манжету, что уменьшает возможность повреждения клапана во время имплантации, а также дает возможность произвести операцию реимплантации с заменой клапана, существенно уменьшив время хирургического вмешательства. Данная работа представляет собой первый в России клинический опыт имплантации составного каркасного ксеноперикардального биологического протеза в митральную позицию.

✉ Пряхин Андрей Сергеевич, e-mail: Andrew.prk@mail.ru.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Д., 71 год, поступил 20.10.2016 г. в кардиохирургическое отделение № 1 НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН (г. Томск) с жалобами на боли в области сердца, ощущение сердцебиения, отеки голеней, одышку смешанного характера при ходьбе до 300 м и общую слабость. Боли в области сердца сжимающие, разлитые, интенсивные, носят приступообразный характер, начало приступов кардиалгии больной ни с чем не связывает, проходят самостоятельно.

Из анамнеза известно, что пациент переболел ревматизмом в возрасте 22–24 лет, когда примерно через 1 мес после тяжелого тонзиллита почувствовал ухудшение состояния, заключавшееся в появлении одышки после нагрузки, болей в области сердца. Однако за медицинской помощью не обращался. С того времени состояние больного стабильно ухудшалось, периодически 2–3 раза в год беспокоили продолжительные приступы гипертермии, одышки при физической нагрузке

и боли в области сердца, при этом больной отмечал болезненность, отеки и нарушение подвижности в крупных суставах (плечевые, коленные).

Впервые обратился к участковому врачу по поводу настоящего заболевания в 1970 г. в связи с очередным ухудшением состояния. Участковым терапевтом впервые был поставлен диагноз: «Ревматизм, активная фаза». Далее пациент регулярно наблюдался у ревматолога, состоял на Д-учете и в течение приблизительно 10 лет получал профилактические инъекции бицилина двумя курсами в год (весной и осенью). С 1989 г. состояние больного относительно стабильно. Ухудшение состояния начал отмечать около 3 лет назад, когда

впервые отметил перебои в работе сердца, однако за помощью долгое время не обращался.

При эхокардиографическом исследовании был выявлен порок митрального клапана: умеренный митральный стеноз с площадью отверстия 2,0 см<sup>2</sup> и митральной регургитацией III степени (рис. 1). Пиковый градиент на митральном клапане – 17 мм рт. ст., средний градиент – 6 мм рт. ст., ERO митрального клапана – 37 мм<sup>2</sup>, размер левого предсердия в 4-камерной позиции – 50 × 61 мм, систолическое давление в правом желудочке – 60 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация II степени. По результатам проведенной коронарографии гемодинамически значимых атеросклеротических изменений коронарных артерий не выявлено.

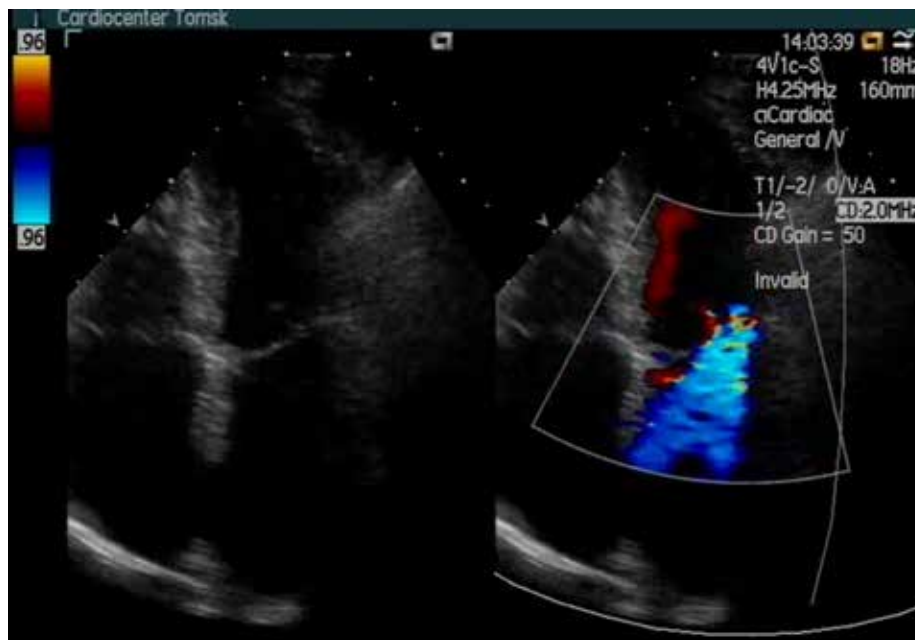


Рис. 1. Предоперационная эхокардиография: отмечаются признаки значимой митральной регургитации  
Fig. 1. Preoperative echocardiography: signs of significant mitral regurgitation

На основании проведенных исследований был поставлен основной диагноз: «Ревматическая болезнь сердца. Комбинированный порок митрального клапана: стеноз II степени, недостаточность III степени. Недостаточность трикуспидального клапана II степени. Постоянная форма фибрилляции предсердий».

21.11.2016 г. выполнена операция протезирования митрального клапана биологическим протезом «МедИнж-Био» размером 29 мм, пластики трикуспидального клапана по де Вега, ушивания ушка левого предсердия в условиях искусственного кровообращения и антеградной

холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол». Доступ был выполнен путем срединной стернотомии. Подключен аппарат искусственного кровообращения по схеме «полые вены – аорта». После пережатия восходящей аорты проведена антеградная холоддовая кардиopleгия раствором «Кустодиол» в корень аорты. После отжатия полых вен и правой атрисептотомии был визуализирован митральный клапан. При его ревизии выявлены расширение фиброзного кольца, центральное несмыкание с неравномерным утолщением створок и снижением их подвижности.

