

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 2, 2024

Том XIX



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА

ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал. Выходит 4 раза в год

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-43-29
Факс: (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, «Медиа Сфера».
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-06-04.
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а
Тел.: (495) 414-72-77
e-mail: vestnik@cardio.ru
https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik

Адрес для подачи статей:
http://www.cochrane.ru

Сотрудники редакции:

д.м.н. А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: (495) 414-72-77
Е.В. Козлова
e-mail: vestnik@cardio.ru

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.Л. Калужнин
Корректор: Д.П. Богданова

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции.

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:

29573 — на год, 38935 — на полугодие,
АО «Агентство «Роспечать»:
80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 17.05.2024
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 10,5
Заказ №663
Отпечатано в типографии «WAYprint»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 19

№2 • 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.А. Бойцов (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

И.Е. Чазова (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Акчурин (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Парфенова (Россия), профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Россия), профессор, д.м.н.
А.А. Скворцов (Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Россия), профессор, д.м.н.
Д. Бальдассаре (Италия), профессор
О.Л. Барбараш (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Т.В. Бызова (США), д.м.н., член Американской ассоциации сердца
А.С. Галявич (Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.
С.П. Голицын (Россия), профессор, д.м.н.
В.И. Капелько (Россия), профессор, д.м.н.
А.М. Караськов (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Карпов (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов (Россия), профессор, д.м.н.
В.В. Кухарчук (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Ощепкова (Россия), профессор, д.м.н.
А.Н. Самко (Россия), профессор, д.м.н.
В.Б. Сергиенко (Россия), профессор, д.м.н.
С.Н. Терешенко (Россия), профессор, д.м.н.
С.К. Терновой (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
В.А. Ткачук (Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
Г.Г. Хубулава (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
В.П. Ширинский (Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.
В.А. Азизов (Азербайджан), профессор, д.м.н.
А.Н. Закирова (Россия), профессор, д.м.н.
Р.Д. Курбанов (Узбекистан), профессор, д.м.н.
В.З. Ланкин (Россия), профессор, д.б.н.
В.П. Масенко (Россия), профессор, д.м.н.
А.Г. Мрочек (Беларусь), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.
М.Ю. Огарков (Россия), профессор, д.м.н.
О.Д. Остроумова (Россия), профессор, д.м.н.
А.Ю. Постнов (Россия), д.м.н.
А.Н. Рогоза (Россия), профессор, д.б.н.
С.В. Шлык (Россия), профессор, д.м.н.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Federal State budget organization National
medical research center of cardiology
named after academician E.I. Chazov
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

№2' 2024

Vol. XIX

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 19

No. 2 · 2024

Journal is indexed in **RSCI (Russian
Science Citation Index)**, **Scopus**, **Ulrich's
Periodicals Directory**, **Google Scholar**.

MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,
127238 Russia
Tel.: (495) 482-43-29
Fax: (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia
Media Sphera

Advertising department: (495) 482-06-04

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

(495) 482-53-36

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
Chazov str., 15a
Phone: (495)414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

E.V. Kozlova

e-mail: vestnik@cardio.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.E. Chazova (Russia)

R.S. Akchurin (Russia)

E.V. Parfenova (Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Russia)

A.A. Skvortsov (Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Russia)

D. Baldassarre (Italy)

O.L. Barbarash (Russia)

T.V. Byzova (USA)

A.S. Galyavich (Russia)

S.P. Golitsyn (Russia)

G.G. Hubulava (Russia)

V.I. Kapelko (Russia)

A.M. Karaskov (Russia)

R.S. Karpov (Russia)

Yu.A. Karpov (Russia)

V.V. Kuharchuk (Russia)

E.V. Oshchepkova (Russia)

A.N. Samko (Russia)

V.B. Sergienko (Russia)

V.P. Shirinskiy (Russia)

S.N. Tereshchenko (Russia)

S.K. Ternovoy (Russia)

V.A. Tkachuk (Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Armenia), V.A. Azizov (Azerbaijan),

R.D. Kurbanov (Uzbekistan), V.Z. Lankin (Russia), V.P. Masenko (Russia),

A.G. Mrotchek (Belarus), M.Yu. Ogarkov (Russia), O.D. Ostroumova
(Russia), A.Yu. Postnov (Russia), A.N. Rogoza (Russia), S.V. Shlyk (Russia),

A.N. Zakirova (Russia)

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Мамешева Л.Ж., Зыбин Д.И., Попов М.А., Донцов В.В., Пронина В.П., Масленников Р.А., Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Шумаков Д.В.*
 Прекондиционирование и посткондиционирование кислородно-гелиевыми смесями при ишемии миокарда 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б., Калинин А.П., Ратнер Е.И., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В., Цоколаева З.И.*
 Фактор некроза опухолей-альфа как модулятор секреторной активности и состава внеклеточных везикул мезенхимальных стромальных клеток 13
- Арзамасцев Е.В., Калдыркаева О.С., Афанасьева Е.Ю., Терехова О.А., Левицкая Е.Л., Кудрявцева Э.В., Полуэктова В.П., Гайсинюк Т.В.*
 Экспериментальное исследование токсичности и оценка антиаритмических свойств нового класса соединений: 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилатов 21
- Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Капелько В.И.*
 Кардиотропное действие природного донора оксида азота при доксорубициновой кардиомиопатии. 27
- Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Гольцева Ю.Д., Кручинин С.Н., Парфенова Е.В.*
 Эндотелиальные клетки контролируют рост сосудов, регулируя NOTCH-сигнализацию в мезенхимальных стромальных клетках 32
- Олейников В.Э., Рогоза А.Н., Аверьянова Е.В., Тонкоглаз А.А.*
 Преимущества многосуточного телеметрического мониторинга электрокардиограммы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда 39
- Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., Свирида О.Н., Масенко В.П., Кузнецова Т.В., Шарф Т.В., Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г.*
 Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования 47
- Соболев А.В., Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Дроздов Д.В., Кожемякина Е.Ш., Басинкевич А.Б., Агеев Ф.Т.*
 Значение пространственного угла QRS-T как предиктор низкой фракции выброса левого желудочка 55
- Рустомян А.В., Кондрашин С.А., Фомин В.В.*
 Результаты применения оригинальной и генерической форм клопидогрела после имплантации российских коронарных стентов с лекарственным покрытием 62

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Воробьевский Д.А., Козлов К.Л., Щербак С.Г., Лазакович Д.Н.*
 Роль внутрисосудистой визуализации в определении тактики лечения пациента с ИМбпST и отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий 67
- Масленникова Н.С., Макеев М.И., Кучин И.В., Булкина О.С., Комлев А.Е., Егоркина О.Ф., Козлова Е.В., Лопухова В.В., Лагута П.С., Имаев Т.Э., Карпов Ю.А.*
 Обратное ремоделирование левого желудочка у пациента с ишемической кардиомиопатией после чрескожной транскатетерной имплантации клипсы на створки митрального клапана 72

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 81

REVIEW ARTICLES

Agafonov E.G., Zolotareva L.S., Mameshova L.Zh., Zybin D.I., Popov M.A., Dontsov V.V., Pronina V.P., Maslennikov R.A., Marchenko L.Yu., Sigaleva E.E., Shumakov D.V.
Helium-induced preconditioning and postconditioning in patients with myocardial ischemia5

ORIGINAL ARTICLES

Zubkova E.S., Beloglazova I.B., Kalinin A.P., Ratner E.I., Menshikov M.Yu., Parfenova Ye.V., Tsokolaeva Z.I.
Tumor necrosis factor-alpha as a modulator of secretory activity and protein cargo of extracellular vesicles in mesenchymal stromal cells13

Arzamastsev E.V., Kaldyrkaeva O.S., Afanasieva E.Yu., Terekhova O.A., Levitskaya E.L., Kydryavtseva E.V., Polyektova V.P., Gaisinyuk T.V.
Experimental analysis of toxicity and antiarrhythmic properties of a new class of compounds: 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy))ethylcarboxylates21

Lakomkin V.L., Abramov A.A., Kapelko V.I.
Cardiotropic effect of natural nitric oxide donor in doxorubicin cardiomyopathy27

Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Dergilev K.V., Goltseva Yu.D., Kruchinin S.N., Parfyonova Ye.V.
Endothelial cells control vascular growth via regulation of NOTCH signaling pathway in mesenchymal stromal cells32

Oleynikov V.E., Rogoza A.N., Averyanova E.V., Tonkoglaz A.A.
Advantages of long-term telemetric electrocardiogram monitoring in patients with myocardial infarction39

Filatova A.Y., Sobolevskaya M.S., Potekhina A.V., Svirida O.N., Masenko V.P., Kuznetsova T.V., Sharf T.V., Ageev F.T., Ovchinnikov A.G.
Prognostic value of soluble biomarkers of haemodynamic stress, inflammation and fibrosis in HFpEF: a retrospective cohort study47

Sobolev A.V., Sakhnova T.A., Blinova E.V., Drozdov D.V., Kozhemyakina E.Sh., Basinkevich A.B., Ageev F.T.
Spatial QRS-T angle as a predictor of low left ventricular ejection fraction55

Rustomyan A.V., Kondrashin S.A., Fomin V.V.
Therapy with original and generic forms of clopidogrel after implantation of Russian drug-eluting coronary stents62

CASE REPORT

Vorobeyskii D.A., Kozlov K.L., Shcherbak S.G., Lazakovich D.N.
Intravascular ultrasound for spontaneous coronary artery dissection in a patient with acute coronary syndrome67

Maslennikova N.S., Makeev M.I., Kuchin I.V., Bulkina O.S., Komlev A.E., Egorkina O.F., Kozlova E.V., Lopukhova V.V., Laguta P.S., Imaev T.E., Karpov Y.A.
Left ventricular reverse remodeling after transcatheter mitral valve repair in a patient with ischemic cardiomyopathy72

INSTRUCTION FOR AUTHORS81

Преко́ндициони́рование и постко́ндициони́рование кислоро́дно-гелиевыми сме́сями при ише́мии миокарда

© Е.Г. АГАФОНОВ¹, Л.С. ЗОЛОТАРЕВА², Л.Ж. МАМЕШОВА³, Д.И. ЗЫБИН¹, М.А. ПОПОВ¹, В.В. ДОНЦОВ¹, В.П. ПРОНИНА¹, Р.А. МАСЛЕННИКОВ¹, Л.Ю. МАРЧЕНКО⁴, Е.Э. СИГАЛЕВА⁴, Д.В. ШУМАКОВ¹

¹ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²НИИ Клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Немедикаментозное лечение ИБС обеспечивает прямое восстановление кровоснабжения ишемизированных участков миокарда путем интервенционного восстановления кровотока в сосуде или операцией коронарного шунтирования. В настоящее время актуален поиск способов улучшения метаболизма миокарда в периоперационном периоде. Возрос интерес к клиническому применению благородных газов при лечении ИБС, так как они обладают кардиопротективными свойствами. Особое внимание уделяется гелию благодаря его физическому сходству с вязкостью и проникающей способностью воздуха. Гелий в разных концентрациях входит в состав ингаляционных кислородно-гелиевых смесей.

Цель исследования. Изучить эффекты ингаляции кислородно-гелиевых смесей с целью пре- (ПреК) и посткондиционирования (ПостК).

Материал и методы. Проведен обзор источников литературы среди отечественных и англоязычных публикаций. Использованы базы данных PubMed, Web of Science, РИНЦ.

Результаты. В 8 исследованиях установлено, что ингаляции кислородно-гелиевой смеси как при ПреК, так при и ПостК оказывали кардиопротективный эффект на модели ишемии миокарда у лабораторных животных. Сведений о применении гелия в реальных клинических случаях в литературе представлено значительно меньше. Среди них есть как подтверждающие, так и опровергающие защитные свойства гелия результаты.

Заключение. Таким образом, мы выяснили, что проблема является актуальной и требуются дальнейшие клинические исследования о возможном влиянии гелия при ишемии миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гелий, преко́ндициони́рование, постко́ндициони́рование, систематический обзор.

Информация об авторах:

Агафонов Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-6074-1201>

Золотарева Л.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7662-8257>

Мамешова Л.Ж. — <https://orcid.org/0000-0001-9965-0641>

Зыбин Д.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>

Попов М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>

Донцов В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2904-5213>

Пронина В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2348-1500>

Масленников Р.А. — <https://orcid.org/0009-0003-6143-9164>

Марченко Л.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-9925-1413>

Сигалева Е.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-9899-1604>

Шумаков Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>

Автор, ответственный за переписку: Золотарева Л.С. — e-mail: l_zolotareva@mail.ru

Как цитировать:

Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Мамешова Л.Ж., Зыбин Д.И., Попов М.А., Донцов В.В., Пронина В.П., Масленников Р.А., Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Шумаков Д.В. Преко́ндициони́рование и постко́ндициони́рование кислоро́дно-гелиевыми сме́сями при ише́мии миокарда. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):5–12. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190215>

Helium-induced preconditioning and postconditioning in patients with myocardial ischemia

© E.G. AGAFONOV¹, L.S. ZOLOTAREVA², L.ZH. MAMESHOVA³, D.I. ZYBIN¹, M.A. POPOV¹, V.V. DONTSOV¹, V.P. PRONINA¹, R.A. MASLENNIKOV¹, L.YU. MARCHENKO⁴, E.E. SIGALEVA⁴, D.V. SHUMAKOV¹

¹Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Institute of Biomedical Issues of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Coronary artery disease is one of the most common causes of morbidity and mortality worldwide. Non-drug treatment provides direct restoration of blood supply in ischemic myocardial regions via interventional or surgical procedures. Searching for new methods for perioperative improvement of myocardial metabolism is now relevant. Noble gases are interesting for coronary artery disease due to their protective properties. Special attention is paid to helium due to its physical similarity in viscosity and penetrating power with air. Helium is present in various concentrations in inhalation helium-oxygen mixtures.

Objective. To study the effects of inhalation of helium-oxygen mixtures for pre- (PreC) and post-conditioning (PostC).

Material and methods. We reviewed Russian- and English-language publications in the Pubmed, Web of Science and RSCI databases.

Results. According to 8 studies, inhalations of helium-oxygen mixture for PreC and PostC had cardiac protective effects on myocardial ischemia models in laboratory animals. There are few available data on the use of helium in real clinical cases. Various authors presented own results confirming or disproving protective properties of helium.

Conclusion. This problem is important, and further clinical studies are needed to investigate the possible role of helium in myocardial ischemia.

Keywords: myocardial ischemia, helium, preconditioning, postconditioning, systematic review.

Information about the authors:

Agafonov E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-6074-1201>

Zolotareva L.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7662-8257>

Mameshova L.Zh. — <https://orcid.org/0000-0001-9965-0641>

Zybin D.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>

Popov M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>

Dontsov V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2904-5213>

Pronina V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2348-1500>

Maslennikov R.A. — <https://orcid.org/0009-0003-6143-9164>

Marchenko L.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-9925-1413>

Sigaleva E.E. — <https://orcid.org/0000-0001-9899-1604>

Shumakov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>

Corresponding author: Zolotareva L.S. — e-mail: l_zolotareva@mail.ru

To cite this article:

Agafonov EG, Zolotareva LS, Mameshova LZ, Zybin DI, Popov MA, Dontsov VV, Pronina VP, Maslennikov RA, Marchenko LY, Sigaleva EE, Shumakov DV. Helium-induced preconditioning and postconditioning in patients with myocardial ischemia. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190215>

Введение

Кондиционирование — эндогенная защита тканей и органов, подвергшихся ишемии, путем активации адаптивных процессов. При восстановлении кровотока после длительного недостатка кислорода и питательных веществ в тканях и органах развивается синдром ишемии-реперфузии, который характеризуется выделением белков теплового шока, синтеза оксида азота или ингибированием ферментов — киназ.

Выделяют несколько основных видов кондиционирования по механизму индукции: ишемическое, гипоксическое, фармакологическое. Кроме того, существуют пре кондиционирование (ПреК) и пост кондиционирование (ПостК), индуцируемые перед ишемией и во время реперфузии соответственно.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) включает стабильную стенокардию, острый коронарный синдром (ОКС), внезапную коронарную смерть, осложнения инфаркта ми-

окарда (ИМ). ОКС представляет совокупность ИМ и нестабильной стенокардии.

ИБС является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В 2017 г. в мире число больных ИБС составило 126,5 млн человек. Также отмечено увеличение числа пациентов с ИБС на 74,9% с 1990 по 2017 г., а самые высокие показатели распространенности зафиксированы в Восточной Европе, Северной Африке и Ближнем Востоке [1].

Общая распространенность ИБС в США составляет около 6,7% среди взрослых в возрасте ≥ 20 лет [2]. В Российской Федерации этот показатель примерно в 3 раза превышает статистические данные США и имеет тенденцию к росту [3, 4].

В настоящее время частота ИМ снижается в некоторых регионах. В период с 2002 по 2011 г. частота госпитализаций по поводу ИМ в США снизилась с 1485 до 1122 на 100 тыс. человек [5].

В России стенокардия напряжения наблюдается у каждого 4-го мужчины и каждой 3-й женщины [3]. В США

распространенность стенокардии среди взрослых ≥ 20 лет в 2013—2016 гг. составляла 3,6% [2].

Для лечения ИБС используют консервативные и инвазивные методы. Медикаментозная терапия ИБС, основанная на принципах доказательной медицины, включает комбинированное использование аспирина, β -блокаторов, ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и статинов [6].

Реваскуляризация миокарда (коронарное шунтирование (КШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)) применяется при неэффективности медикаментозной терапии, а также в случае ОКС. КШ заключается в создании шунта для обхода стенозов коронарных артерий. При ЧКВ выполняются введение проводникового катетера в крупную периферическую артерию, установка его в область стеноза коронарной артерии и последующая ангиопластика и стентирование артерии. Это менее инвазивная процедура, обеспечивающая быструю реабилитацию больного.

Реперфузионная терапия является «золотым стандартом» лечения ИМ в течение первых часов после появления симптомов [7]. Невозможность проведения коронарографии и ранней инвазивной стратегии лечения увеличивает смертность после ИМ [8]. Время от поступления в медицинский центр до выполнения ЧКВ пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST должно быть не более 60 мин согласно рекомендациям рабочей группы по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов [9].

В сравнении с ЧКВ КШ связано с более низким риском повторного ИМ и повторных реваскуляризаций [10]. У пациентов с поражением нескольких сосудов КШ связано с более низкой общей и сердечно-сосудистой смертностью, однако различий в смертности от всех причин и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний между КШ и ЧКВ не наблюдается среди пациентов с поражением нескольких артерий и поражением ствола левой коронарной артерии [11]. ЧКВ предпочтительна у пациентов с меньшей тяжестью поражения коронарной системы, чем при КШ, так как имеет схожую эффективность в таких случаях [12] и является более простой в исполнении.

Возможность подготовить операционную и провести хирургическое вмешательство в кратчайшие сроки считается одним из ключевых факторов благоприятного течения процедуры и успешной реабилитации [13].

Ишемия миокарда и связанное с ней гипоксическое поражение клеток приводят к некрозу и апоптозу кардиомиоцитов, так как эти клетки обладают повышенной чувствительностью к отсутствию кислорода и питательных веществ [14]. При лечении пациентов с ИБС необходимо использовать методы, позволяющие уменьшить зону поражения миокарда и предотвратить гибель кардиомиоцитов. Кислородно-гелиевая терапия (КГТ), основанная на вдыхании смесей, состоящих из гелия и кислорода, может замедлять процессы клеточного апоптоза и расширять терапевтическое окно при реперфузионной терапии.

Применение смесей кислорода и гелия в раннем послеоперационном периоде при ИБС

Свойства гелия

Гелий в таблице Менделеева имеет порядковый номер 2 и является благородным газом. Объемное содержание ге-

лия в воздухе составляет 0,000005%, по распространенности инертных газов в атмосфере гелий занимает третье место после неона. В медицине гелий применяется в виде кислородно-гелиевых смесей (КГС). Гелий обладает уникальными физическими свойствами: имеет низкую плотность и вязкость, схожую с вязкостью воздуха и кислородно-воздушных смесей, что обеспечивает ламинарность потока при вентиляции КГС и улучшение вентиляции легких [15]. Гелий имеет высокую проникающую способность и теплопроводность [16], что позволяет улучшить газообмен и нормализовать газовый состав крови. Тепловое воздействие смеси вызывает возбуждение терморепцепторов, что приводит к рефлекторному расслаблению гладких мышц бронхов, улучшению кровоснабжения легких, снижению вязкости мокроты и облегчению ее дренирования [17, 18]. Все это обуславливает терапевтические эффекты КГС.

Гелий проявляет нейропротективные свойства, продемонстрированные в ходе экспериментальных исследований на грызунах, и кардиопротективные свойства в исследованиях на кроликах [19]. КГС повышают насыщение крови O₂ и снижают концентрацию лактата в крови [20]. По данным K. Smit и соавт., плазма крови, взятая у здоровых добровольцев через 6 ч после ингаляции КГС, оказывала защитное действие против гипоксии в экспериментах *in vitro*. После обработки плазмой и введения ферментов, вызывающих гипоксию, в эндотелиальных клетках пупочной вены человека снизились уровни маркеров биологического повреждения — активной лактатдегидрогеназы и кавеолина-1 [21].

Прекодиционирование гелием

Продемонстрированы кардиопротективные эффекты КГС в исследовании влияния комбинированного гелия при ПреК и ПостК на мозг и сердце в модели реанимации крыс. Показано, что гелий оказывает кардио- и нейропротективные эффекты при ПреК и ПостК в виде уменьшения апоптоза клеток [22].

В нескольких исследованиях был изучен механизм ПреК гелием против ИМ *in vivo* (табл. 1) [23—27]. Авторы выполняли раннее или позднее ПреК гелием, затем индуцировали у лабораторных животных региональную ишемию миокарда и восстанавливали перфузию. Контрольные группы получали физиологический раствор или кислородно-азотную смесь (70% азота, 30% кислорода). После реперфузии авторы удаляли сердца, делали их поперечные срезы и изучали зону инфаркта в левом желудочке. Полученные результаты и анализ данных показали, что гелий в высоких концентрациях значительно уменьшает площадь ИМ. Кроме того, были проведены дополнительные эксперименты с вариациями содержания гелия в КГС, времени вдыхания КГС, возраста и физического развития крыс.

Посткодиционирование гелием

ПостК приводит к уменьшению размера зоны ИМ, снижению гибели кардиомиоцитов путем апоптоза, улучшению сократительной функции миокарда в реперфузионном периоде, а также к усилению его толерантности к аритмогенному действию реперфузии [28].

На модели ишемии миокарда ПреК гелием показало положительные результаты (табл. 2) [25, 29, 30]. Лабораторные

Таблица 1. Прек гелием на модели ишемии миокарда у животных
Table 1. Helium-induced PreC in experimental model of myocardial ischemia

Автор, год	Название статьи	Модель	Количество животных	Критерии оценки	Результаты (группа — зона инфаркта)	Уровень значимости	Дополнительные опыты
R. Nuhn (2009) [23]	Helium-induced late preconditioning in the rat heart <i>in vivo</i>	За 24 ч до ишемии — 15 мин вдыхание КГС 25 мин ишемия 120 мин реперфузия	Концентрация гелия в КГС — количество крыс Контроль — 8 70% гелий — 12 50% гелий — 7 30% гелий — 7 10% гелий — 8	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Контроль — 55±8% 70% гелий — 37±13% 50% гелий — 34±16% 30% гелий — 40±9% 10% гелий — 53±4%	$p < 0,05$ для 30—70% гелия в КГС $p > 0,05$ для 10% гелия в КГС	Смесь 30% гелия, 30% кислорода, 40% азота Вдыхание по 15 мин за 72 (5), 48 (6) и 24 ч (6) до ишемии (количество мышей в группе) 3 раза — 39±9% 2 раза — 38±10% 1 раз — 37±11% Вывод: повторное вдыхание КГС не дает значительных результатов
A. Heinen и соавт. (2008) [24]	Helium-induced preconditioning in young and old rat heart: impact of mitochondrial Ca ²⁺ -sensitive potassium channel activation	За 10 мин до ишемии — 15 мин (3×5 мин) вдыхание КГС (70% гелий, 30% кислород) 25 мин региональная ишемия миокарда 120 мин реперфузия	Молодые крысы (2—3 мес) Контроль — 10 Молодые крысы (2—3 мес) Эксперимент — 10 Старые крысы (22—24 мес) Контроль — 10 Старые крысы (22—24 мес) Эксперимент — 10	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Молодые крысы: Контроль — 61±7% Эксперимент — 36±14% Старые крысы: Контроль — 59±7% Эксперимент — 58±8%	$p < 0,05$	
R. Nuhn (2009) [25]	Helium-induced early preconditioning and postconditioning are abolished in obese Zucker rats <i>in vivo</i>	За 10 мин до ишемии — 15 мин (3×5 мин) вдыхание КГС (70% гелий, 30% кислород) 25 мин региональная ишемия миокарда 120 мин реперфузия	Крысы с нормальным весом: Контроль — 8 Эксперимент — 8 Крысы с ожирением: Контроль — 8 Эксперимент — 8	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Крысы с нормальным весом: Контроль — 52±3% Эксперимент 32±2% Крысы с ожирением: Контроль — 54±3% Эксперимент — 56±3%	$p < 0,05$	Крысы с ожирением вдыхание КГС 30 мин (6×5 мин) 57±4% Вывод: повторное вдыхание КГС не дает положительных результатов
P. Pagel (2009) [26]	Morphine reduces the threshold of helium preconditioning against myocardial infarction: the role of opioid receptors in rabbits	За 5 мин до ишемии — 5 или 15 мин (3×5 мин) вдыхание КГС (70% гелий, 30% кислород) 30 мин региональная ишемия миокарда 180 мин реперфузия	Контроль — 7 КГС 5 мин — 7 КГС 15 мин — 7	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Контроль — 44±7% КГС 5 мин — 36±6% КГС 15 мин — 25±4%	$p > 0,05$ для 5 мин КГС $p < 0,05$ для 15 мин КГС	Проверка кардиопротективных свойств морфина и налоксона Морфин (0,1 мг/кг) — 45±2% Налоксон (6 мг/кг) — 40±8% 5 мин КГС + морфин — 24±5% 15 мин КГС + налоксон — 47±2% 5 мин КГС + морфин + налоксон — 45±4% Вывод: морфин и налоксон отдельно не действуют, морфин с гелием улучшает кардиопротекцию, налоксон ухудшает
P. Pagel (2008) [27]	The mechanism of helium-induced preconditioning: a direct role for nitric oxide in rabbits	За 5 мин до ишемии — 15 мин (3×5 мин) вдыхание КГС (70% гелий, 30% кислород) 30 мин региональная ишемия миокарда 180 мин реперфузия	Группы по 7—8 кроликов	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Контроль — 46±3% КГС — 24±4%	$p < 0,05$	Влияние L-NAME Отдельно — 46±10% с КГС — 45±2% Вывод: L-NAME отдельно не действует, с гелием ухудшает кардиопротекцию

Примечание. Здесь и далее: КГС — кислородно-гелиевые смеси; ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2. ПостК гелием на модели ишемии миокарда у животных

Table 2. Helium-induced PostC in experimental model of myocardial ischemia

Автор, год	Название статьи	Модель	Количество животных	Критерии оценки	Результаты (группа — зона инфаркта)	Уровень значимости
G. Oei и соавт. (2015) [29]	Prolonged helium postconditioning protocols during early reperfusion do not induce cardioprotection in the rat heart <i>in vivo</i> : role of inflammatory cytokines	25 мин региональная ишемия миокарда 15/30/60 мин вдыхание КГС (70% гелий, 30% кислород) 120 мин реперфузия	Время вдыхания КГС — количество крыс Контроль — 8 15 мин — 7 30 мин — 7 60 мин — 6	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Контроль — 43% 15 мин — 21% 30 и 60 мин вдыхания КГС незначительно увеличивали и уменьшали площадь ИМ соответственно	$p < 0,05$
R. Huhn и соавт. (2009) [25]	Helium-induced early preconditioning and postconditioning are abolished in obese Zucker rats <i>in vivo</i>	25 мин региональная ишемия миокарда 15 мин вдыхание КГС (70% гелий, 30% кислород) 120 мин реперфузия	Крысы с нормальным весом: Контроль — 8 Эксперимент — 8 Крысы с ожирением: Контроль — 8 Эксперимент — 8	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Крысы с нормальным весом: Контроль — 52±3% Эксперимент 37±2% Крысы с ожирением: Контроль — 54±3% Эксперимент — 51±3%	$p < 0,05$
G. Oei и соавт. (2012) [30]	Helium-induced cardioprotection of healthy and hypertensive rat myocardium <i>in vivo</i>	ППреК: за 24 ч до ишемии — 15 мин вдыхание КГС (70% гелий, 30% кислород) РПреК: сразу перед ишемией — 15 мин (3×5) вдыхание КГС 25 мин региональная ишемия миокарда ПостК: 15 мин вдыхание КГС 120 мин реперфузия	В каждой группе 8–9 крыс Здоровые крысы: Контроль ПостК ППреК + ПостК ППреК + РПреК + ПостК Крысы со спонтанной гипертензией (SHR): Контроль ПостК ППреК + ПостК ППреК + РПреК + ПостК	Площадь ИМ (% от зоны риска)	Здоровые крысы: Контроль — 46±2% ПостК — 29±2% ППреК + ПостК — 30±3% ППреК + РПреК + ПостК — 32±2% Крысы со спонтанной гипертензией (SHR): контроль — 53±3% ПостК — 48±4% ППреК + ПостК — 44±4% ППреК + РПреК + ПостК — 39±3%	$p < 0,05$

Примечание. Здесь и далее: ППреК — позднее прекардионирование; РПреК — раннее прекардионирование.

животные вдыхали КГС между ишемией и реперфузией, затем авторы измеряли площадь поражения левого желудочка. Эксперимент с совмещенными ПреК и ПостК показал снижение эффективности процедур.

Однако данные экспериментальных исследований эффективности органопротекции благородными газами противоречивы. Так, например, в исследовании P. Zuercher и соавт. (2016) было изучено влияние гелия и аргона на нейропротекцию в модели остановки сердца грызунов [31]. Результаты показали, что замена воздуха гелием или аргоном в смеси воздух-кислород 50:50 в течение 24 ч не улучшала гистологическую картину и клинический исход у крыс, подвергнутых 8-минутной остановке сердца. Кроме того, в исследовании о влиянии гелиевого ПреК, ПостК или их комбинации на киназы сигнальной трансдукции у пациентов, перенесших операцию АКШ, не наблюдалось влияния на активацию p38 MAPK, ERK 1/2 или уровни HSP27 и PKC-ε в сердце человека [32].

Применение КГС у человека

Подтверждена безопасность применения КГС у человека [33]. КГС эффективны при лечении пациентов с заболеваниями органов дыхания и кровообращения, реабилитации после переохлаждения и физических нагрузок [34–38]. Учитывая все позитивные эффекты КГС на газообмен,

данная методика хорошо зарекомендовала себя в комплексе методов, используемых в лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 [39].

Показано, что под влиянием курса комплексной терапии с применением термической КГС повышается вариабельность ритма сердца за счет увеличения влияния парасимпатической нервной системы, снижения централизации управления ритмом сердца, что свидетельствует о тенденции к нормализации регуляции ритма сердца под влиянием КГС [40].

В исследованиях применения КГС как протектора при постишемической эндотелиальной дисфункции были получены противоречивые результаты. Кроме того, не были подтверждены кардиопротективные свойства гелия на клеточном уровне (табл. 3) [32, 41, 42].

Преимущества и недостатки использования КГС у пациентов с ишемией миокарда продемонстрированы в табл. 4.

Заключение

ИБС остается причиной высокой смертности во всем мире. Основной задачей современной медицины являются ранняя диагностика ИБС и своевременное начало терапии. Кроме традиционного хирургического лечения, используются консервативные методы.