Также выявлены признаки митрального стеноза – сращения по комиссурам и выраженные подклапанные сращения. После иссечения митрального клапана на 13 п-образных швах с прокладками Gore-Tex нитью Ethibond 2/0 в интрааннулярную позицию имплантирована манжета, корпус протеза, снабженный запирающими элементами, установлен в манжету при разведенных кулачках разжимного кольца. С целью профилактики самопроизвольного раскрытия кольца, его кулачки были зафиксированы полифиламентной нитью. Ушко левого предсердия было ушито двойным обвивным швом нитью Premilene 3/0. После ушивания межжелудочковой перегородки была выполнена шовная пластика трикуспидального клапана по де Вега. После ушивания правого предсердия были выполнены мероприятия по профилактике воздушной эмболии с заполнением левых отделов кровью

и снят зажим с аорты. Восстановлена сердечная деятельность. Время ишемии миокарда и длительность периода искусственного кровообращения составили 103 и 124 мин соответственно. Остановка и отключение аппарата искусственного кровообращения без инотропной поддержки. Операция закончена дренированием полости перикарда, переднего средостения, послойным ушиванием раны.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, и состояние пациента было стабильным. Длительность госпитализации после операции составила 20 койко-дней. При проведении контрольного эхокардиографического исследования на 14-е сут после операции регургитации в области протеза митрального клапана не выявлено, пиковый градиент составил 14 мм рт. ст., средний градиент – 4 мм рт. ст., площадь отверстия – 2,5 см<sup>2</sup> (рис. 2).

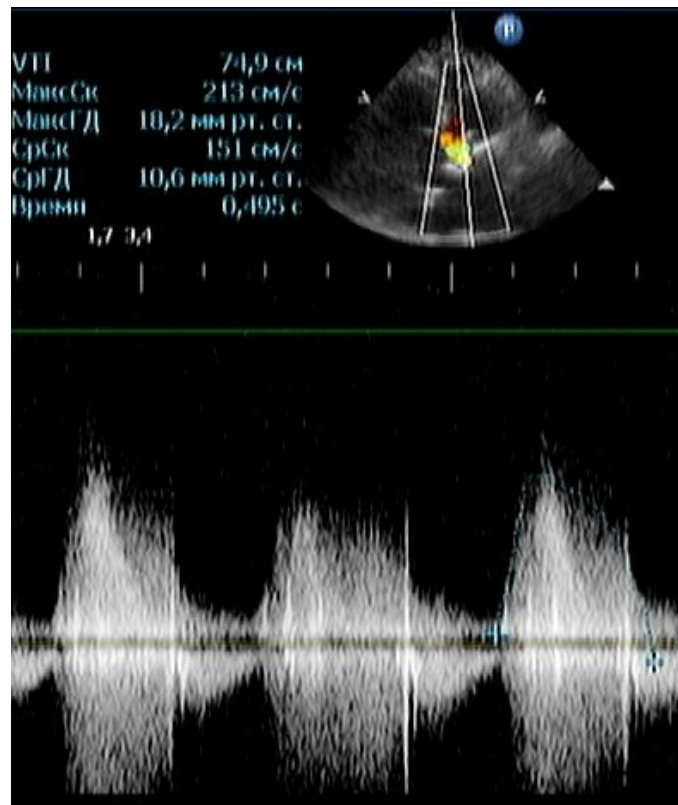


Рис. 2. Послеоперационная доплер-эхокардиография: признаков дисфункции протеза не отмечено

Fig. 2. Postoperative Doppler echocardiography: no signs of prosthesis dysfunction

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вмешательства на митральном клапане имеют более чем полувековую историю. Замещение митрального клапана механическим протезом впервые выполнили А. Starr и М.Л. Edwards в 1961 г. [1]. Несмотря на доказанную эффективность кла-

пансберегающих методик при операциях на митральном клапане, доля протезирования до сих пор остается достаточно высокой. По данным статистики, в Российской Федерации в структуре клапанных заменителей при протезировании митрального клапана доля биопротезов в 2015 г. составила 16,7% [2].

В целом преимуществами биологических протезов являются хорошие гемодинамические характеристики, а также высокая устойчивость к тромбообразованию, не требующая пожизненного приема антикоагулянтов. Однако главным недостатком искусственных клапанов сердца биологического происхождения до сих пор остается развитие их дисфункции с течением времени. Поэтому их применение в настоящее время ограничено возрастом старше 65 лет; женщинам, в ближайшее время планирующим беременность; лицам, не способным должным образом контролировать прием антикоагулянтов; а также лицам, имеющим противопоказания к их приему [3]. Однако у реципиентов биопротезов с прогнозируемой продолжительностью жизни, превышающей 10–15 лет, в будущем ожидается выполнение реопераций по поводу развития клинически выраженной дисфункции протеза [4].

Проведение повторных вмешательств на клапанах сопряжено с большим риском периоперационных осложнений, связанных с высокой вероятностью повреждения параклапанных структур сердца при эксплантации протеза. По данным литературы, при репротезировании митрального клапана госпитальная летальность составляет 9–11% [5]. Необходимость минимизации риска подобных оперативных вмешательств способствует развитию альтернативных методик при репротезировании клапанов сердца. На данный момент достаточно широкое распространение получила процедура транскатетерного репротезирования биологического клапана (Valve-in-valve TAVI) [6]. Однако высокая вероятность таких периоперационных осложнений, как инфаркт миокарда, нару-

шения ритма сердца, острые нарушения мозгового кровообращения, ограничивает возможность применения данной технологии. Поэтому вопрос поиска других методов, облегчающих процесс замены деградированного биологического аортального клапана, до сих пор остается открытым [7].