Таблица 3. ПреК и ПостК гелием на модели ишемии у пациентов

Table 3. PreC and PostC with helium in patients with myocardial ischemia

Автор, год	Название статьи	Модель	Число пациентов, n	Критерии оценки	Результаты	Уровень значимости
К. Smit и соавт. (2016) [32]	Effect of helium pre- or postconditioning on signal transduction kinases in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery	Кардиопротективные свойства ПреК и ПостК гелием на клеточном уровне (ишемия с помощью поперечного пережатия аорты) 1) 15 мин (3×5) вдыхания КГС (70% гелий, 30% кислород) перед ишемией — ПреК 2) 15 мин вдыхания КГС после ишемии — ПостК 3) ПреК + ПостК	125	Уровень тропонина и киназ, передающих сигналы	Значительных изменений в количестве тропонина и киназ по сравнению с контрольной группой не обнаружено	p=0,13
К. Smit, и соавт. (2013) [41]	Helium induces preconditioning in human endothelium <i>in vivo</i>	Влияние ПреК гелием на эндотелиальную функцию 3 цикла: 5 мин вдыхания КГС (79% гелий, 21% кислород), 5 мин нормальное дыхание Ишемия-реперфузия сразу или через 24 ч	58	Ответ на введение ацетилхолина и нитропруссид натрия	Гелий снижает постишемическую эндотелиальную дисфункцию	p=0,581 (ишемия сразу) p=0,165 (ишемия через 24 ч)
Е. Lucchinetti и соавт. (2009) [42]	Helium breathing provides modest antiinflammatory, but no endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans <i>in vivo</i>	Влияние ПреК и ПостК гелием на эндотелиальную функцию (ишемия предплечья) 35 мин вдыхание КГС (50% гелий, 50% кислород) 15 мин перед ишемией, 15 мин во время ишемии и 5 мин после ишемии)	8	Веноокклюзионная плетизмография	Гелий не снижает постишемическую эндотелиальную дисфункцию	—

Таблица 4. Преимущества и недостатки использования кислородно-гелиевых смесей у пациентов с ишемией миокарда

Table 4. Advantages and disadvantages of oxygen-helium mixtures in patients with myocardial ischemia

Преимущества	Недостатки
Гелий имеет низкую плотность (0,178 кг/м ³) и вязкость, схожую с вязкостью воздуха и кислородно-воздушных смесей, что обеспечивает ламинарность потока при вентиляции кислородно-гелиевыми смесями, улучшение вентиляции легких	Недостаточно изучены патофизиологические и клинические эффекты у пациентов с ишемией миокарда
Гелий — одноатомный газ и имеет высокую проникающую способность, вдыхание кислородно-гелиевой смеси ускоряет транспорт кислорода	Неизвестно соотношение выгод и затрат
Гелий — инертный химический элемент, который не вступает в химические и фармакологические взаимодействия в организме, является метаболически инертным, не вызывает аллергии, не токсичен и быстро элиминируется из организма	
Тепловое воздействие смеси вызывает возбуждение терморцепторов, что приводит к рефлекторному расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов, улучшению вентиляции и кровообращения	
Гелий проявляет нейропротективные и кардиопротективные свойства в исследованиях на животных	

В экспериментах с лабораторными животными ПреК и ПостК гелием демонстрируют положительное влияние на деятельность сердца после ишемии. Эффективность КГС в лечении пациентов не подтверждена достаточным количеством клинических исследований. Необходимо про-

вести дальнейшую работу в этом направлении для получения достоверных данных.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Findings from the Global Burden of Disease Study 2017*. Seattle, WA: IHME; 2018.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А., Туаева Е.М., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Киселева Н.В., Школьников М.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):21-28. Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Muromtseva GA, Tuayeva EM, Balanova YuA, Konstantinov VV, Kiseleva NV, Shkolnikova MA. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(4):21-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-21-28>
- Демографический ежегодник России 2013. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации. Ссылка активна на 22.09.23. Russian demographic annual 2013. Official site of Federal State Statistic Service of Russian Federation. Accessed 22.09.23. (In Russ.). https://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312
- Sacks NC, Ash AS, Ghosh K, Rosen AK, Wong JB, Rosen AB. Trends in acute myocardial infarction hospitalizations: Are we seeing the whole picture? *American Heart Journal*. 2015;170(6):1211-1219. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.009>
- Masoudi FA, Poirakis A, de Lemos JA, Jollis JG, Kremers M, Messenger JC, Moore JWM, Moussa I, Oetgen WJ, Varosy PD, Vincent RN, Wei J, Curtis JP, Roe MT, Spertus JA. Trends in U.S. Cardiovascular Care: 2016 Report From 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1427-1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.005>
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
- Agarwal SK, Kasula S, Hacıoğlu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing Post-Intervention Fractional Flow Reserve to Optimize Acute Results and the Relationship to Long-Term Outcomes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(10):1022-1031. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.046>
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- Chang M, Ahn JM, Lee CW, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Tenekecioglu E, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Long-Term Mortality After Coronary Revascularization in Nondia-
- betic Patients With Multivessel Disease. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(1):29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.034>
- Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Impact of Multivessel Coronary Artery Disease With Versus Without Left Main Coronary Artery Disease on Long-Term Mortality After Coronary Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(2):225-230. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.09.048>
- Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, Christiansen EH, Holm NR, Thuesen L, Makikallio T, Morice MC, Ahn JM, Park SJ, Thiele H, Boudriot E, Sabatino M, Romanello M, Biondi-Zoccai G, Cavalcante R, Sabik JF, Stone GW. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients. *American Heart Journal*. 2017;190:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.05.005>
- Shavadia JS, Roe MT, Chen AY, Lucas J, Fanaroff AC, Kochar A, Fordyce CB, Jollis JG, Tamis-Holland J, Henry TD, Bagai A, Kontos MC, Granger CB, Wang TY. Association Between Cardiac Catheterization Laboratory Pre-Activation and Reperfusion Timing Metrics and Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the ACTION Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(18):1837-1847. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.020>
- Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(4):1841-1875. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150006>
- Jolliet P, Tassaux D. Helium-oxygen ventilation. *Respiratory Care Clinics of North America*. 2002;8(2):295-307.
- Na YS, Lee W, Song S. Behavior of the Density Interface of Helium Stratification by an Impinging Jet. *Nuclear Technology*. 2020;206(4):544-553. <https://doi.org/10.1080/00295450.2019.1657328>
- Бобкина Н.В., Лядов М.В., Герасименко М.Ю. Влияние методики дыхания подогретой кислородно-гелиевой смесью на показатели вариабельности сердечного ритма и функции внешнего дыхания у военнослужащих с хроническим обструктивным бронхитом. *Инновационные научные исследования: сетевой журнал*. 2021;1-2(3):147-156. Bobkina NV, Lyadov MV, Gerasimenko MYu. Influence of the breathing methods of the heated oxygen-helium mixture on the indicators of variability of the heart rhythm and functions of external respiration in military servers with chronic obstructive. *Innovatsionnye nauchnye issledovaniya: setevoy zhurnal*. 2021;1-2(3):147-156. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-6-374-378>
- Бобкина Н.В., Лядов М.В., Герасименко М.Ю., Житарова И.В. Применение подогретой кислородно-гелиевой смеси у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2021;20(1):23-29. Bobkina NV, Lyadov MV, Gerasimenko MYu, Zhitareva IV. The use of heated oxygen-helium mixture in patients with chronic obstructive lung disease. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2021;20(1):23-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2021-20-1-23-29>
- De Deken J, Rex S, Monbaliu D, Pirenne J, Jochmans I. The Efficacy of Noble Gases in the Attenuation of Ischemia Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Critical Care Medicine*. 2016;44(9):e886-e896. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001717>
- Lee DW, Jung SJ, Ju JS. The effects of heliox non-saturation diving on the cardiovascular system and cognitive functions. *Undersea and Hyperbaric Medicine*. 2020;47(1):93-100. <https://doi.org/10.22462/01.03.2020.10>
- Smit KF, Oei GTML, Konkel M, Augustijn QJJ, Hollmann MW, Preckel B, Patel HH, Weber NC. Plasma from Volunteers Breathing Helium Reduces Hypoxia-Induced Cell Damage in Human Endothelial Cells-Mechanisms

- of Remote Protection Against Hypoxia by Helium. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019;33(3):297-306.
https://doi.org/10.1007/s10557-019-06880-2
22. Aehling C, Weber NC, Zuurbier CJ, Preckel B, Galmbacher R, Stefan K, Hollmann MW, Popp E, Knapp J. Effects of combined helium pre- or post-conditioning on the brain and heart in a rat resuscitation model. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2018;62(1):63-74.
https://doi.org/10.1111/aas.13041
 23. Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hieber S, Hollmann MW, Schlack W, Preckel B. Helium-induced late preconditioning in the rat heart in vivo. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(5):614-619.
https://doi.org/10.1093/bja/aep042
 24. Heinen A, Huhn R, Smeele KM, Zuurbier CJ, Schlack W, Preckel B, Weber NC, Hollmann MW. Helium-induced preconditioning in young and old rat heart: impact of mitochondrial Ca(2+) -sensitive potassium channel activation. *Anesthesiology*. 2008;109(5):830-836.
https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181895aa0
 25. Huhn R, Heinen A, Weber NC, Kerindongo RP, Oei GT, Hollmann MW, Schlack W, Preckel B. Helium-induced early preconditioning and postconditioning are abolished in obese Zucker rats in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009;329(2):600-607.
https://doi.org/10.1124/jpet.108.149971
 26. Pagel PS, Krolikowski JG, Amour J, Wartler DC, Weihrauch D. Morphine reduces the threshold of helium preconditioning against myocardial infarction: the role of opioid receptors in rabbits. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23(5):619-624.
https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.12.020
 27. Pagel PS, Krolikowski JG, Pratt PF Jr, Shim YH, Amour J, Wartler DC, Weihrauch D. The mechanism of helium-induced preconditioning: a direct role for nitric oxide in rabbits. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(3):762-768.
https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181815995
 28. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть I. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2012;27(3):8-14.
Maslov LN, Lishmanov YuB. Ischemic postconditioning of the heart. Part I. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2012;27(3):8-14. (In Russ.).
 29. Oei GT, Aslami H, Kerindongo RP, Steenstra RJ, Beurskens CJ, Tuip-de Boer AM, Juffermans NP, Hollmann MW, Preckel B, Weber NC. Prolonged helium postconditioning protocols during early reperfusion do not induce cardioprotection in the rat heart in vivo: role of inflammatory cytokines. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:216798.
https://doi.org/10.1155/2015/216798
 30. Oei GT, Huhn R, Heinen A, Hollmann MW, Schlack WS, Preckel B, Weber NC. Helium-induced cardioprotection of healthy and hypertensive rat myocardium in vivo. *European Journal of Pharmacology*. 2012;684(1-3):125-131.
https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.03.045
 31. Zuercher P, Springe D, Grandgirard D, Leib SL, Grossholz M, Jakob S, Takala J, Haenggi M. A randomized trial of the effects of the noble gases helium and argon on neuroprotection in a rodent cardiac arrest model. *BMC Neurology*. 2016;16:43.
https://doi.org/10.1186/s12883-016-0565-8
 32. Smit KF, Brevoord D, De Hert S, de Mol BA, Kerindongo RP, van Dieren S, Schlack WS, Hollmann MW, Weber NC, Preckel B. Effect of helium pre- or postconditioning on signal transduction kinases in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):294.
https://doi.org/10.1186/s12967-016-1045-z
 33. Brevoord D, Beurskens CJ, van den Bergh WM, Lagrand WK, Juffermans NP, Binnekade JM, Preckel B, Horn J. Helium ventilation for treatment of post-cardiac arrest syndrome: A safety and feasibility study. *Resuscitation*. 2016;107:145-149.
https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.07.004
 34. Бобкина Н.В. Опыт применения подогретой кислородно-гелиевой смеси (обзор литературы). *Инновационные научные исследования*. 2021;2-1(4):160-172.
 - Bobkina NV. Experience of using heated oxygen-helium mixture (literature review). *Innovatsionnye nauchnye issledovaniya*. 2021;2-1(4):160-172. (In Russ.).
https://doi.org/10.5281/zenodo.4567967
 35. Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В., Гаврилов П.В., Уткина И.И., Варфоломеев С.Д., Рябоконе А.М., Панин А.А., Чучалин А.Г. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник РАМН*. 2020;75(5S):353-362.
Petrikov SS, Zhuravel' SV, Shogenova LV, Gavrilov PV, Utkina II, Varfolomeev SD, Ryabokon' AM, Panin AA, Chuchalin AG. Thermal helium-oxygen mixture as part of a treatment protocol for patients with covid-19. *Vestnik RAMN*. 2020;75(5S):353-362. (In Russ.).
https://doi.org/10.15690/vramn1412
 36. Бобкина Н.В. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси у пациентов с артериальной гипертензией. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2021;20(4):333-340.
Bobkina NV. The use of heated oxygen-helium mixture in patients with arterial hypertension. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2021;20(4):333-340. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/rjpb107416
 37. Поликарпочкин А.Н. *Психофизиологическое обоснование оптимизации работоспособности спортсменов ситуационного характера деятельности*: Дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2011.
Polikarpochkin AN. *Psychophysiological justification for optimizing the performance of athletes of a situational nature of activity*: Dis. ... kand. med. nauk. SPb. 2011. (In Russ.).
 38. Солодков А.С., Левшин И.В., Поликарпочкин А.Н. Физиологические механизмы воздействия кислородно-гелиевых смесей на организм человека и обоснование их применения в адаптивной физической культуре. *Адаптивная физическая культура*. 2010;2(42):10-13.
Solodkov AS, Levshin IV, Polikarpochkin AN. Physiological mechanisms of influence mixture of helium and oxygen on the human body and the substantiation of their application in adaptive physical training. *Adaptivnaya fizicheskaya kul'tura*. 2010;2(42):10-13. (In Russ.).
 39. Лахин Р.Е., Жданов А.Д., Щеголев А.В., Жданов К.В., Салухов В.В., Зверев Д.П., Козлов К.В. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование). *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(3):430-437.
Lakhin RE, Zhdanov AD, Shchegolev AV, Zhdanov KV, Salukhov VV, Zverev DP, Kozlov KV. Oxygen-helium gas mixture «heliox» for the treatment of respiratory failure in patients with new coronavirus infection covid-19 (randomized single-center controlled trial). *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»*. 2021;10(3):430-437. (In Russ.).
https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437
 40. Григорьев С.П., Лошкарева Е.О., Клишина М.Ю., Александров О.В., Золкина И.В., Алехин А.И., Гончаров Н.Г., Павлов Б.Н., Жданов В.Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой дыхательной смеси в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. *Альманах клинической медицины*. 2008;17-2:178-179.
Grigor'ev SP, Loshkareva EO, Klishina MYu, Aleksandrov OV, Zolkina IV, Alekhin AI, Goncharov NG, Pavlov BN, Zhdanov VN. Use of heated heliox inhalations in the complex therapy of patients with copd. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2008;17-2:178-179. (In Russ.).
 41. Smit KF, Oei GT, Brevoord D, Stroes ES, Nieuwland R, Schlack WS, Hollmann MW, Weber NC, Preckel B. Helium induces preconditioning in human endothelium in vivo. *Anesthesiology*. 2013;118(1):95-104.
https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182751300
 42. Lucchinetti E, Wacker J, Maurer C, Keel M, Härter L, Zaugg K, Zaugg M. Helium breathing provides modest antiinflammatory, but no endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans in vivo. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(1):101-108.
https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a27e4b

Поступила 25.09.2023

Received 25.09.2023

Принята к публикации 15.01.2024

Accepted 15.01.2024

Фактор некроза опухолей-альфа как модулятор секреторной активности и состава внеклеточных везикул мезенхимальных стромальных клеток

© Е.С. ЗУБКОВА¹, И.Б. БЕЛОГЛАЗОВА¹, А.П. КАЛИНИН^{1,2}, Е.И. РАТНЕР¹, М.Ю. МЕНЬШИКОВ¹,
Е.В. ПАРФЕНОВА^{1,2}, З.И. ЦОКОЛАЕВА^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Резюме

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) играют важную роль в регуляции иммунной реакции и восстановлении тканей при воспалении. Они способны к динамическому изменению своего секрета в условиях воспаления. Мы исследовали влияние воспалительного цитокина, фактора некроза опухолей-альфа на состав секрета МСК в растворимой фракции и составе внеклеточных везикул и обнаружили существенное увеличение секреции цитокинов (лимфотоксин-альфа, интерферон-гамма и ИЛ-7), способствующих организации третичных лимфоидных структур. В составе внеклеточных везикул в основном изменяется содержание белков, связанных с цитоскелетом, адгезией и хемотаксисом. Увеличение содержания шаперонов и белков, ассоциированных с ответом на окислительный стресс во внеклеточных везикулах, может обеспечивать передачу антистрессовых защитных факторов, что еще больше подчеркивает значимость МСК в иммунной регуляции. Полученные данные свидетельствуют о возможности влияния воспалительной активации МСК на лимфоциты.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, фактор некроза опухолей, секретом, внеклеточные везикулы, протеом.

Информация об авторах:

Зубкова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Белоглазова И.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Калинин А.П. — <https://orcid.org/0000-0002-9668-3832>

Ратнер Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0920-4029>

Меньшиков М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>

Парфенова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Цоколаева З.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

Автор, ответственный за переписку: Зубкова Е.С. — e-mail: cat.zubkova@gmail.com

Как цитировать:

Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б., Калинин А.П., Ратнер Е.И., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В., Цоколаева З.И. Фактор некроза опухолей-альфа как модулятор секреторной активности и состава внеклеточных везикул мезенхимальных стромальных клеток. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):13–20. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902113>

Tumor necrosis factor-alpha as a modulator of secretory activity and protein cargo of extracellular vesicles in mesenchymal stromal cells

© E.S. ZUBKOVA¹, I.B. BELOGLAZOVA¹, A.P. KALININ^{1,2}, E.I. RATNER¹, M.YU. MENSNIKOV¹, YE.V. PARFYONOVA^{1,2},
Z.I. TSOKOLAEVA^{1,3}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Federal Research Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) are essential in regulating immune response and tissue recovery after inflammation. They are capable to change own secretome in inflammatory conditions. We investigated the influence of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) on composition of MSC secretome in soluble fraction and extracellular vesicles. We found significantly higher secretion of cytokines (lymphotoxin alpha, IFN-gamma and IL-7) contributing to organization of tertiary lymphoid structures. There were changes in protein content of extracellular vesicles, primarily in proteins involved in cytoskeleton, adhesion and chemotaxis. Increased

levels of chaperones and proteins associated with response to oxidative stress in extracellular vesicles may provide transmission of anti-stress protective factors. This fact further emphasizes significance of MSCs in immune regulation.

Keywords: *mesenchymal stromal cells, tumor necrosis factor, secretome, extracellular vesicles, proteome.*

Information about the authors:

Zubkova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Beloglazova I.B. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Kalinin A.P. — <https://orcid.org/0000-0002-9668-3832>

Ratner E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0920-4029>

Menshikov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>

Parfenova Ye.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Tsokolaeva Z.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

Corresponding author: Zubkova E.S. — e-mail: cat.zubkova@gmail.com

To cite this article:

Zubkova ES, Beloglazova IB, Kalinin AP, Ratner EI, Menshikov MYu, Parfenova YeV, Tsokolaeva ZI. Tumor necrosis factor-alpha as a modulator of secretory activity and protein cargo of extracellular vesicles in mesenchymal stromal cells. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902113>

Введение

В развитии современной медицины все чаще прослеживается тенденция к персонализации, особенно заметная в сфере клеточной терапии. В связи с этим большой интерес представляют мезенхимные стромальные клетки (МСК), которые прочно удерживают лидирующие позиции в регенеративной медицине и успешно используются в терапии реакции «трансплантат против хозяина», аутоиммунных заболеваний, травм спинного мозга и большого количества других патологических состояний. Вместе с тем появляется все больше новых данных, свидетельствующих, что основная роль трансплантированных МСК сводится к секреции цитокинов и ростовых факторов, регулирующих регенеративные и репаративные процессы [1]. МСК традиционно изучают в прикладном аспекте, в то время как их естественная роль в организме недостаточно исследована, хотя это ключевой аспект для эффективного развития клеточной терапии.