Одним из возможных подходов к сокращению числа прогнозируемых интраоперационных осложнений, связанных с извлечением ранее имплантированного протеза, считается применение составного каркасного биопротеза. Отличительной особенностью составного каркасного протеза «МедИнж-Био» является особая конструкция манжеты, имеющая разжимной элемент, который позволяет в будущем произвести операцию реимплантации с заменой клапана, существенно уменьшив периоперационные риски и время операции. Имплантация биологического аортального протеза «МедИнж-Био» не вызывает технических сложностей, несмотря на конструктивные особенности данного митрального протеза: разжимной элемент манжеты клапана позволяет пришивать манжету без створок клапана (рис. 3, *a*).

Фиброзное кольцо митрального клапана и манжета биопротеза прошиваются отдельными полифиламентными нитями на синтетических прокладках согласно стандартной методике. Далее производится имплантация манжеты с последующим завязыванием нитей (рис. 3, *b*). Корпус со створками устанавливается в манжету протеза при разведенных кулачках разжимного кольца (рис. 3, *c*). С целью профилактики самопроизвольного раскрытия кольца, его кулачки фиксируются полифиламентной нитью (рис. 3, *d*).

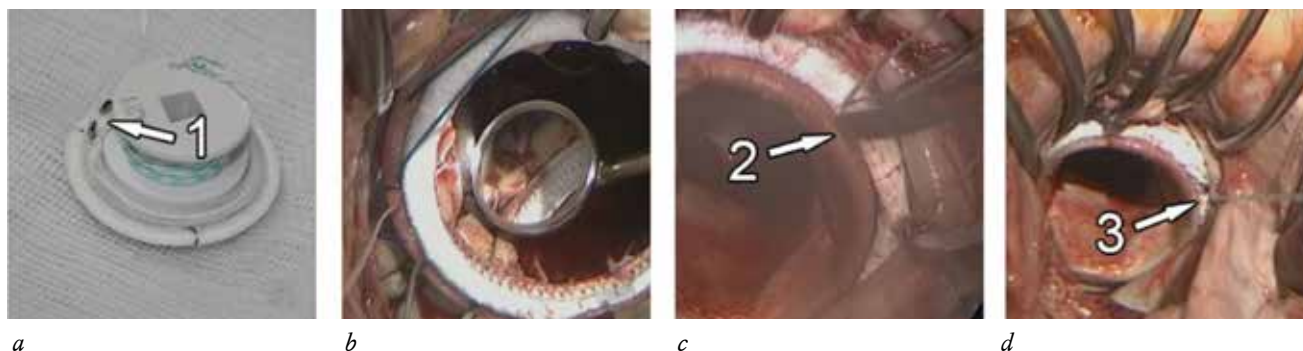


Рис. 3. Процесс имплантации составного каркасного биологического митрального протеза «МедИнж-Био»: 1 – разжимной элемент; 2 – кулачки разжимного элемента разведены с помощью специального инструмента (дистрактор); 3 – кулачки зафиксированы полифиламентной нитью

Fig. 3 The process of implantation of the composite medial mitral prosthesis "MedInzh-Bio": 1 – expanding element; 2 – cams of the expanding element brought apart using a special tool (distractor); 3 – cams fixed with poly filament thread

Таким образом, первый опыт использования биологического митрального протеза «МедИнж-Био» продемонстрировал удовлетворительный клинический результат при упрощении процедуры имплантации и уменьшении риска возможных повторных операций. Однако для формулирования окончательных и статистически значимых выводов об эффективности и целесообразности использования данной хирургической процедуры необходимо увеличение объема и периода наблюдений. В дальнейшем будут представлены результаты наблюдения за пациентами с целью оценки изменений функции левого желудочка, а также изучения вероятности развития специфических протезообусловленных осложнений.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Starr A., Edwards M.L. Mitral replacement: clinical experience with a ball valve prosthesis. *Ann. Surg.* 1961; 154: 726.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., 2016 [Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M., 2016 (in Russ.)].
3. Foroutan F. et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ.* 2016; 354. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5065>.
4. Khan S. et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001; 122 (2): 257–269.
5. Akins C. et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (4): 1490–1495. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.12.082.
6. Azadani A.N., Tseng E.E. Transcatheter heart valves for failing bioprostheses state-of-the-art review of Valve-in-Valve Implantation. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011; 4 (6): 621–628. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.964478.
7. Reed A. Siemieniuk, transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i5130. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5130>.

Поступила в редакцию 21.09.2017

Подписана в печать 09.11.2018

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии (ОССХ), зав. кардиохирургическим отделением № 1, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН; СибГМУ, г. Томск.

Петлин Константин Александрович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ОХСС, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Пряхин Андрей Сергеевич, аспирант, ОХСС, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Щедрин Антон Викторович, учебный ординатор, ОХСС, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ОХСС, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, руководитель ОХСС, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН; СибГМУ, г. Томск.

(✉) Пряхин Андрей Сергеевич, e-mail: Andrew.prk@mail.ru.

УДК 616.126.3-77-089.819.843:616.126.42

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-281-286>

For citation: Kozlov B.N., Petlin K.A., Pryakhin A.S., Schedrin A.V., Panfilov D.S., Shipulin V.M. The first clinical case of implantation of a composite frame xenopericardial bioprosthesis “MedEng-Bio” in the mitral position. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 281–286.

## The first clinical case of implantation of a composite frame xenopericardial bioprosthesis “MedEng-Bio” in the mitral position

Kozlov B.N.<sup>1,2</sup>, Petlin K.A.<sup>1</sup>, Pryakhin A.S.<sup>1</sup>, Schedrin A.V.<sup>1</sup>, Panfilov D.S.<sup>1</sup>, Shipulin V.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)  
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

The article presents the first clinical case of the implantation of a composite frame xenopericardial bioprosthesis “MedEng-Bio” in the mitral position. The special design of the prosthesis implantation procedure simplifies and reduces the risks associated with possible repeated operations.

**Key words:** biological valve, operational risks, endocardial structures.

### 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

The authors state that there is no funding for the study.