Считается, что МСК являются своего рода «часовыми», контролирующими локальную микросреду вокруг поврежденных или воспаленных кровеносных сосудов, защищая их от чрезмерной реакции иммунной системы [2]. Эти уникальные клетки реагируют на стресс и дисфункциональные и потенциально разрушительные локальные события, изменяя свой секретом и тем самым способствуя восстановлению нормального гомеостаза [3]. Предполагается, что МСК могут «обучать» моноциты и макрофаги, вызывая генерацию Т-регуляторных клеток, которые остаются в тканях в течение многих лет [4]. Кроме того, в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих об участии мезенхимальных клеток в образовании третичных лимфоидных структур (ТЛС) — эктопических некапсулированных лимфоидных агрегатов, формирующихся в условиях длительного (хронического) воспаления [5], что может иметь место практически в любых органах, включая атеросклеротические бляшки, сердце, почки, легкие, костный мозг, кишечник и центральную нервную систему. В данной работе мы сфокусировали внимание на воздействии воспалительного цитокина — фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) — на продукты се-

креции МСК. Это позволяет раскрыть новые аспекты их роли в процессах воспаления и иммунной защиты, а также открывает перспективные направления для терапевтических вмешательств.

Цель работы — изучение влияния ФНО- α на секрецию МСК жировой ткани факторов, регулирующих взаимодействие с лимфоцитами и образование ТЛС.

Материал и методы

Выделение МСК жировой ткани

МСК жировой ткани были выделены из подкожной жировой ткани в целом здоровых доноров в возрасте 21—55 лет, подвергавшихся хирургическим операциям по поводу травмы. Все доноры дали информированное согласие на экспериментальные манипуляции с образцами ткани в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.03 №266. Доноры с инфекционными, системными заболеваниями или злокачественными новообразованиями не были включены в исследование. Ткань подкожной жировой клетчатки измельчали до размера 1—2 мм и инкубировали в растворе коллагеназы I (200 ед/мл) («Sigma-Aldrich», США) и диспазы (30 ед/мл) («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) в течение 1 ч при 37 °С, затем клетки осаждали центрифугированием при 200 g в течение 10 мин, ресуспендировали в среде роста (DMEM low glucose/10% ФБС («Gibco», США)), пропускали через нейлоновое сито («BD Bioscience», США) с диаметром пор 40 мкм и высаживали на культуральные чашки Петри. Далее клетки культивировали в стандартных условиях (5% CO₂, 37 °С). На следующий день отмывали неприкрепившиеся клетки и среду заменяли на свежую. Смену среды проводили каждые 2—3 дня. По достижении 70% конфлюэнта клетки рассаживали в соотношении 1:3 с использованием 0,05% раствора трипсина/0,02% ЭДТА

(«ПанЭко», Россия). В экспериментах использовались клетки не старше 4-го пассажа.

Измерение концентрации цитокинов в кондиционированных средах МСК

Для изучения возможности влияния ФНО- α на профиль секреции клетки инкубировали в присутствии данного цитокина в концентрации 5 нг/мл в течение 18 ч (overnight), далее отмывали 3 раза средой культивирования и собирали кондиционированные среды через 24 ч. Определение концентрации цитокинов в кондиционированных средах клеток проводили с помощью набора MILLIPLEX MAP 41 Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (НСУТ-MAG-60K-PX4141, «Merck», Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Предварительно готовили разведения смеси белковых стандартов и по 25 мкл каждого разведения стандарта, контрольных смесей (предоставлены производителем) и кондиционированных сред вносили в 96-луночный планшет в двух повторях. Затем в лунки вносили суспензию флуоресцентных магнитных микросфер, покрытых специфическими аналит-связывающими антителами. Планшет запечатывали фольгой и инкубировали в течение 18 ч при температуре +4 °С на орбитальном шейкере. После этого планшет промывали 3 раза, инкубировали с детектирующим конъюгированным с биотином антителом в течение 1 ч при комнатной температуре, затем промывали и инкубировали со стрептавидин-фикоэритрином еще 30 мин. Количественную оценку проводили с помощью флуоресцентного анализатора MAGPIX System («Luminex-Merck», Германия). Полученные данные оценивались с помощью программного обеспечения xPONENT 4.3.229.0. Концентрацию цитокинов (пг/мл) в кондиционированных средах определяли с помощью кривой зависимости средней интенсивности флуоресценции от концентрации стандарта.

Выделение внеклеточных везикул из кондиционированной среды МСК

Для начальной подготовки образцов кондиционированные среды очищали от остатков клеток и высокомолекулярных комплексов последовательным центрифугированием при +4 °С в течение 10 мин при 300 g, в течение 15 мин при 2000 g.

Далее для выделения внеклеточных везикул (ВВ) использовался коммерческий набор реактивов Echoquick TC («System Biosciences LLC», США, патент US20130337440A1). Режимы инкубации и центрифугирования осуществлялись согласно протоколам производителей.

Shotgun масс-спектрометрический анализ

К везикулам добавляли денатурирующий раствор (5 М мочевины, 15% ацетонитрила, 0,5% дезоксихолевой кислоты натриевой соли, 300 мМ натрий-фосфатного буфера рН 6,0 и 5 мМ трихлорэтилфосфата). Смесь обрабатывали в ультразвуковой ванне (+45 °С, 30 мин), затем добавляли раствор 2% 4-винилпиридина в 30% пропан-2-оле (0,2%) и инкубировали при +22 °С 30 мин. Затем проводи-

ли трипсинолиз раствором трипсина (200 нг/мкл) в 30 мМ уксусной кислоты при соотношении трипсина к субстрату 1:50 (по массе) и инкубировали 4 ч при +38 °С. Реакцию останавливали добавлением муравьиной кислоты. После предварительного обогащения на колонке C-18 m-Pre-column Пермар («Thermo Fisher Scientific Inc», США) проводили хроматографическое разделение пептидов на аналитической колонке C-18 Acclaim Пермар («Thermo Fisher Scientific Inc», США) в градиенте ацетонитрила. Масс-спектрометрический анализ проводили на гибридном орбитальном масс-спектрометре высокого разрешения с линейной ионной ловушкой Orbitrap Fusion с системой высокоэффективной жидкостной хроматографии UltiMate 3000 Binary RSLCnano («Thermo Fisher Scientific Inc», США).

Идентификацию белков проводили с помощью программного обеспечения Search Gui 3.3 («Compomics», Бельгия) по поисковому алгоритму X!Tandem Vengeance 12.15.2. Количественный анализ проводился на основании показателя NSAF (нормированный показатель спектральной интенсивности) в выборке общих для группы проб белков после выравнивания по интенсивности опорных спектров. Анализ обнаруженных белков в терминах онтологии генов проводили с помощью Web-баз данных PANTHER version 11 и онлайн-платформы SRplot [6].

Результаты представлены как средние значения 3 независимых испытаний \pm стандартные отклонения. Для расчета достоверности различий использовали двухвыборочный Т-критерий с разной дисперсией выборок, принимая достоверными различия с вероятностью $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных

Результаты представлены как средние значения \pm стандартные отклонения. Для расчета достоверности различий использовали критерий Уилкоксона, принимая достоверными различия с вероятностью $p < 0,05$.

Результаты

Секреция широкого спектра биологически активных факторов является основной характеристикой МСК, определяющей их роль в естественных процессах репарации. Для анализа мы собирали кондиционированные среды МСК через 24 ч после инкубации с ФНО- α (5 нг/мл) и далее проводили мультиплексный иммунный анализ MAGPIX («Luminex Corporation», США). На рис. 1 представлен анализ изменения концентрации 15 цитокинов, играющих важную роль в регуляции функций лимфоцитов. Как видно из представленных данных, воздействие ФНО приводило к достоверному увеличению секреции ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12 (p40), ИЛ-12 (p70), ИЛ-13, ИЛ-15, sCD40L, ИФН- α и - γ , CCL5/RANTES, а также лимфотоксина- α . Большинство этих цитокинов позитивно регулирует функции лимфоцитов: ИЛ-2 — основной активатор пролиферации Т-лимфоцитов; ИЛ-12 (p40), ИЛ-12 (p70) — субъединицы ИЛ-12, который критичен для дифференцировки Th1-лимфоцитов; sCD40 — растворимая форма CD40-лиганда играет критическую роль в пролиферации В-лимфоцитов; ИЛ-7 важен для развития и пролиферации «наивных» лимфоцитов [7], CCL5/RANTES играет активную роль в привлечении лимфоцитов в очаг воспаления [8].

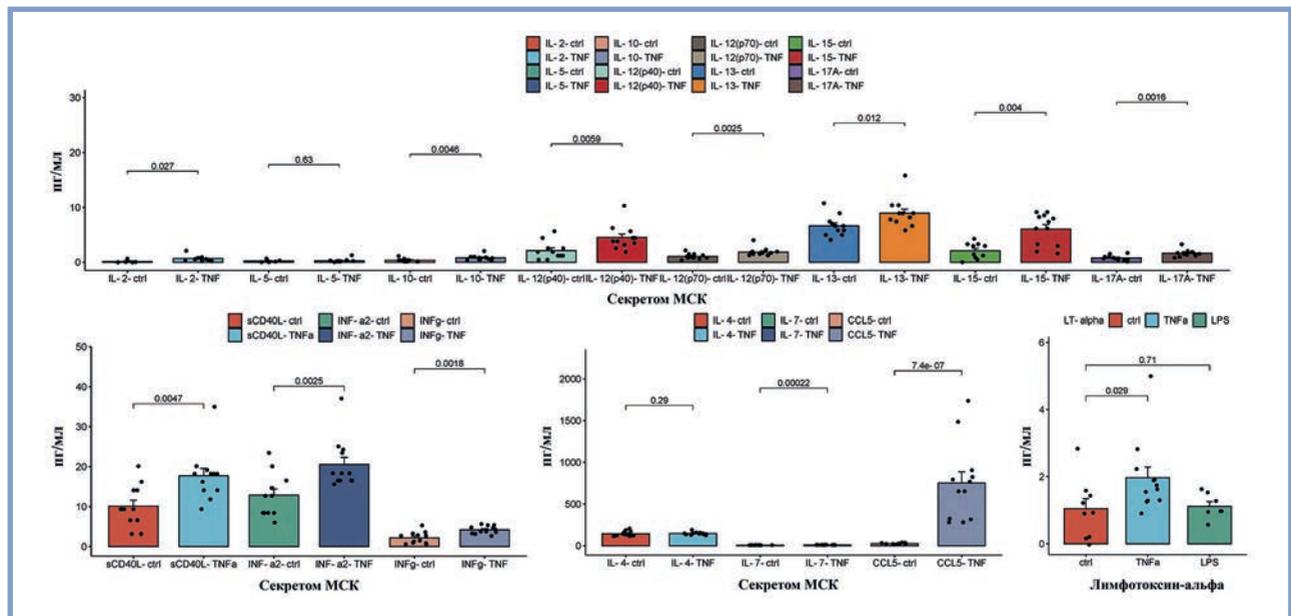


Рис. 1. Изменение секретома МСК в ответ на ФНО-α.

Данные мультиплексного иммунного анализа представлены как среднее значение концентрации в кондиционированной среде (пг/мл) ± стандартная ошибка среднего. Точки обозначают индивидуальные экспериментальные значения. Различия между группами указаны согласно критерию Уилкоксона.

Fig. 1. MSC secretome alteration induced by TNF-α.

Multiplex immunoassay data are presented as mean concentration (pg/mL) ± standard error. The dots indicate individual experimental values. Between-group differences are indicated according to the Wilcoxon test.

При этом повышается секреция и противовоспалительных цитокинов — ИЛ-13 и ИЛ-10, последний обладает даже иммуносупрессивными свойствами.

Таким образом, инкубация с ФНО-α оказывает значительное влияние на секреторную активность МСК, усиливая секрецию цитокинов, поддерживающих функции лимфоцитов и воспалительный ответ. При этом возможность секреции этими клетками противовоспалительных цитокинов подчеркивает потенциал МСК как регуляторов иммунной системы, способных модулировать воспалительные и противовоспалительные реакции.

Недавно было обнаружено, что, помимо растворимых факторов, важную роль в межклеточной коммуникации играют микровезикулы, высвобождаемые клетками. Это расширило наше понимание возможностей межклеточной паракринной коммуникации. Везикулы могут переносить факторы роста и их рецепторы, биоактивные липиды и нуклеиновые кислоты — мРНК и микроРНК [9]. Их основное преимущество заключается в том, что содержимое защищено от разрушения двухслойной липидной мембраной и может переноситься на значительные расстояния внутри организма.

Для анализа белкового содержимого ВВ, секретируемых МСК, мы использовали масс-спектрометрический протеомный анализ. Преимуществом скрининговых методов анализа является то, что в короткий промежуток времени можно проанализировать большое количество факторов и выявить «дифференциально экспрессирующиеся белки-гены», а также провести статистический анализ всей выборки белков. Кроме того, такие методы лишены условностей, которые привносят в эксперимент произвольный выбор анализируемых генов/белков исследователем. Поэтому для осуществления комплексной и независимой от ожида-

ний исследователя оценки изменения содержания белков использовался метод Shotgun Label-free протеомики, основанный на идентификации белков в сложных смесях с использованием сочетания высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Метод позволяет не только определить наличие тех или иных белков в клетке, но и оценить их количество относительно общего клеточного белка.

Протеомный анализ позволил оценить экспрессию около 900 разных белков и 160 ВВ (рис. 2, а). При этом важно подчеркнуть, что с помощью масс-спектрометрического анализа клеток не удастся детектировать все белки клетки, например секретируемые молекулы или белки с несколькими трансмембранными участками. Между тем секретом МСК опосредует большую часть их иммуномодулирующего и регенеративного влияния, поэтому мы проводили данный эксперимент в дополнение к анализу секретома. Как видно из рис. 2, а, инкубация с ФНО-α вызывает существенные изменения качественного состава белков как в клетках, так и во ВВ. Например, 160 белков были обнаружены только в клетках после обработки ФНО-α. ВВ отличаются между собой значительно меньше — только 32 белка обнаруживаются исключительно во ВВ от клеток, обработанных ФНО-α.

Кроме того, во ВВ были обнаружены такие характерные белки ВВ, как 14-3-3 zeta/delta, пируваткиназа PKM (P11980), лактатдегидрогеназа LDHA (B5DEN4), фосфоглицерат киназа Pfkfb3 (P16617), енолаза Eno1 (P04764), аннексины 1, 2, 5, белки теплового шока HSP27 (HSPB1), HSP 90 и HSC70 (HSPA8), Rab ГТФазы 7A и 11A, моезин и MHC class I HLA-A [10].

Суммарно во ВВ было обнаружено 150—160 разных белков, принадлежащих к 20 разным классам (рис. 2, б). При этом большинство (22%) относительно всех иденти-

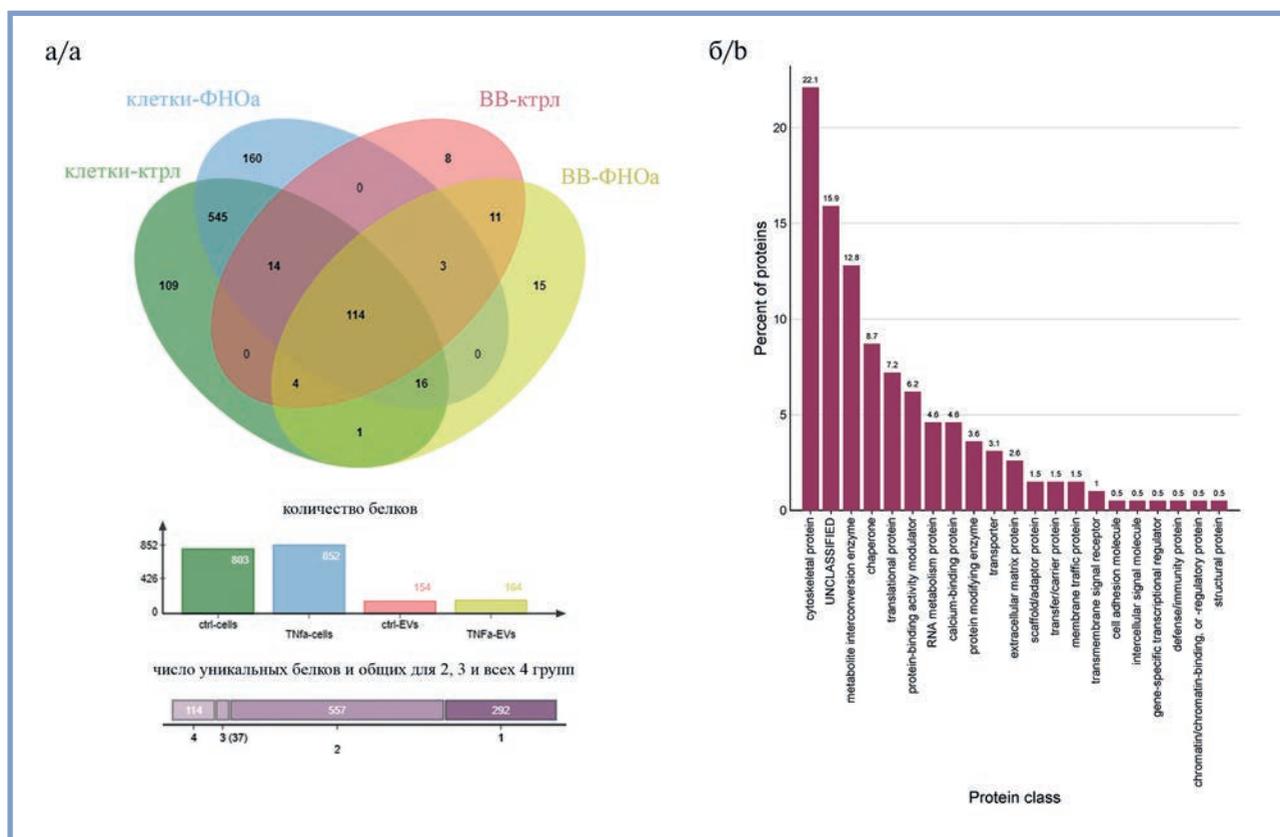


Рис. 2. Анализ белкового состава ВВ.

а — диаграмма Венна суммирует количество белков, которые различаются между ВВ из обработанных ФНО- α МСК по сравнению с ВВ от интактных клеток, а также между клетками; б — распределение всех обнаруженных во ВВ белков по классам, по данным PANTHER Protein Class ontology [11].

Fig. 2. Analysis of EV protein content.

а — Venn diagram summarizes the number of proteins in EVs differing between TNF- α -treated MSCs and intact cells, as well as between cells; б — class distribution for all proteins detected in EVs according to PANTHER Protein Class ontology data [11].

фицированных белков составили белки цитоскелета. Второе место (16%) заняли белки, которые в настоящем исследовании не удалось отнести к какому-то общему классу, на третьем месте — метаболические ферменты (13%).

Аннотация белков в терминах онтологии генов (GO) в разделе «Биологические процессы» показала, что большая часть белков ВВ, содержание которых увеличивается при инкубации с ФНО- α , попадает в смежные категории «организация актиновых филаментов» и «регуляция организации супрамолекулярных фибрилл» (TPM2/PLS3/SPTAN1/ACTG1/CAP1/ARPC3/CAPG/MYO1C/WDR1/RPS3/HSPA8). Также увеличивается содержание белков в категориях «ответ на окислительный стресс» (ANXA1/RPS3/EEF2/HSPB1/NONO/PDE8A), «биосинтез ДНК» (CCT2/HNRNPA2B1/TCP1/PPIA/CCT5/HNRNPC) и «фолдинг белков» (CCT2/TCP1/PPIA/CCT5/HSPA8/HSPB1/PPIB). При этом часть белков в этих категориях пересекается. Сильнее всего уменьшается содержание белков из категории «катаболизм мРНК» (RPS3A/RPL14/PSMA6/RPS15A/HNRNPM/RNH1/RPL12/RPS12).

Онтологический анализ по разделу «Молекулярные функции» показал, что при инкубации с ФНО- α происходят изменения белкового состава, при этом выделяются 2 большие группы, подвергшиеся изменению по сравнению с интактными МСК, — белки, связанные с цитоскелетом, и белки, связанные с фолдингом и процессингом белков.

Анализ содержания белков, связанных с тем или иным метаболическим путем, на основе базы данных KEGG выявил, что сильнее всего изменяется содержание белков внеклеточного матрикса и связанных с цитоскелетом (FN1/COL6A3/VCL/ACTG1/PARVA/PRKCB/ARPC3) и поэтому потенциально опосредующих такие функции, как «фокальная адгезия», «регуляция актинового цитоскелета», «трансэндотелиальная миграция» и др. (рис. 3). Стоит отметить, что именно содержание фибронектина и коллагена 6-го типа FN1/COL6A3 изменялось после инкубации с ФНО- α сильнее всех остальных белков в количественном отношении — в 9 и 3 раза соответственно. Наиболее выраженное снижение содержания во ВВ показали белки, участвующие в гликолизе (GAPDH/ALDOA/PGAM1/PGK1) и сборке рибосом (RPS3A/RPL14/RPS15A/RPL12/RPS12).

Обсуждение

МСК активно реагируют на воспалительные процессы в тканях, играя решающую роль в их регенерации и поддержании гомеостаза. Они известны своими выраженными иммуномодулирующими свойствами, во многом зависящими от воспаления. МСК могут динамично реагировать на воспаление, усиливая или подавляя иммунный ответ в зависимости от контекста.

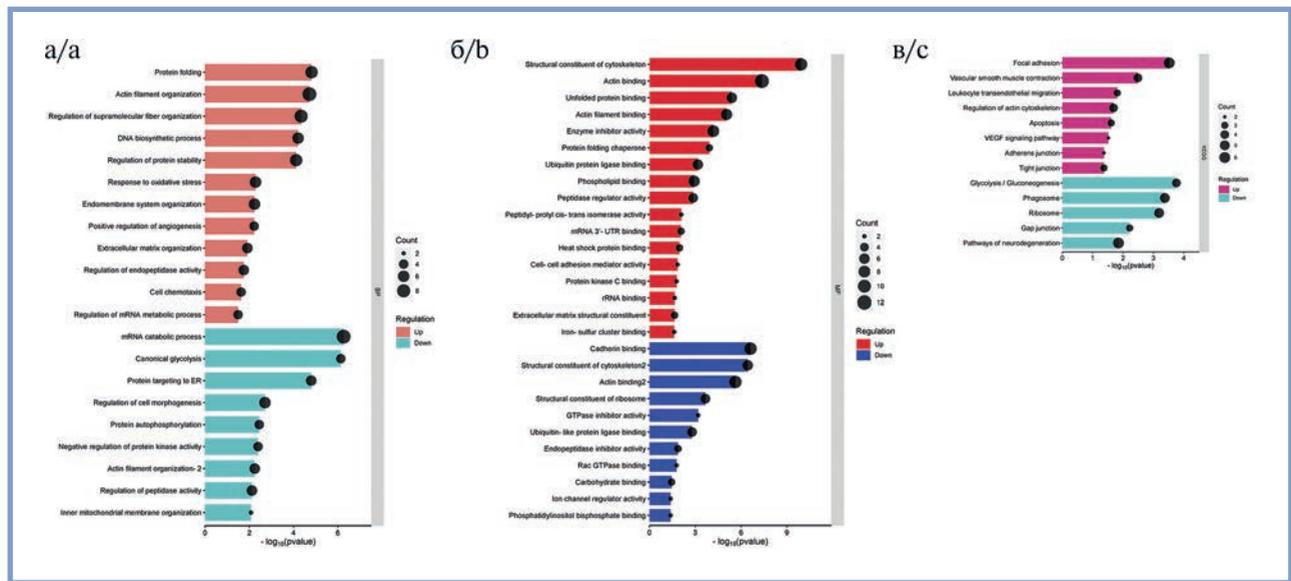


Рис. 3. Результаты анализа белков, обнаруженных в ВВ, в терминах онтологии генов GO.

Для анализа были отобраны белки, содержание которых во ВВ увеличивается более чем в 1,5 раза (оттенки красного) или уменьшается более чем в 0,6 раза (оттенки синего) после инкубации с ФНО- α . Аннотация в терминах онтологии генов была произведена с помощью алгоритма SRplot [6] по типам онтологий: а — GO_BiologicalProcess (биологический процесс); б — GO_MolecularFunction (молекулярная функция); в — KEGG Pathway (сигнальные пути). Размер точек на графике соответствует количеству белков в каждой категории.

Fig. 3. Gene Ontology (GO) analysis of proteins in extracellular vesicles (EVs).

We chose the proteins whose content in EVs increases by more than 1.5 times (shades of red) or decreases by more than 0.6 times (shades of blue) after incubation with TNF- α . Annotation in terms of gene ontology was performed using the SRplot algorithm [6] by the following ontologies: a — GO_BiologicalProcess (biological process), б — GO_MolecularFunction (molecular function); в — KEGG Pathway (signaling pathways). Dot dimensions on the graph correspond to the number of proteins in each category.

В большинстве органов ТЛС образуются в периваскулярных областях [12]. Периваскулярные области в разных органах могут служить нишей для нескольких типов клеток, участвующих в формировании и поддержании ТЛС, — фибробластов [13] и стромально-вазкулярных PDGFR β + клеток [14].

Присутствие МСК при образовании ТЛС было показано на модели волчаночного гломерулонефрита мыши. Авторы предположили, что МСК могут играть решающую роль как клетки-организаторы лимфоидной ткани в запуске формирования ТЛС в условиях хронического воспаления [5].

Артериальные третичные лимфоидные органы — особый тип ТЛС, связанный с атеросклерозом — характеризуются разной степенью сложности и находятся в соединительной ткани, окружающей пораженные артерии, особенно в адвентиции. Работы D. Hu и соавт. [15] и S. Mohanta и соавт. [16] подчеркнули критическую роль третичных лимфоидных органов артерий в контроле иммунитета аорты и защите от атеросклероза.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования артериальных третичных лимфоидных органов при атеросклерозе, пока не полностью понятны. Предполагается, что гладкомышечные клетки стенки сосудов могут принимать черты клеток, подобных организаторам лимфоидной ткани, и участвовать в организации ТЛС [17].

Мы предполагаем, что МСК периваскулярной ниши или стенки сосуда могут вносить вклад в формирование третичных лимфоидных органов в условиях атеросклероза. Эта гипотеза основана на многогранных функциях МСК в регуляции иммунной системы и восстановлении тканей, а также на их стратегическом расположении в сосудистых областях, которые являются ключевыми местами для фор-

мирования ТЛС при атеросклерозе. ФНО- α известен как цитокин, участвующий в развитии ТЛС, а также как регулятор функций МСК. Мы показали, что ФНО- α , но не липополисахарид, способен индуцировать в МСК секрецию лимфотоксина- α — другого члена семейства ФНО, который играет критическую роль в образовании и поддержании ТЛС [18].

Инкубация МСК в присутствии ФНО- α с приводит также к увеличению секреции двух других цитокинов, для которых показана важнейшая роль в организации ТЛС, — ИФН- γ и ИЛ-7 [19]. Кроме того, усиливается секреция ИЛ-2, обеспечивающего поддержание пролиферации лимфоцитов, что составляет основную функцию стромальных клеток в ТЛС. Таким образом, можно сделать вывод, что инкубация МСК с ФНО- α в достаточно большой концентрации повышает секрецию ими ряда цитокинов, регулирующих функции лимфоцитов, в том числе влияющих на образование ТЛС. Онтологический анализ другого важного компонента секрета — ВВ — выявил изменения содержания большого количества белков, связанных с цитоскелетом и смежными процессами — адгезией, регуляцией трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, хемотаксисом. Можно сделать предположение, что захват ВВ лейкоцитами может оказать влияние на межклеточное взаимодействие с МСК, особенно учитывая тот факт, что ФНО- α значительно усиливает экспрессию молекулы межклеточной адгезии ICAM1 на самих МСК. Также интересно отметить увеличение содержания во ВВ белков, отвечающих за окислительный стресс и фолдинг белков, что теоретически может обеспечивать передачу защитных антистрессорных факторов. Кроме того, инкубация с ФНО- α приводит к снижению содержания RHH1 — ингибиторного компонента саморегулирую-

шейся системы ангиогенин (ANG)-ингибитор рибонуклеазы (RNH1) и в клетках, и во ВВ. Ангиогенин известен как мощный индуктор ангиогенеза [20]. Дополнительно мы обнаружили увеличение содержания HSP27, который является проангиогенным фактором и участвует в сигналинге VEGF [21], и миоферлина (MYOF), который образует комплекс с рецептором VEGF VEGFR2 и защищает его от протеасомной деградации [22]. Таким образом, можно предположить, что ВВ от МСК после инкубации с ФНО- α могут обладать проангиогенным эффектом.

Заключение

Характеризуя в целом ответ МСК на стимуляцию ФНО, следует, прежде всего, отметить его комплексный характер. С одной стороны, он направлен на стимуляцию активности

иммунных клеток, что облегчает формирование лимфоидных органоидов. С другой стороны, в процессе стимуляции активируются также механизмы, направленные на поддержание клеточного гомеостаза в условиях воспаления, необходимое как для клеток в составе ТЛС, так и для самих МСК. Дальнейшее выяснение этих механизмов должно способствовать разработке путей терапевтического воздействия на активность МСК в условиях нормы и патологии.

Финансирование. Финансирование исследования осуществлялось за счет средств гранта Российского научного фонда №23-25-00546.

Financing. The research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00546.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, Wu MS, Jeng HY, Chang HC, Huang YH, Ling TY. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *Journal of Biomedical Science*. 2021;28(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00725-7>
- Caplan AI. New MSC: MSCs as pericytes are Sentinels and gatekeepers. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017;35(6):1151-59. <https://doi.org/10.1002/jor.23560>
- Vizoso FJ, Eiro N, Costa L, Esparza P, Landin M, Diaz-Rodriguez P, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cells in Homeostasis and Systemic Diseases: Hypothesis, Evidences, and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3738. <https://doi.org/10.3390/ijms20153738>
- Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1191. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01191>
- Dorraj SE, Hovd AMK, Kanapathippillai P, Bakland G, Eilertsen GØ, Figenschau SL, Fenton KA. Mesenchymal stem cells and T cells in the formation of Tertiary Lymphoid Structures in Lupus Nephritis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):7861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26265-z>
- Tang D, Chen M, Huang X, Zhang G, Zeng L, Zhang G, Wu S, Wang Y. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing. *PLoS One*. 2023;18(11):e0294236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294236>
- Lissoni P, Messina G, Pelizzoni F, Rovelli F, Brivio F, Monzon A, Crivelli N, Lissoni A, Tassoni S, Sassola A, Pensato S, Di Fedè G. The Fascination of Cytokine Immunological Science. *Journal of Infection*. 2020;3:18-28. <https://doi.org/10.29245/2689-9981/2020/1.1155>
- Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature*. 1990;347(6294):669-671. <https://doi.org/10.1038/347669a0>
- Cheng L, Zhang K, Wu S, Cui M, Xu T. Focus on Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Opportunities and Challenges in Cell-Free Therapy. *Stem Cells International*. 2017;2017:6305295. <https://doi.org/10.1155/2017/6305295>
- Yang Y, Ye Y, Su X, He J, Bai W, He X. MSCs-Derived exosomes and neuroinflammation, neurogenesis and therapy of traumatic brain injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11:55. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00055>
- Thomas PD, Campbell MJ, Kejariwal A, Mi H, Karlak B, Daverman R, Diemer K, Muruganujan A, Narechania A. PANTHER: a library of protein families and subfamilies indexed by function. *Genome Research*. 2003;13(9):2129-2141. <https://doi.org/10.1101/gr.772403>
- Sato Y, Silina K, van den Broek M, Hirahara K, Yanagita M. The roles of tertiary lymphoid structures in chronic diseases. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(8):525-537. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00706-z>
- Sato Y, Mii A, Hamazaki Y, Fujita H, Nakata H, Masuda K, Nishiyama S, Shibuya S, Haga H, Ogawa O, Shimizu A, Narumiya S, Kaisho T, Arita M, Yanagisawa M, Miyasaka M, Sharma K, Minato N, Kawamoto H, Yanagita M. Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney. *JCI Insight*. 2016;1(11):e87680.
- Krautler NJ, Kana V, Kranich J, Tian Y, Perera D, Lemm D, Schwarz P, Armulik A, Browning JL, Tallquist M, Buch T, Oliveira-Martins JB, Zhu C, Hermann M, Wagner U, Brink R, Heikenwalder M, Aguzzi A. Follicular dendritic cells emerge from ubiquitous perivascular precursors. *Cell*. 2012;150(1):194-206. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.032>
- Hu D, Mohanta SK, Yin C, Peng L, Ma Z, Srikakulapu P, Grassia G, MacRitchie N, Dever G, Gordon P, Burton FL, Ialenti A, Sabir SR, McInnes IB, Brewer JM, Garside P, Weber C, Lehmann T, Teupser D, Habenicht L, Beer M, Grabner R, Maffia P, Weih F, Habenicht AJ. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin β Receptors. *Immunity*. 2015;42(6):1100-1115. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.05.015>
- Mohanta SK, Yin C, Peng L, Srikakulapu P, Bontha V, Hu D, Weih F, Weber C, Gerdes N, Habenicht AJ. Artery tertiary lymphoid organs contribute to innate and adaptive immune responses in advanced mouse atherosclerosis. *Circulation Research*. 2014;114(11):1772-1787. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301137>
- Yin C, Mohanta SK, Srikakulapu P, Weber C, Habenicht AJ. Artery Tertiary Lymphoid Organs: Powerhouses of Atherosclerosis Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00387>
- Jeucken KCM, Koning JJ, Mebius RE, Tas SW. The Role of Endothelial Cells and TNF-Receptor Superfamily Members in Lymphoid Organogenesis and Function During Health and Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02700>
- Ware MB, Wolfarth AA, Goon JB, Ezeanya UI, Dhar S, Ferrando-Martinez S, Lee BH. The Role of Interleukin-7 in the Formation of Tertiary Lymphoid Structures and Their Prognostic Value in Gastrointestinal Cancers. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*. 2022;5(4):105-117. <https://doi.org/10.36401/JIPO-22-10>
- Sarangdhar MA, Allam R. Angiogenin (ANG)-Ribonuclease Inhibitor (RNH1) System in Protein Synthesis and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1287. <https://doi.org/10.3390/ijms22031287>
- Thüringer D, Jegou G, Wettstein G, Terrier O, Cronier L, Yousfi N, Héberard S, Bouchot A, Hazoumé A, Joly AL, Gleave M, Rosa-Calatrava M, So-

- lary E, Garrido C. Extracellular HSP27 mediates angiogenesis through Toll-like receptor 3. *FASEB Journal*. 2013;27(10):4169-4183. <https://doi.org/10.1096/fj.12-226977>
22. Bernatchez PN, Acevedo L, Fernandez-Hernando C, Murata T, Chalouni C, Kim J, Erdjument-Bromage H, Shah V, Gratton JP, McNally EM, Tempst P, Sessa WC. Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(42):30745-30753. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704798200>

Поступила 23.11.2023

Received 23.11.2023

Принята к публикации 26.12.2023

Accepted 26.12.2023

Экспериментальное исследование токсичности и оценка антиаритмических свойств нового класса соединений: 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилатов

© Е.В. АРЗАМАСЦЕВ, О.С. КАЛДЫРКАЕВА, Е.Ю. АФАНАСЬЕВА, О.А. ТЕРЕХОВА, Е.Л. ЛЕВИЦКАЯ,
Э.В. КУДРЯВЦЕВА, В.П. ПОЛУЭКТОВА, Т.В. ГАЙСИНЮК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Исследование «острой токсичности» и оценка антиаритмических свойств соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилатов, характеристика токсичности данного класса и отбор наиболее перспективных соединений по антиаритмическому профилю.