Received 21.09.2017

Accepted 09.11.2018

Kozlov Boris N., DM, Leading Researcher, OSSH, Head of Cardiac Surgery Department No. 1, Research Institute of Cardiology, TNMRC RAS; SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Petlin Konstantin A., PhD, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 1, TNMRC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Pryakhin Andrey S., Postgraduate Student, Department Cardiovascular Surgery, TNMRC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Shchedrin Anton V., Resident, Department Cardiovascular Surgery, TNMRC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Panfilov Dmitry S., PhD, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 1, TNMRC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Shipulin Vladimir M., DM, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, TNMRC RAS; SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Pryakhin Andrey S., e-mail: Andrew.prk@mail.ru.

УДК 616.126-002-022.7-06:616.711-002

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-287-293>

Для цитирования: Талипова И.Ж., Жолдин Б.К., Сейтмагамбетова С.А., Курманалина Г.Л., Кушимова Д.Е. Инфекционный эндокардит, осложненный спондилодисцитом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 287–293.

## Инфекционный эндокардит, осложненный спондилодисцитом

Талипова И.Ж., Жолдин Б.К., Сейтмагамбетова С.А., Курманалина Г.Л., Кушимова Д.Е.

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет (ЗКГМУ) имени Марата Оспанова  
Казахстан, 030012, г. Актобе, ул. Маресьева, 68*

### РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай инфекционного эндокардита (ИЭ) у взрослого мужчины 60 лет с манифестацией заболевания в виде спондилодисцита. Представленное наблюдение демонстрирует развитие у взрослого пациента в дебюте ИЭ бактериального спондилодисцита. У пациента длительное время не могли связать интенсивные боли в поясничной области с инфекционным эндокардитом. По результатам обследования изменения в позвоночнике не были оценены как дебют ИЭ.

Динамическое наблюдение, контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ) позволили сделать заключение о бактериальном спондилодисците у пациента с ИЭ и связать два этих процесса. В таких клинических случаях рекомендуется проведение МРТ позвоночника или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией и применением радиофармпрепарата <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы (F-ФДГ-ПЭТ/КТ) всего тела. В случае определенного спондилодисцита продолжение антибактериальной терапии определяется признаками воспалительной активности на F-ФДГ-ПЭТ/КТ или МРТ позвоночника.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, спондилодисцит, остеомиелит позвоночника.

### ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) относится к числу тяжелых заболеваний с высоким уровнем летальности. В отсутствие лечения смертность при ИЭ составляет 100%. Клиническая картина современного инфекционного эндокардита имеет свои особенности. Дебют инфекционного эндокардита может проявляться появлением таких новых симптомов, как кровохарканье, аритмия, острое нарушение мозгового кровообращения, потеря сознания, диплопия, рвота, оссалгия, головная боль, подкожные кровоизлияния, снижение массы тела, интенсивная боль в пояснице вследствие метастатического бактериального дисцита или позвоночного остеомиелита [1, 2]. Эндокардит трудно диагностировать у пациентов со спондилодисцитом на ранней стадии, потому что их обычно ле-

чат от остеохондроза позвоночника, радикулита. Примерно в 40% случаях в дебюте инфекционного эндокардита имеет место поражение опорно-двигательного аппарата, которое может опережать появление типичных признаков заболевания. Интенсивные боли в нижнем отделе спины могут быть следствием метастатического бактериального дисцита и (или) позвоночного остеомиелита.

Спондилодисцит является проявлением хронического дегенеративно-дистрофического процесса с образованием протрузии и грыж позвоночного столба, для которых характерен длительный болевой синдром. При этом нарушаются иннервация, кровоснабжение, ликвородинамика пораженной области, что вызывает асептико-воспалительный процесс в позвоночнике [3]. Снижение защитных сил организма и хронические очаги инфекции приводят к заносу патогенных микроорганизмов в участки поражения позвоночника. В результате появляются гнойные очаги

✉ Талипова Ильяда Жаксыбаевна, e-mail: Iliada61@mail.ru.

расплавления костной ткани позвонков, развиваются остеомиелит и сепсис. Наиболее часто к инфицированию позвоночного столба приводят пиелонефрит, цистит, холецистит, простатит, сальпингоофорит, флегмоны, абсцессы, фурункулы в области позвоночника, инородное тело в мягких тканях. Симптомы дебюта ИЭ столь разнообразны, что больные могут обратиться к врачу любой специальности. Важно понимать, что клиническая настороженность в отношении данного состояния должна присутствовать всегда в случае обращения пациента с ранее неустановленной причиной лихорадки.

У пациентов с ИЭ при наличии боли в спине или костях следует выполнить компьютерную томографию (КТ), но лучше магнитно-резонансную томографию (МРТ) позвоночника или позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с применением радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы (F-ФДГ-ПЭТ/КТ) всего тела. Напротив, эхокардиограмма (ЭхоКГ) должна выполняться пациентам с определенным диагнозом пиогенного спондилодисцита или остеомиелита и возможными сердечными причинами предрасположенности к ИЭ. В случае определенного спондилодисцита и остеомиелита, пролонгирование антибактериальной терапии обычно требуется до тех пор, пока на F-ФДГ-ПЭТ/КТ или МРТ определяются признаки воспалительной активности.