Материал и методы. На моделях аритмии, индуцированных аконитином гидробромидом, кальцием хлоридом и барием хлоридом, провести скрининговое исследование и изучить токсичность соединений данного класса.

Результаты. При экспериментальном исследовании показано, что отобранное в скрининговых исследованиях на основе аконитиновой модели аритмии соединение под условным шифром Б-29 обладает слабой токсичностью и выраженными антиаритмическими свойствами.

Заключение. Проведенные исследования отобранных в скрининговых исследованиях соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилатов показали, что выявленные наиболее активные соединения класса являются низкотоксичными веществами и обладают выраженной антиаритмической активностью. Отобранное в результате экспериментальных исследований по антиаритмическим свойствам наиболее активное соединение под условным шифром Б-29 является перспективным для проведения дальнейших расширенных исследований и разработки на его основе нового высокоэффективного лекарственного средства для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма.

Ключевые слова: 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилаты, нарушения сердечного ритма, антиаритмический индекс, среднеэффективная доза.

Информация об авторах:

Арзамасцев Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1270-3067>

Калдыркаева О.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9032-9752>

Афанасьева Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-5620-4649>

Терехова О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4657-2672>

Левицкая Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-3306-2323>

Кудрявцева Э.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1960-1693>

Полуэктова В.П. — <https://orcid.org/0000-0001-5089-2105>

Гайсинюк Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6981-4094>

Автор, ответственный за переписку: Калдыркаева О.С. — e-mail: okaldyrkaeva@gmail.com

Как цитировать:

Арзамасцев Е.В., Калдыркаева О.С., Афанасьева Е.Ю., Терехова О.А., Левицкая Е.Л., Кудрявцева Э.В., Полуэктова В.П., Гайсинюк Т.В. Экспериментальное исследование токсичности и оценка антиаритмических свойств нового класса соединений: 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилатов. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):21–26. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902121>

Experimental analysis of toxicity and antiarrhythmic properties of a new class of compounds: 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy))ethylcarboxylates

© E.V. ARZAMASTSEV, O.S. KALDYRKAeva, E.YU. AFANASIEVA, O.A. TEREKHOVA, E.L. LEVITSKAYA,
E.V. KYDRYAVTSEVA, V.P. POLYEKTOVA, T.V. GAISINYUK

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study acute toxicity and antiarrhythmic properties of 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy))ethylcarboxylates, as well as to select the most perspective antiarrhythmic compounds.

Material and methods. Screening and analysis of toxicity of compounds were performed on models of arrhythmias induced by aconitine hydrobromide, calcium chloride and barium chloride.

Results. Experimental research of aconitine model of arrhythmia showed that B-29 compound had low toxicity and obvious antiarrhythmic properties.

Conclusion. The most active compounds of 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy)ethylcarboxylates are substances with low toxicity and high antiarrhythmic activity. The most active substance under the conditional code B-29 is perspective for further studies and creation of new highly effective medicinal product for the treatment and prevention of cardiac arrhythmias

Keywords: 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy)ethylcarboxylates, cardiac arrhythmias, antiarrhythmic index, mean effective dose.

Information about the authors:

Arzamastsev E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1270-3067>

Kaldyrkaeva O.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9032-9752>

Afanasieva E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-5620-4649>

Terekhova O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4657-2672>

Levitskaya E.L. — <https://orcid.org/0000-0003-3306-2323>

Kydryavtseva E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1960-1693>

Polyektova V.P. — <https://orcid.org/0000-0001-5089-2105>

Gaisinyuk T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6981-4094>

Corresponding author: Kaldyrkaeva O.S. — e-mail: okaldyrkaeva@gmail.com

To cite this article:

Arzamastsev EV, Kaldyrkaeva OS, Afanasieva EYu, Terekhova OA, Levitskaya EL, Kydryavtseva EV, Polyektova VP, Gaisinyuk TV. Experimental analysis of toxicity and antiarrhythmic properties of a new class of compounds: 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy)ethylcarboxylates. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):21–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902121>

Введение

Несмотря на успешное развитие хирургических методов лечения аритмий, фармакотерапия по-прежнему остается основой их профилактики и купирования. Поиск высокоэффективных и безопасных препаратов, обладающих антиаритмическими свойствами, является одним из перспективных направлений современной кардиологии.

Наличие высокой биологической активности у азотсодержащих соединений класса N-замещенных аминоэфиров [1, 2] привлекло наше внимание, определило научное направление и характер исследования.

Исследование проведено в лаборатории лекарственной токсикологии Центра доклинических исследований Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России под руководством доктора медицинских наук, проф. Е.В. Арзамасцева в рамках Гостемы №148 «Исследование и разработка потенциального лекарственного средства для лечения нарушений сердечного ритма на основе производных N-замещенных аминоксидов и аминоэфиров и подготовка материалов для получения разрешения на проведение клинических испытаний».

Материал и методы

Для проведения экспериментальных исследований получены соединения класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилатов общей формулы, представленной на рис. 1. Методы синтеза разработаны на кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии РТУ МИРЭА под руководством доктора химических наук, проф. Е.Я. Борисовой и защищены патентом на изо-

бретения RU2775616 «2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилаты и их гидрохлориды, обладающие антиаритмической активностью, и фармацевтические композиции на их основе» [3].

Структуру всех исследуемых соединений идентифицировали и подтверждали методами химического и физико-химического анализа: инфракрасной, ядерно-магнитного резонанса спектроскопии. Все соединения были хорошо растворимы в воде и представляли собой порошки белого цвета.

Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии с современными регуляторными требованиями по проведению доклинических исследований [4] и СОП Центра доклинических исследований и согласовывались с Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Условия содержания, ухода и питания животных и все проводимые экспериментальные исследования соответствовали правилам Европейской Конвен-

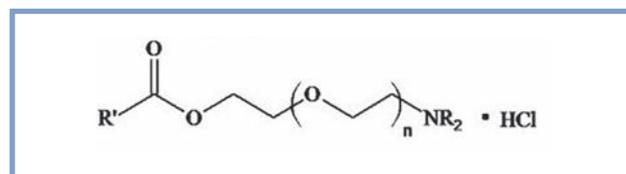


Рис. 1. Общая формула соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилатов.

Где $n=1$, $NR_2 = NEt_2$, то $R^1 = Ph; PhCH_2; PhOCH_2; 2,4-Cl_2C_6H_3OCH_2$;
 $n=1$, $NR_2 = NC_3H_{10}$, то $R^1 = Ph; PhCH_2; PhOCH_2; 2,4-Cl_2C_6H_3OCH_2$;
 $n=1$, $NR_2 = NC_4H_8O$, то $R^1 = Ph; PhOCH_2; 2,4-Cl_2C_6H_3OCH_2$;
 $n=2$, $NR_2 = NC_3H_{10}$, то $R^1 = Ph; PhOCH_2; 2,4-Cl_2C_6H_3OCH_2$;
 $n=2$, $NR_2 = NC_4H_8O$, то $R^1 = Ph; PhOCH_2; 2,4-Cl_2C_6H_3OCH_2$;
 $n=3$, $NR_2 = NC_3H_{10}$, то $R^1 = PhOCH_2; 2,4-Cl_2C_6H_3OCH_2$;
 *где NC_4H_8O — морфолино, NC_3H_{10} — пиперидино.

Fig. 1. General formula of 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy)ethylcarboxylates.

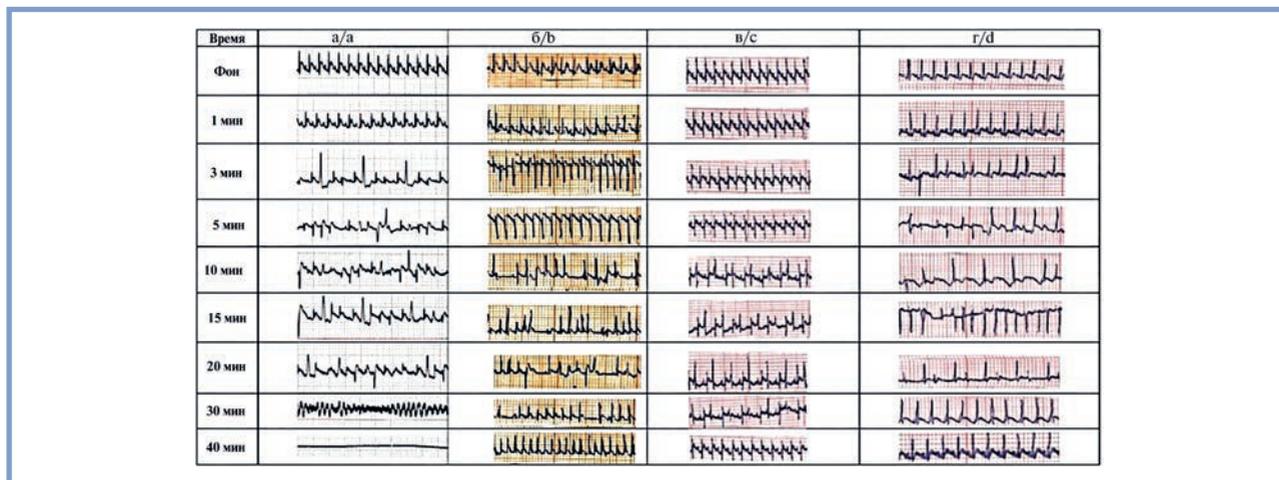


Рис. 2.

а — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения аконитина гидробромида в дозе 40 мкг/кг; б — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения аконитина гидробромида в дозе 40 мкг/кг и соединения Б-27 в дозе 100 мг/кг; в — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения аконитина гидробромида в дозе 40 мкг/кг и соединения Б-29 в дозе 0,2 мг/кг; г — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения аконитина гидробромида в дозе 40 мкг/кг и Амиодарона в дозе 4 мг/кг.

Fig. 2.

а — ECG changes in a rat after IV administration of aconitine hydrobromide 40 µg/kg; б — ECG changes in a rat after IV administration of aconitine hydrobromide 40 µg/kg and Б-27 compound at a dose of 100 mg/kg; в — ECG changes in a rat after IV administration of aconitine hydrobromide 40 µg/kg and Б-29 compound at a dose of 0.2 mg/kg; г — ECG changes in a rat after IV administration of aconitine hydrobromide 40 µg/kg and amiodarone at a dose of 4 mg/kg.

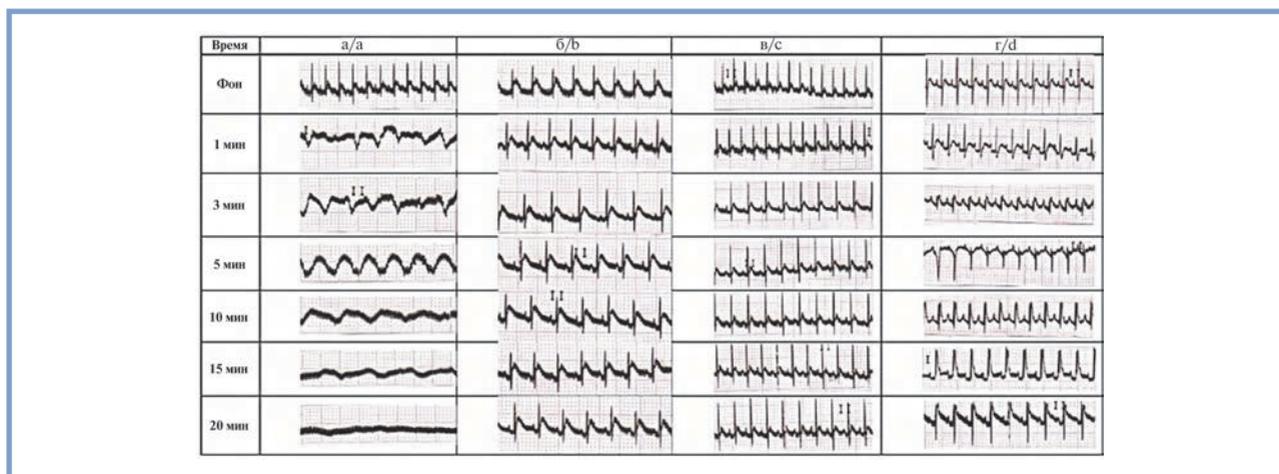


Рис. 3.

а — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения BaCl₂ в дозе 25 мг/кг; б — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения BaCl₂ в дозе 25 мг/кг и Амиодарона в дозе 4 мг/кг; в — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения BaCl₂ в дозе 25 мг/кг и соединения Б-29 в дозе 0,4 мг/кг; г — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения BaCl₂ в дозе 25 мг/кг и соединения Б-28 в дозе 20 мг/кг.

Fig. 3.

а — ECG changes in a rat after IV administration of BaCl₂ at a dose of 25 mg/kg; б — ECG changes in a rat after IV administration of BaCl₂ at a dose of 25 mg/kg and amiodarone at a dose of 4 mg/kg; в — ECG changes in a rat after IV administration of BaCl₂ at a dose of 25 mg/kg and Б-29 compound at a dose of 0.4 mg/kg; г — ECG changes in a rat after IV administration of BaCl₂ at a dose of 25 mg/kg and Б-28 compound at a dose of 20 mg/kg.

ции по защите позвоночных животных, используемых для научных целей [5].

Изучение «острой» токсичности проведено методом Deichman, Le Blanc [6] на малом количестве животных с определением показателей ориентировочной летальной дозы у 50% животных (ЛД₅₀). Затем ставили развернутый опыт с введением доз, равноудаленных от ЛД₅₀. Точные показатели токсикометрии ЛД₁₀, ЛД₁₆, ЛД_{50±m}, ЛД₈₄ рассчитывали методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона [7, 8]. Наблюдение за животными осуществляли

на протяжении 14 дней после введения исследуемых веществ, регистрировали общее состояние, особенности поведения и двигательной активности, фиксировали сроки развития интоксикации и гибели животных.