В литературе описаны клинические случаи, демонстрирующие дебют ИЭ со спондилодисцитом. Так, S. Nazir и соавт. описали случай развития остеомиелита позвонков, вызванный *Streptococcus viridans* у 67-летней женщины после экстракции зуба и установки зубного имплантата за 2 мес до начала болей в пояснице, связанный с лихорадкой и ознобом в течение 3 нед [4]. K.C. Lee и соавт. [5] также описали случай позвоночного остеомиелита в сочетании с эндокардитом, вызванный *Streptococcus viridans* инфекцией. I. Yavasoglu и соавт. [6] сообщили о клиническом случае эндокардита у 61-летнего мужчины, страдающего от боли в пояснице из-за спондилодисцита в качестве исходного симптома. Ознакомившись с представленными клиническими случаями, мы представляем наше клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 60 лет, казах. По роду деятельности занимается перегонкой автомобилей (в частном порядке). Жалобы при поступлении: одышка при малейшей физической нагрузке, общая сла-

бость, боли в поясничной области позвоночника, усиливающиеся при движении, шаткость походки.

Из анамнеза заболевания: 11.11.2016 г. был госпитализирован в больницу скорой медицинской помощи (БСМП) с диагнозом: «Радикулопатия L5. Выраженный болевой, мышечно-тонический синдром». Проводимая терапия в неврологическом отделении была безуспешной. С 15 ноября 2016 г. у пациента отмечалась лихорадка с повышением температуры тела до  $39^\circ\text{C}$ . 23 ноября 2016 г. на ЭхоКГ выявлена вегетация на митральном клапане. Пациент с диагнозом «Первичный ИЭ митрального клапана» переведен в кардиологическое отделение БСМП.

В связи с жалобами пациента на упорные боли в поясничной области 02.12.2016 г. проведена МРТ позвоночника. Заключение: дегенеративные изменения пояснично-крестцового отдела по типу остеохондроза. Циркулярная протрузия диска L2–S1. Компрессионный перелом L2. На фоне 3-недельной антибактериальной и симптоматической терапии нормализовалась температура тела, и пациент 15.12.2016 г. выписан домой. Однако 18.12.2016 г. в связи с усилением одышки, боли в пояснице, сохранением шаткости походки он госпитализирован в кардиологическое отделение медицинского центра ЗКГМУ имени Марата Оспанова.

Общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Одышка в покое, частота дыхательных движений 24–26 в минуту. Систолический шум на верхушке, акцент 2-го тона над легочной артерией, ритм прерывается экстрасистолами. В остальном без особенностей. Трехчасовая термометрия (в течение 3 сут) показала субфебрильные колебания температуры  $36,1$ – $37,4^\circ\text{C}$ . Анализы крови свидетельствовали об остром воспалительном процессе и анемии. Снижен уровень гемоглобина ( $98\text{ г/л}$ ) и эритроцитов ( $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$ ), повышен уровень лейкоцитов ( $13,7 \times 10^9/\text{л}$ ), скорость оседания эритроцитов –  $54\text{ мм/ч}$ . Следует учитывать, что пациент в течение 22 сут (с 23.11.2016 по 15.12.2016) получал антибактериальную терапию в БСМП.

Общий анализ мочи: протеинурия  $0,099\text{ г/л}$ , лейкоциты в моче 9–10 в поле зрения, эритроциты 10–11 в поле зрения, цилиндры 3–4 в поле зрения, слизь++, ураты++. В биохимическом анализе крови при поступлении: умеренно повышен уровень креатинина до  $130\text{ мкмоль/л}$ . В последующих анализах крови отмечалось повышение уровня креатинина до  $262,4\text{ мкмоль/л}$  (возможно, это было связано с нефротоксическим воздействием гентамицина). Значительно были повыше-

ны С-реактивный белок (85 мг/л) при норме до 5 мг/л и уровень NT-проBNP (1 510 пг/мл). Анализ крови на стерильность – отрицательный.

*Данные инструментальных методов исследования.* Электрокардиограмма: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений до 77 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Дилатация левого предсердия. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. ЭхоКГ: инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана. Створки митрального клапана уплотнены, несколько утолщены, обе створки подтянуты укороченными хордами, на краю передней створки лоцируется нитевидное образование длиной 0,7 см. Регургитация на митральном клапане 2,5–3-й степени. Стенка аорты уплотнена, незначительно расширен корень аорты (4,0 см). Расширены левые камеры сердца: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР) – 6,2 см. Увеличена площадь поверхности тела (ППТ) (BSA) (1,73 м<sup>2</sup>), индексированный левый желудочек – 3,6 см/м<sup>2</sup>. Левое предсердие в апикальной позиции: поперечный и продольный размеры – 5,4 × 7,1 см. Индексированное ЛП – 3,1 см/м<sup>2</sup> – увеличено. Насосная и сократительная функция левого желудочка (ЛЖ) сохранены. Зон гипокинеза, акинеза, дискинеза нет. ФВ 56%. Экцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ 188 г/м<sup>2</sup>, МЖП в диастолу 1,3 см, ЗСЛЖ в диастолу 1,1 см). Аортальная регургитация 1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1–1,5-й степени. Регургитация на клапане легочной артерии до 1-й степени. Незначительная легочная гипертензия (GPTTR 30 мм рт. ст.; РСДАА 35 мм рт. ст.). Незначительное количество жидкости в полости перикарда (сепарация листков перикарда за ЗСЛЖ 0,3 см, за ППР 0,2 см). В плевральных полостях жидкости нет. Исследование проводилось на фоне небольшой тахикардии.

Клинический диагноз основной: «Первичный инфекционный эндокардит митрального клапана. Миокардит. Недостаточность митрального клапана 2-й степени». Осложнение основного: «Хроническая сердечная недостаточность, III А функциональный класс (ФК) III». Сопутствующий: «Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. Хронический холецистит в стадии ремиссии».

В кардиологическом отделении медицинского центра ЗКГМУ имени Марата Оспанова проводились следующие лечебные мероприятия:

1. Антибактериальная терапия: ванкомицин (30 мг/кг в сутки внутривенно, капельно в два вве-

дения), гентамицин (240 мг внутривенно, струйно, 1 раз/сут в течение 3 сут). В последующем в связи с нарастанием креатинина (для предотвращения нефротоксического воздействия) дозу гентамицина уменьшили до 160 мг/сут, по 80 мг – 2 раза/сут внутривенно капельно.