Оценку антиаритмических свойств соединений проводили на моделях нарушения сердечного ритма, имеющих разные механизмы аритмогенного действия: аконитиновая (в/в введение аконитина гидробромида крысам Wistar в дозе 40 мкг/кг.), хлоридкальциевая (в/в введение CaCl₂ в дозе 250 мг/кг.) и хлоридбариевая (в/в введение BaCl₂ в до-

Таблица 1. Параметры эффективности антиаритмического действия и токсичности отобранных наиболее активных соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилатов и референс-препаратов на моделях аритмий

Table 1. Toxicity and antiarrhythmic efficacy of the most active compounds of 2-(2-(dialkylaminopolyethoxy))ethylcarboxylates and reference medicinal products on arrhythmia models

Шифр соединений	Исследуемые соединения			ЛД ₁₀ , в/б (мг/кг)	ЛД ₁₆ , в/б (мг/кг)	ЛД _{50±m} , (мг/кг)	ЛД ₈₄ , в/б (мг/кг)	Модели аритмии					
	R ¹	n	NR ₂					аконитина гидробромид, (40 мкг/кг)		CaCl ₂ (250 мкг/кг)		BaCl ₂ (25 мкг/кг)	
								ЭД ₅₀ (мг/кг)	АИ	ЭД ₅₀ (мг/кг)	АИ	ЭД ₅₀ (мг/кг)	АИ
Б-16	C ₆ H ₅	1	NC ₄ H ₈ O	2890	3415	3900±359	4635	3,3	80,6	11,5	23,13	99	2,7
Б-26	C ₆ H ₅ OCH ₂	1	NC ₄ H ₈ O	1170	1260	1610±203	2065	67,9	12,1	36	24,06	134	6,1
Б-27	C ₆ H ₅ OCH ₂	2	NC ₄ H ₈ O	1880	2080	2260±181	3245	4	35	5,8	24	5	28
Б-28	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂	1	NC ₄ H ₈ O	332	341	379±22	428	0,32	718	1,0	230	0,5	460
Б-29	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂	1	NC ₅ H ₁₀	196	239	308±36	384	0,06	5133	12,9	21,2	38	7,2
Амиодарон						430		6,5	66	4,2	102,4	5	86
Верапамил						97				1,9	51	1,6	28
Пропранолол						85		3	28			4,5	19
Новокаинамид						300		14	21			13,3	22,5

Примечание. АИ — антиаритмический индекс, ЛД₅₀/ЭД₅₀.

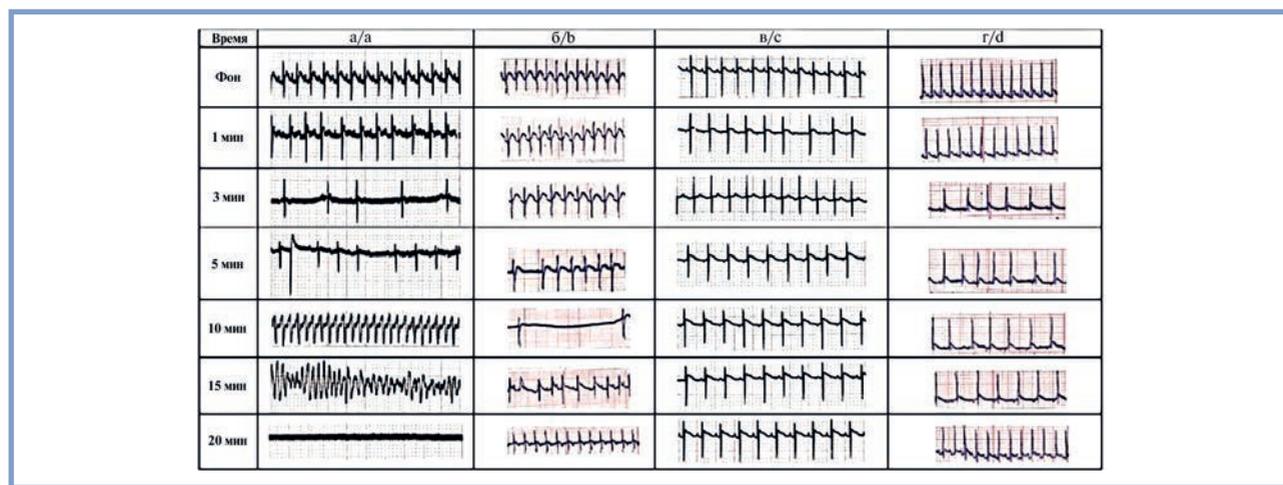


Рис. 4.

а — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения CaCl₂ в дозе 250 мкг/кг; б — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения CaCl₂ в дозе 250 мкг/кг и соединения Б-29 в дозе 1 мг/кг; в — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения CaCl₂ в дозе 250 мкг/кг и Верапамила в дозе 3 мг/кг; г — изменения параметров ЭКГ у крысы Wistar после в/в введения CaCl₂ в дозе 250 мкг/кг и соединения Б-16 в дозе 2 мг/кг.

Fig. 4.

а — ECG changes in a rat after IV administration of CaCl₂ at a dose of 250 mg/kg; б — ECG changes in a rat after IV administration of CaCl₂ at a dose of 250 mg/kg and Б-29 compound at a dose of 1 mg/kg; в — ECG changes in a rat after IV administration of CaCl₂ at a dose of 250 mg/kg and verapamil at a dose of 3 mg/kg; г — ECG changes in a rat after IV administration of CaCl₂ at a dose of 250 mg/kg and Б-16 compound at a dose of 2 mg/kg.

зе 25 мг/кг) модели аритмии. Данные аритмогены моделируют тяжелые и в большинстве случаев несовместимые с жизнью нарушения сердечного ритма и часто применяются при поиске и в скрининговых исследованиях новых антиаритмических препаратов [9].

Перед началом проведения экспериментальных исследований у животных снимали фоновые данные и регистрировали электрокардиограмму во II стандартном отведении при калибровочном сигнале 10 мм/мВ и при скорости записи 25 мм/с на кардиографе CARDIOVIT AT-1 VET Schiller

(Швейцария). Изучаемые соединения вводили за 2–3 мин до введения аритмогена в дозах 1/1–1/100 от ЛД₅₀, установленные в исследованиях «острой» токсичности.

Эффективность антиаритмического действия соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси))этилкарбоксилатов характеризовали способностью предотвращения развития аритмии и прекращения ее действия, восстановления нормального синусового ритма.

Антиаритмическую активность соединений оценивали по величине среднеэффективной дозы (ЭД₅₀), пре-

Таблица 2. Антиаритмические свойства гидрохлоридов аминоэфиров оксиэтиленового ряда и референс-препаратов на аконитиновой модели аритмии у крыс Wistar

Table 2. Antiarrhythmic properties of aminoester hydrochlorides of oxyethylene series and reference drugs in aconitine model of arrhythmia in Wistar rats

Шифр соединения	Токсичность, мг/кг					Условия эксперимента			Результаты исследований		
	ЛД ₅₀	ЭД ₅₀	ЭД ₉₀	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀	ЛД ₁₀ /ЭД ₉₀	доза, мг/кг	кол-во животных в группе	% снятия аритмий	% предотвращения аритмии	продолжительность аритмии (%)	выжившие животные (%)
Б-16	3900	93,5		41,7		21	4	25	0	95,2±1,3	50
Б-26	1610	45,0		35,0		160	2	0	0	38,6±11,3	0
						85	1	0	0	42,0±13,8	0
						42	5	60	0	83,3±6,6	80
						21	5	80	0	80,4±7,5	100
						10	5	100	20	77,2±16,8	80
Б-27	2260	142,0		15,9		175	5	100	0	86,8±3,9	100
						110	8	100	0	82,7±9,9	100
						1	2	100	0	100,3±1,3	100
						0,5	4	50	0	80,0±10,0	100
						0,25	4	50	0	88,6±12,4	50
Б-28	379	50,0		7,6		35	20	60	0	98,5±12,6	80
						20	8	100	0	105,6±1,4	100
Б-29	308	0,06	0,45	5133,0	428,9	31	2	0	0	36,7±11,6	0
						20	4	100	0	79,7±10,9	100
						10	4	25	0	103,5±4,0	100
						5	6	66,6	17	117,4±6,7	100
						2,5	5	00	60	33,5±8,5	100
						1	3	100	0	61,0±2,0	100
						0,5	2	100	0	47,0±12,0	100
						0,25	2	100	0	69,0±6,0	100
Амиодарон	430	6,5	13,4	66,0	21	4	4	75	0	48,0±7,8	100
						5	5	100	60	31,0±5,9	100
						7	5	100	40	53,0±14,4	100
						5	4	50	25	24,0±12,5	100
Лидокаин	145	5,0	9,0	29,0	11,5	5	4	50	25	24,0±12,5	100
						10	5	60	80	35,0±9,8	100
Пропранолол	85	3,0	7,2	28,0	7,8	2	6	66,6	50	36,0±8,4	100
						6	5	80	40	47,0±15,2	100
Контроль	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	20

дотвращающей или снимающей нарушения сердечного ритма, антиаритмическому индексу (АИ, ЛД₅₀/ЭД₅₀) и индексу Шнейдера—Брокка (ЛД₁₀/ЭД₉₀). Последний показатель равен диапазону доз между 10% токсичной дозы и 90% эффективной дозы и позволяет наиболее полно охарактеризовать широту терапевтического действия соединений [10].

Оценку антиаритмических свойств соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилатов проводили в сравнении с референс-препаратами, широко применяемыми в кардиологической практике лекарственными средствами — верапамилом («АЛКАЛОИД АД Скопье»), пропранололом (Анаприлин, АО «Татхимфарм-

препараты»), новокаиномидом (АО «Органика»), амиодароном (Кордарон, «Санофи-Авентис Франс»).

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования выявили, что показатели ЛД₅₀ для аминоэфиров оксиэтиленового ряда находились в диапазонах значений 308—3900 мг/кг, что указывает на низкую токсичность соединений при однократном внутривенном введении мышам линии BALB/c. Результаты экспериментов представлены в табл. 1. В соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой класси-

фикации и маркировки химических веществ (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)) соединения класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилатов можно отнести к III–IV классу токсичности и опасности химических веществ.

На графических изображениях (рис. 2–4) в качестве иллюстраций представлены электрокардиограммы крыс с нарушениями сердечной деятельности, вызванные аритмогенами: аконитином гидробромидом, хлористым кальцием и хлористым барием. Полученные в экспериментах данные показывают наличие выраженных антиаритмических свойств и заметных преимуществ соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилатов. Данные соединения, по сравнению с референс-препаратами, обладают меньшими показателями токсикометрии и высокими значениями терапевтических индексов (LD_{50}/ED_{50}). Эти показатели необходимы для оценки целесообразности дальнейших исследований, более подробного изучения фармакологических свойств данного класса соединений, перспективности клинических испытаний и введения в клиническую практику в качестве лекарственных средств для лечения нарушений ритма сердца (табл. 2).

Особенности антиаритмического действия соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилатов заключаются в том, что они одновременно обладают рядом специфических свойств, свойственных лекарственным средствам для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма различных групп. Так, отобранное при скрининге на аконитиновой модели нарушений сердечного

ритма наиболее активное соединение Б-29 проявило выраженные антиаритмические свойства на модели как хлорид-кальциевой, так и хлоридбариевой аритмии и превосходило по показателям антиаритмического индекса референс-препараты, широко используемые в клинической практике.

Исследование антиаритмического действия при в/ж введении на модели аконитиновой аритмии у крыс Wistar показало, что при данном способе введения сохраняются антиаритмические свойства соединений. Отмечаются более легкое течение аритмии, сокращение ее продолжительности и увеличение выживаемости животных.

Заключение

Проведенные исследования по поиску активных веществ среди соединений класса 2-(2-(диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилатов показали низкую токсичность соединений данного класса и выраженные антиаритмические свойства, сравнимые по эффективности действия с применяемыми в настоящее время известными лекарственными препаратами. Выявленные антиаритмическая активность и низкая токсичность свидетельствуют о важности, перспективности и целесообразности проведения дальнейших исследований и разработки на основе выявленного наиболее активного соединения Б-29.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калдыркаева О.С., Арзамасцев Е.В., Борисова Е.Я., Терехова О.А., Афанасьева Е.Ю., Борисова Н.Ю., Левицкая Е.Л., Кудрявцева Э.В., Гайсинюк Т.В. Токсичность и биологическое действие новых N-замещенных аминоамидов. *Токсикологический вестник*. 2018;(4):46–49. Kaldyrkaeva OS, Arzamastsev EV, Borisova EY, Terekhova OA, Afanasieva EYu, Borisova NYu, Levitskaya EL, Kudryavtseva EV, Gaysinyuk TV. Toxicological and biological characteristics of new N-substituted aminoamides. *Toxicological Review*. 2018;(4):46–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-46-49>
2. Борисова Е.Я., Гайдеров А.А., Арзамасцев Е.В., Борисова Н.Ю., Пуппи Л., Ключкова А.Р. *Исследование фармакологических свойств и токсичности аминоэфиров и их производных*. VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М. 2001;555–556. Borisova EYa, Gaiderov AA, Arzamastsev EV, Borisova NYu, Puppi L, Klochkova AR. 2001. *Study of the pharmacological properties and toxicity of amino esters and their derivatives*. VIII Russian National Congress «Man and Medicine». М. 2001;555–556. (In Russ.).
3. Борисова Н.Ю., Афанасьева Е.Ю., Борисова Е.Я. и др. *Патент РФ на изобретение №2775616 С2 МПК А61К 31/195, А61Р 9/06. 2-(2-(Диалкиламинополиэтокси)этилкарбоксилаты и их гидрохлориды, обладающие антиаритмической активностью, и фармацевтические композиции на их основе*. Borisova NYu, Afanaseva EYu, Borisova EYa, et al. *Patent RF на изобретение №2775616 С2 2-(2-(dialkylamino polyethoxy))ethyl carboxylates and hydrochlorides thereof with antiarrhythmic activity and pharmaceutical compositions based thereon*. (In Russ.).
4. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012;944. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Chast' pervaya. М.: Grif i K; 2012;944. (In Russ.).
5. Deichman WB, Le Blanc TJ. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*. 1943;25(9):415–441.
6. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Медгиз; 1963;146. Belenkiy ML. *Elements of quantitative assessment of the pharmacological effect*. L.: Medgiz; 1963;146. (In Russ.).
7. Litchfield JT, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1949;96(2):99–113.
8. Szekeres L. Experimental models for the study of antiarrhythmic agents. *Program in Pharmacology*. 1979;2(4):25–31.
9. Arzamastsev EV. The safety of drugs at the stage of screening and preclinical toxicological studies. *Lab. Zhivotnye*. 1991;1(2):60–64.
10. *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*, ETS. Strasbourg. 1986.

Поступила 06.10.2023

Received 06.10.2023

Принята к публикации 25.03.2024

Accepted 25.03.2024

Кардиотропное действие природного донора оксида азота при доксорубициновой кардиомиопатии

© В.Л. ЛАКОМКИН, А.А. АБРАМОВ, В.И. КАПЕЛЬКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова», Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Известно, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) снижается активность NO-синтазы, но восстановление функций оксида азота (нитроксида) возможно при воздействии на миокард доноров нитроксида, среди которых наиболее перспективным представляется препарат динитрозильный комплекс железа с лигандом глутатионом (ДНКЖ-Глт), являющийся синтезированным аналогом естественных соединений — динитрозильных комплексов железа, образующихся в клетках с разными лигандами.

Цель исследования. Изучить действие ДНКЖ-Глт на сократительную функцию сердца крыс при ХСН, возникшей после 4–8 нед введения доксорубина.

Методика. Регистрировали артериальное давление (АД) и давление в левом желудочке (ЛЖ).

Результаты. Болюсное введение ДНКЖ-Глт умеренно снижало АД и диастолическое давление в ЛЖ, особенно у крыс после 8-недельного применения доксорубина с повышенным диастолическим давлением. У этих животных значительно ускорилось расслабление ЛЖ, что способствовало облегчению наполнения ЛЖ.

Заключение. При тяжелой ХСН ДНКЖ-Глт может улучшить расслабление миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, миокард, диастола, расслабление, ДНКЖ-Глт.

Информация об авторах:

Лакомкин В.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-5155-7699>

Абрамов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5113-0954>

Капелько В.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Автор, ответственный за переписку: Лакомкин В.Л. — e-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Как цитировать:

Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Капелько В.И. Кардиотропное действие природного донора оксида азота при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):27–31. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902127>

Cardiotropic effect of natural nitric oxide donor in doxorubicin cardiomyopathy

© V.L. LAKOMKIN, A.A. ABRAMOV, V.I. KAPELKO

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Activity of NO-synthases decreases in chronic heart failure (CHF), but restoration of nitric oxide (nitroxide) functions is possible when the myocardium is supplied with nitroxide donors. Of these, Dinitrosyl Iron Complex — Glutathione (DNIC-GSH) is the most promising drug. It is a synthesized analogue of natural compounds, i.e. dinitrosyl iron complexes formed in cells with various ligands.

Objective. To study the effect of DNIC-GSH on myocardial contractility in rats with CHF that arose in 4–8 weeks after doxorubicin administration.

Material and methods. We measured arterial and left ventricular (LV) pressure.

Results. DNIC-GSH moderately reduced blood pressure and LV diastolic pressure, especially in rats with increased end-diastolic pressure in 8 weeks after doxorubicin injection. Acceleration of LV relaxation in these rats facilitated LV filling.

Conclusion. DNIC-GSH can restore myocardial relaxation in case of severe CHF.

Keywords: chronic heart failure, myocardium, diastole, relaxation, DNIC-GSH.

Information about the authors:

Lakomkin V.L. — <https://orcid.org/0000-0002-5155-7699>

Abramov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5113-0954>

Kapelko V.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Corresponding author: Lakomkin V.L. — e-mail: v.lakomkin@yandex.ru

To cite this article:

Lakomkin VL, Abramov AA, Kapelko VI. Cardiotropic effect of natural nitric oxide donor in doxorubicin cardiomyopathy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):27–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902127>

Введение

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из ведущих причин смерти в России. Несмотря на обширный арсенал лекарственных средств, активно ведется поиск новых способов терапии, среди которых можно отметить подход, использующий естественные соединения. Одним из них является оксид азота (нитроксид), постоянно образующийся в кардиомиоцитах в ходе каждого сердечного цикла [1] двумя нитроксид-синтазами — NOS-3, локализованной на сарколемме, и NOS-1, находящейся в саркоплазме вблизи митохондрий и саркоплазматического ретикулума. Именно NOS-1 посредством S-нитрозилирования цистеиновых концов белков саркоплазматического ретикулума регулирует транспорт Ca^{++} в кардиомиоцитах [2, 3]. Использование внешнего донора нитроксида может компенсировать сниженную при ХСН активность эндотелиальной и внутриклеточной NOS-синтаз [4, 5].