2. Лечение сердечной недостаточности: эналаприл 1,25 мг – 2 раза/сут под контролем артериального давления.

3. Симптоматическое лечение: ксефокам 16 мг/сут, кетонал 100 мг 1 раз/сут.

На фоне проводимой терапии состояние пациента медленно, но улучшалось. Однако пациент акцентировал внимание врачей на упорные боли в поясничной области. При пересмотре данных МРТ позвоночника от 02.12.2016 г. было высказано предположение о метастатическом поражении при неопределенном по локализации злокачественном процессе. В связи с чем проведены фиброгастроскопия, фиброколоноскопия, ирригоскопия, ультразвуковое исследование щитовидной и предстательной желез. Консультирован урологом, диагноз: «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы». Рекомендованы наблюдение и медикаментозная терапия. Взят анализ крови на ряд онкологических маркеров. Целая серия обследований не выявила никакой онкологической патологии.

В динамике отмечалось улучшение самочувствия: одышка значительно уменьшилась, температура тела нормализовалась, интенсивность болей в поясничной области сократилась. По данным ЭхоКГ, размеры вегетации на митральном клапане значительно уменьшались. В анализах крови уровень креатинина, лейкоцитов постепенно начал снижаться. 10 января 2017 г. пациент был выписан с вышеуказанным диагнозом на долечивание по месту жительства и рекомендован прием ципрофлоксацина по 500 мг 2 раза/сут в течение 10 сут.

В нашем клиническом случае на данном этапе у пациента длительное время интенсивные боли в поясничной области связывали с дегенеративными изменениями пояснично-крестцового отдела по типу остеохондроза и компрессионным переломом второго поясничного позвонка. Изменения в позвоночнике не были оценены как дебют ИЭ. При дальнейшем амбулаторном наблюдении с апреля 2017 г. у пациента отмечалось нарастание сердечной недостаточности на фоне тяжелой митральной регургитации 3-й степени. После консультации кардиохирургом 26 мая 2017 г. пациент был прооперирован. Операция: срединная стернотомия. Ушивание ушка левого

предсердия. Протезирование митрального клапана биологическим искусственным протезом. Ранний послеоперационный период протекал относительно гладко. На 13-е сут развился посткардиотомный синдром, который разрешился в результате медикаментозного лечения (противовоспалительная и гормональная терапия). На 24-е сут после оперативного лечения пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой с рекомендациями:

1. Диспансерный учет у кардиолога по месту жительства.

2. Прием продуктов с высоким содержанием калия (персики, бананы, курага, изюм).

3. Ограничение физической нагрузки и подъема тяжестей (более 3–5 кг) в течение 6 мес.

4. Ограничение приема жидкости до 1 000 мл/сут в течение 2 мес.

5. Лизиноприл 10 мг по 0,5 таблетки 1 раз/сут под контролем артериального давления.

6. Торасемид 10 мг 1 раз/сут в течение 10 сут, затем спиронолактон 50 мг 1 раз/сут в течение 1 мес.

7. Прием варфарина 2,5 мг по 1 таблетке 1 раз/сут под контролем уровня международного нормализованного отношения в течение 3 мес с последующей отменой. При наличии нарушения ритма сердца – пожизненно. Целевой уровень международного нормализованного отношения 2,5–3,0.

8. Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут постоянно после отмены варфарина.

9. Ципролет 500 мг по 1 таблетке 2 раза в течение 5 сут.

10. При проведении малых хирургических операций, стоматологических манипуляций рекомендована профилактика бактеремии (амоксиклав 625 мг за 1 ч до и через 6 ч после манипуляции, затем по 625 мг 2 раза/сут в течение 7 сут).

При дальнейшем наблюдении за пациентом отмечалась положительная динамика состояния. Одышка значительно уменьшилась, не беспокоила в покое и при обычных физических нагрузках. Боли в пояснице уменьшились, расширился объем движений в поясничном отделе позвоночника, появилась уверенность при ходьбе.

Контрольное МРТ-исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника проведено 14.03.2018 г. Заключение: МРТ-картина дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника по типу остеохондроза, спондилеза, спондилоартроза. Грыжа Шморля, застарелый компрессионный перелом L2 позвонка. Левосторонний сколиоз.

Грыжи межпозвонковых дисков на уровнях L2–L3, L3–L4, L4–L5 позвонков. Протрузия межпозвонкового диска на уровне L5–S1 позвонков. В сравнении с представленным МРТ от 02.12.2016 г., в телах L3 и L4 позвонков отмечается переход Modic 1-го типа (спондилодисцит) в Modic 2-го типа (жировое перерождение костного мозга), что свидетельствует о положительной динамике и стабилизации процесса (рис.).

Учитывая вышеуказанные данные, клинический диагноз был пересмотрен. Таким образом, пациенту был выставлен следующий заключительный клинический диагноз. *Основной:* «Первичный ИЭ митрального клапана в сочетании с бактериальным спондилодисцитом L2–S1». *Осложнение основного:* «Недостаточность митрального клапана 3-й степени. Состояние после протезирования МК биологическим протезом (от 26.05.2017 г.). ХСН IIIA, ФК III. Циркулярная протрузия диска L2–S1. Перенесенный компрессионный перелом L2». *Сопутствующий:* «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. Хронический холецистит в стадии ремиссии».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина современного инфекционного эндокардита имеет свои особенности. В нашем клиническом случае исходным симптомом в дебюте ИЭ явился бактериальный спондилодисцит (бактериальный характер подтверждается положительным ответом на антибактериальную терапию). Динамическое наблюдение, контрольное МРТ-исследование позволили сделать заключение о бактериальном спондилодисците у пациента с ИЭ и связать два этих процесса.

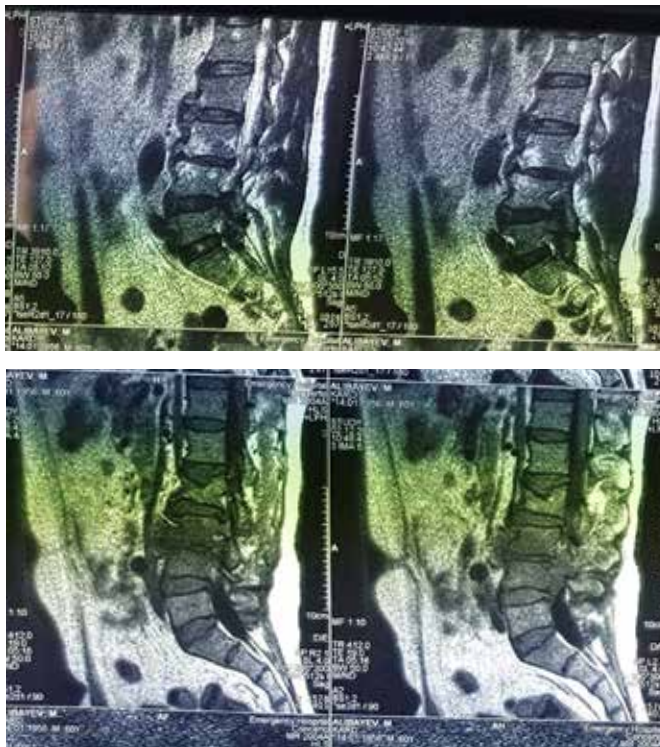
По рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015) по ведению пациентов с ИЭ [7] назначается:

1. МРТ позвоночника или F-ФДГ- ПЭТ/КТ всего тела у пациентов при наличии боли в спине или костях.

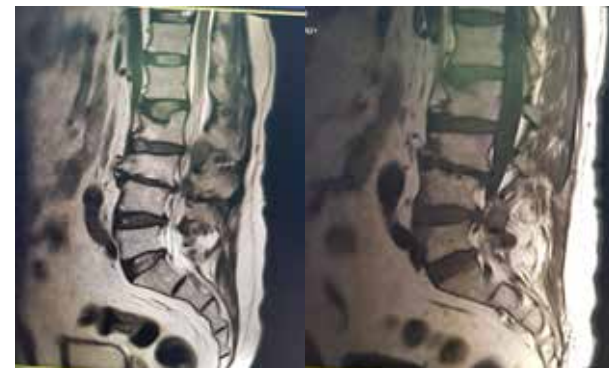
2. Антибактериальная терапия, которая определяется признаками воспалительной активности на F-ФДГ-ПЭТ/КТ или МРТ позвоночника в случае спондилодисцита и остеомиелита.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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



a



b

Рисунок. Данные МРТ-исследования: a – до лечения; b – после лечения

Figure. MRI data: a – before treatment; b – after treatment

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J. Infect Chemother.* 2010; Aug. 16 (4): 260–265. DOI: 10.1007/s10156-010-0046-8.
2. Kitkungvan D., Denktas A.E. Cardiac arrest and ventricular tachycardia from coronary embolism: an unusual presentation of infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2014; Mar. 14 (2): 204–205. DOI: 10.5152/akd.2014.5183.
3. Koslow M., Kuperstein R., Eshed I., Perelman M., Maor E., Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am. J. Med.* 2014; Jul. 127 (7): 669.e9–669.e15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.02.023
4. Nazir S., Lohani S., Tachamo N., Rajagopalan P. Low back pain after a dental procedure: a case of *Streptococcus viridans* vertebral osteomyelitis. *BMJ. Case Rep.* 2016; Jun. 7: Pii: bcr2016216087. DOI: 10.1136/bcr-2016-216087.
5. Lee K.C., Tsai Y.T., Lin C.Y., Tsai C.S. Vertebral osteomyelitis combined streptococcal viridans endocarditis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; Jan. 23 (1): 125–127.
6. Yavasoqlu I., Kadikoylu G., Bolaman Z., Senturk T. Spondylodiscitis and *Streptococcus viridans* endocarditis. *Journal of the National Medical Association.* 2005; Dec. 97 (12): 1722–1724.
7. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015 года. *Russ. J. Cardiol.* 2016; 5 (133): 65–116. [Recommendations of the European Society of Cardiology for the management of patients with infective endocarditis 2015. *Russ. J. Cardiol.* 2016; 5 (133): 65–116 (in Russ.)]. dx. doi. org /10.15829/1560-4071-2016-5-65-116 .

Поступила в редакцию 19.06.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Талипова Илиада Жаксыбаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней № 2, ЗКГМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан. ORCID iD 0000-0002-5450-7056.

Жолдин Бекболат Кульжанович, канд. мед. наук, профессор, кафедра внутренних болезней № 2, ЗКГМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан. ORCID iD 0000-0002-4245-9501

Сейтмагамбетова Сауле Амирхановна, канд. мед. наук, профессор, кафедра внутренних болезней № 2, ЗКГМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан. ORCID iD 0000-0002-6735-7093.

Курманалина Гульнара Лукпановна, канд. мед. наук, доцент, руководитель кафедры внутренних болезней № 2, ЗКГМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан. ORCID iD 0000-0002-0937-2949.

Кушимова Дарига Еженовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней № 2, ЗКГМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан. ORCID iD 0000-0002-3252-9764.

✉ Талипова Иилада Жаксыбаевна, e-mail: Iliada61@mail.ru.

УДК 616.126-002-022.7-06:616.711-002

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-287-293>

For citation: talipova I.Zh., Zholdin B.K., Seitmagambetova S.A., Kurmanalina G.L., Kushimova D.E. Infectious endocarditis complicated spondilodiscitis (clinical case). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 287–293.

## Infectious endocarditis complicated spondilodiscitis

Talipova I.Zh., Zholdin B.K., Seitmagambetova S.A., Kurmanalina G.L., Kushimova D.E.

West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University  
68, Maresiev Str., Aktobe, 030012, Kazakhstan

### ABSTRACT

This publication presents a clinical case of infectious endocarditis in an adult male aged 60, with manifestation of the disease in the form of spondilodiscitis. The presented observation demonstrates the development of onset of infectious endocarditis of bacterial spondylodiscitis in the adult patient. For a long time the patient's intensive pain in the lumbar region could not be connected with infective endocarditis. According to the results of the examination the changes in the spine were not evaluated as an onset of IE.

Dynamic observation and control MRT study allowed for the conclusion about bacterial spondilodiscitis in our patient with IE and to connect these two processes. In such clinical cases, MRT of the spine or positron emission tomography combined with computed tomography using a radiopharmaceutical 18F-fluorodeoxyglucose (F-FDG- PET / CT) of the whole body is recommended. In the case of a specific spondilodiscitis, the continuation of antibacterial therapy is determined by signs of inflammatory activity on F-FDG-PET / CT or MRT of the spine.

**Key words:** infectious endocarditis, spondilodiscitis, spine osteomyelitis.

### 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

The authors state that there is no funding for the study.

Received 19.06.2018

Accepted 09.11.2018

Talipova Iliada Zh., PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2, West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID iD 0000-0002-5450-7056.

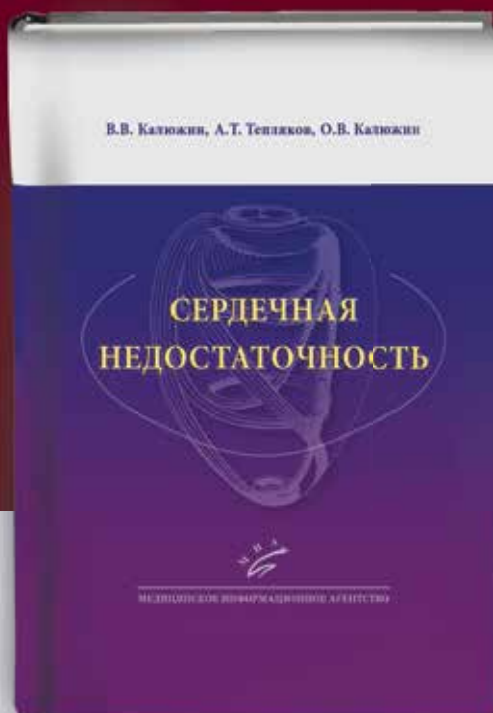
Zholdin Bekbolat K., PhD, Professor, Department of Internal Diseases № 2, West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID iD 0000-0002-4245-9501.

**Seitmagambetova Saule A.**, PhD, Professor, Department of Internal Diseases № 2, West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID iD 0000-0002-6735-7093.

**Kurmanalina Gul'nara L.**, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2, West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID iD 0000-0002-0937-2949.

**Kushimova Dariga E.**, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2, West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID iD 0000-0002-3252-9764.

(✉) **Talipova Iliada Zh.**, e-mail: Iliada61@mail.ru.



**260-летию  
Первого Московского государственного  
медицинского университета  
имени И.М. Сеченова**



**130-летию  
Сибирского государственного  
медицинского университета**



**Сердечная недостаточность :**

Учебное пособие / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков,  
О.В. Калюжин. – Москва : ООО «Издательство  
«Медицинское информационное агентство»,  
2018. – 376 с. : ил.

ISBN 978-5-9986-0329-7

Издание посвящено одной из важнейших проблем клинической кардиологии — сердечной недостаточности. В работе обобщены фундаментальные и новейшие данные литературы, касающиеся различных аспектов физиологии и клинической патофизиологии сердца, а также представлены взгляды авторов на обозначенную проблему, сформированные на основании результатов собственных исследований. Особое внимание уделено вопросам терминологии и классификации. Рассматриваются этиология и эпидемиология сердечной недостаточности. Биомеханика сердца обсуждается исходя из положений действующей парадигмы и альтернативной теории строения миокарда и организации кардиоцикла. Показана эволюция представлений о патогенезе сердечной недостаточности и обсуждается роль систолической и диастолической дисфункции миокарда в ее развитии. Подробно рассмотрены практические вопросы диагностики и лечения сердечной недостаточности.


Для студентов медицинских вузов.

ISSN PRINT: 1682-0363 ISSN ONLINE: 1819-3684 Бюллетень сибирской медицины Bulletin of Siberian Medicine bulletin ENG | РУС

## 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 бионикверия,
- 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** – академик РАН В.В. Новицкий.

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)
- КиберЛенинка
- DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- WoS (ESCI) с 2016 года
- Scopus с 2018 года

Продолжая традицию первых медицинских журналов, на

Отправить статью

Правила для авторов

Редакционная коллегия


Рецензирование

Этика публикаций

### ПОПУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ

Содержание интеллектуальной деятельности человека в клинической физиологии человека различного характера

Том 16, № 1 (2017)



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Новицкий В.В.

### ОБЛАКО ТЕГОВ

адаптация артериальная гипертензия  
бронхиальная астма воспаление дети

OPEN ACCESS

АНТИПЛАГИАТ

ANPI

СИБИРЬОНЛА

DOI

LIBRARY.RU

EMERGING SOURCES LISTENING INDEX

Global ES

Google

360

NEICON

NLM Catalog

Open Archives

Research Bids

РГБ

Science Index

rmmj.ru

ROAD

Russian Science Citation Index

Scopus

ULRICH'S PROQUEST DIRECTORY

WorldCat

ЭЛЕКТРОННЫЙ КОДЕКС