Среди доноров нитроксида наиболее перспективным представляется естественное соединение динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ), образующееся в клетках. Синтезированный на экспериментальном производстве медико-биологических препаратов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России препарат динитрозильный комплекс железа с лигандом глутатионом (ДНКЖ-Глт), представляющий соединение ДНКЖ с глутатионом, проявил себя как надежное гипотензивное средство, способное стабильно удерживать артериальное давление (АД) не только у экспериментальных животных, но и у добровольцев, у больных гипертонической болезнью, снижая их АД в течение 8–10 ч [6, 7]. Препарат ДНКЖ-Глт показал эффективность и безопасность на 2-й фазе клинических испытаний. Кроме того, он оказался эффективным также при лечении легочной гипертензии на монокроталиновой модели у крыс [8]. Внутривенное введение ДНКЖ-Глт приводило к сильному повышению содержания нитроксида в органах и тканях крыс, а в сердце был 14-кратный прирост NO [9]. Еще раньше была показана способность ДНКЖ-Глт нормализовать кальциевые сигналы в изолированных кардиомиоцитах [10] и повышать показатели сократимости и расслабленности миокарда [11] при ХСН, вызванной изопроterenолом. В данной работе было изучено действие ДНКЖ-Глт при ХСН, возникшего после длительного введения доксорубина — эффективного антиопухолевого антибиотика, оказывающего кардиотоксическое действие.

Методика исследования

Опыты выполняли на 44 самцах крыс стока Вистар массой 402–455 г, 3–4-месячного возраста, наркотизированных кетаминном (100 мг/кг). Все действия с лабораторными животными производили в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских ис-

следований с лабораторными животными, с требованиями Этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (протокол №ЛЭПС/18.07.23 от 18 июля 2023 г.) и принципами национального стандарта ГОСТП 53434-2009. Также при работе с животными руководствовались директивой 2010/63/eu Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Доксорубин (TEVA) вводили п/к в дозе 2 мг/кг еженедельно в течение 4 и 8 нед. В каждой группе было по 12 крыс, отдельно выполнены серии на контрольных животных, в каждой по 10 крыс. Потери: 1 крыса в контроле — от фибрилляции желудочков при катетеризации, 4 крысы — в группе 8 нед доксорубина от систолической сердечной недостаточности и аритмий.

В остром опыте измеряли АД в бедренной артерии и давление в левом желудочке (ЛЖ) с помощью электроманометров Gould Statham P23 Db (США) и тензометрического усилителя Hugo Sachs Elektronik (Германия). Сигналы с датчиков подавали на 4-канальный усилитель Biograph-4, оцифровывали с частотой 1 кГц с помощью аналого-цифрового преобразователя NI-USB-6210 («National Instruments», США) и записывали на жесткий диск компьютера. Обработывали сигналы с помощью программы, созданной Е.В. Лукошковой [11]. Индекс сократимости вычисляли по формуле:

$$+dP/dt_{max}/P,$$

где P — давление в момент достижения максимума $+dP/dt$, а в качестве показателя расслабления ЛЖ использовали экспоненциальную константу скорости расслабления [11]. Оксаком вводили болюсно внутривенно в дозе 10 мг/кг.

При статистической обработке результатов измерений применяли алгоритмы, предоставляемые программой Microsoft Excel (2013). Результаты представлены в виде $M \pm m$. При статистической обработке использовали двусторонний критерий Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

К каждой серии доксорубина были соответствующие по времени контрольные группы. Их результаты были весьма близки, поэтому они подверглись объединению. Исходное состояние после 4 и 8 нед применения доксорубина перед введением Оксакома было разным — 8-недельное применение вызвало тяжелую ХСН с глубоким снижением показателей сократимости и расслабленности миокарда, в то время как 4-недельное применение сопровождалось лишь умеренным снижением этих показателей (см. таблицу).

Эффект от введения Оксакома также оказался разным. Крысы после 4-недельного введения доксорубина реагировали приблизительно так же, как контрольные животные, — умеренным снижением АД (рис. 1), в такой же степени снижалось и максимальное давление в ЛЖ, снижалось и конечно-диастолическое давление в ЛЖ на 1,7–2,7 мм

Сократительная функция сердец после 4 и 8 нед применения доксорубина

Heart contractility in 4 and 8 weeks after doxorubicin injection

Показатель	Контроль (n=19)	ДОК 4 нед (n=12)	ДОК 8 нед (n=8)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	407±4	398±11	362±11**
Среднее давление в аорте, мм рт.ст.	134±3	124±6	103±4**
Давление в ЛЖ (максимальное), мм рт.ст.	149±4	136±6	114±7**
Максимальная скорость развития давления в ЛЖ +dP/dt, мм рт.ст./с	14 760±567	11 810±736**	8420±689**
Индекс сократимости, с ⁻¹	190±6	163±7*	131±6***
Время до пика +dP/dt, мс	11,7±0,3	12,0±0,6	18,6±0,3***
Скорость снижения давления в ЛЖ (максимальная) -dP/dt, мм рт.ст./с	8840±314	7410±450	4960±587***
Константа скорости расслабления, с ⁻¹	93±3	82±4	52±6***
Конечное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт.ст.	2,1±0,6	7,3±1,1**	4,8±0,7*

Примечание. ДОК — доксорубин; ЛЖ — левый желудочек.
* — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 по сравнению с контролем.

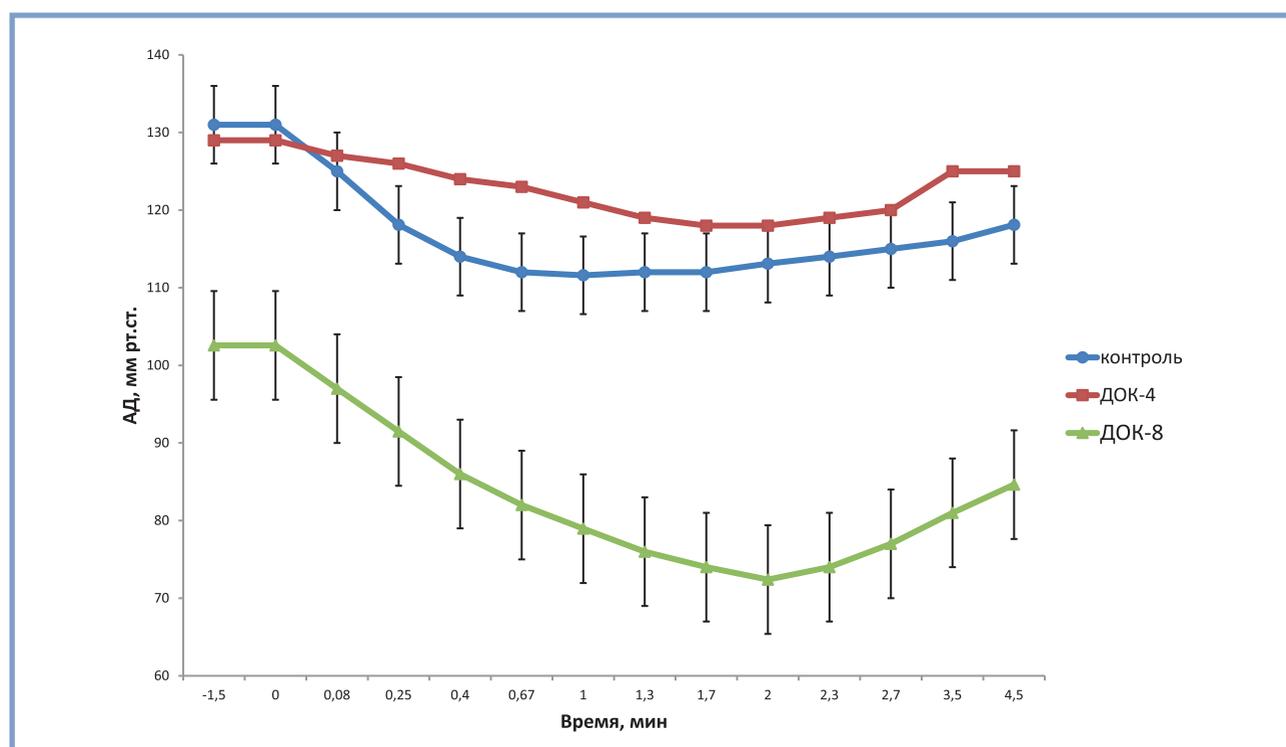


Рис. 1. Действие ДНКЖ-ГлТ на среднее АД в контрольной серии (точки), 4-недельной (квадраты) и 8-недельной (треугольники) сериях с введением доксорубина.

Fig. 1. Effect of DNIC-GSH on mean arterial pressure in the control series (dots), 4-week (squares) and 8-week (triangles) series with injection of doxorubicin.

рт.ст. Частота сокращений и индекс сократимости в этих сериях повышались незначительно — на 7—10%. Эти изменения обусловлены уменьшением притока к ЛЖ вследствие снижения АД и направлены на поддержание должного минутного объема. Введение ингибитора NO-синтазы здоровым молодым добровольцам значительно увеличивало конечно-систолический объем ЛЖ и уменьшало ударный объем, т.е. насосная функция сердца ухудшалась. На таком фоне донор NO S-нитрозоглутатион эти параметры восстанавливал и даже немного повышал ударный объем [12]. Нужно отметить, что доза S-нитрозоглутатиона была

так мала, что не вызывала снижения АД и, следовательно, наблюдаемые эффекты были целиком обусловлены действием NO на миокард.

В наших опытах реакция сердец после 8-недельного введения доксорубина была гораздо более выраженной — АД снижалось на 30% вследствие снижения сосудистого тонуса (см. рис. 1), конечно-диастолическое давление в ЛЖ также заметно падало — с 4,8±0,7 до 1,0±0,3 мм рт.ст. (p<0,001). Частота сокращений и индекс сократимости в этих сериях изменялись незначительно — на 7—10%, но константа скорости расслабления возрастала весьма зна-

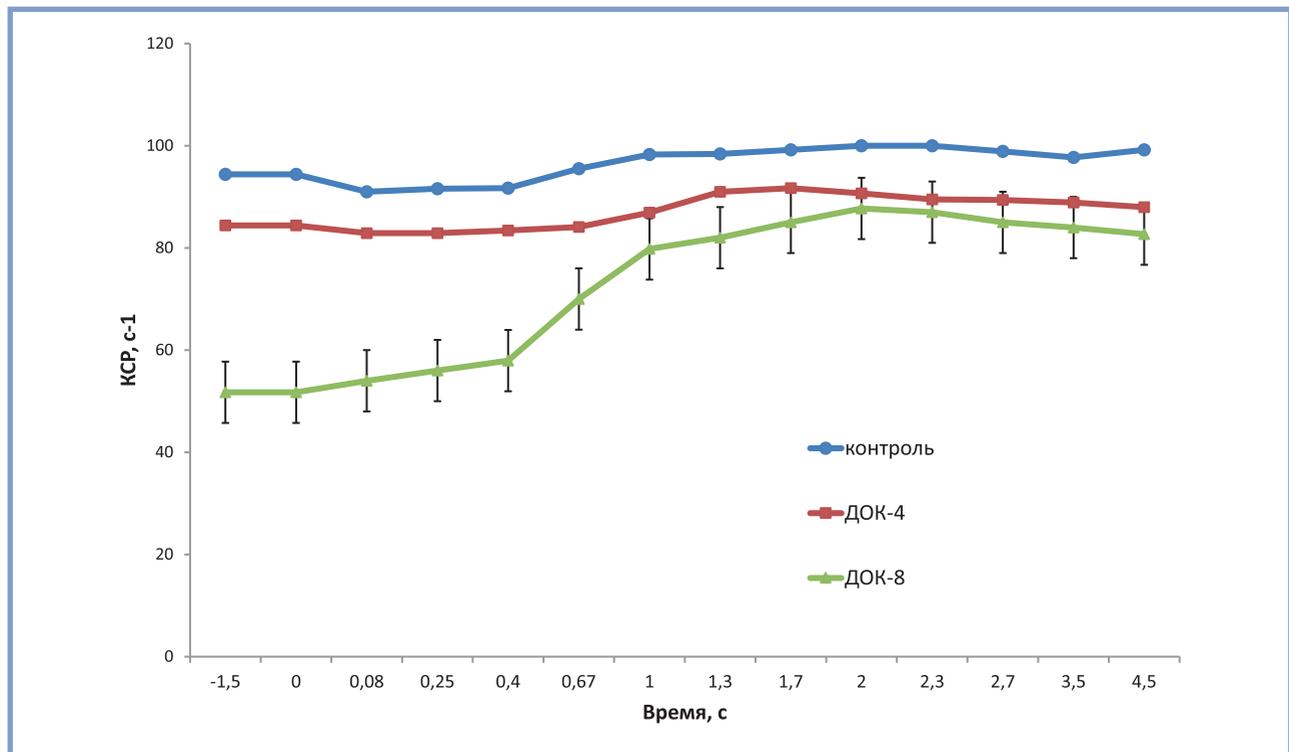


Рис. 2. Действие ДНКЖ-Глт на константу скорости расслабления (КСР) ЛЖ в контрольной серии (точки), 4-недельной (квадраты) и 8-недельной (треугольники) сериях с введением доксорубицина.

Fig. 2. Effect of DNIC-GSH on LV relaxation rate constant in the control series (dots), 4-week (squares) and 8-week (triangles) series with injection of doxorubicin.

чительно — на 69% (рис. 2), достигая контрольного уровня. Минимум конечно-диастолического давления в ЛЖ и максимум константы скорости расслабления в 8-недельной серии доксорубицина совпадали, что выглядит естественным — ускорение расслабления миокарда снижает диастолическое давление в ЛЖ, облегчая его наполнение. Примечательно, что аналогичный результат наблюдали ранее на другой модели ХСН, вызванной изопроterenолом [11], также при наличии систолической дисфункции.

Известно, что в нормальных условиях активность внутриклеточной NOS1 способствует расслаблению благодаря повышению транспорта Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум, которое происходит через S-нитрозилирование кальциевой АТФазы SERCA2a [13, 14]. На фоне снижения такой стимуляции в сердце, пораженном доксорубицином, экзогенный NO способен восстановить нужный уровень S-нитрозилирования, что сопровождается ускорением расслабления миокарда и отчетливым снижением конечного диастолического давления в ЛЖ с последующим облегчением его наполнения [15, 16]. Таким образом, ДНКЖ-Глт,

не влияя на сократимость миокарда, может существенно улучшить его расслабленность и растяжимость.

Заключение

Применение Оксакома при тяжелой ХСН привело к ускорению расслабления ЛЖ и значительному снижению конечно-диастолического давления в нем. Эти изменения способствуют облегчению наполнения ЛЖ и улучшению насосной функции. Оксаком может рассматриваться как потенциальный кардиотропный препарат при доксорубициновой кардиомиопатии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Работа выполнена в рамках Рег. № НИОКТР 121031300048-3.

The study was carried out within the framework of Research No. 121031300048-3.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pinsky DJ, Patton S, Mesaros S, Brovkovich V, Kubaszewski E, Grunfeld S, Malinski T. Mechanical transduction of nitric oxide synthesis in the beating heart. *Circulation Research*. 1997;81:372-379. <https://doi.org/10.1161/01.res.81.3.372>
- Xu L, Eu JP, Meissner G, Stamler JS. Activation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) by poly-S-nitrosylation. *Science*. 1998;279(5348):234-237. <https://doi.org/10.1126/science.279.5348.234>
- Terentyev D, Györke I, Belevych AE, Terentyeva R, Sridhar A, Nishijima Y, de Blanco EC, Khanna S, Sen CK, Cardounel AJ, Carnes CA, Györke S. Redox modification of ryanodine receptors contributes to sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in chronic heart failure. *Cardiovascular Research*. 2008;103(12):1466-1472. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.184457>

4. Silberman GA, Fan T-HM, Liu H, Jiao Z, Xiao HD, Lovelock JD, Boulton BM, Widder J, Fredd S, Bernstein KE, Wolska BM, Dikalov S, Harrison DG, Dudley SC Jr. Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction. *Circulation*. 2010;121(4):519-528. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883777>
5. Tang WH, Shrestha K, Wang Z, Troughton RW, Klein AL, Hazen SL. Diminished global arginine bioavailability as a metabolic defect in chronic systolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(2):87-93. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.01.001>
6. Lakomkin VL, Vanin AF, Timoshin AA, Kapelko VI, Chazov EI. Long-lasting hypotensive action of stable preparations of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands in conscious normotensive and hypertensive rats. *Nitric Oxide*. 2007;16(4):413-418. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.03.002>
7. Чазов Е.И., Родненков О.В., Зорин А.В., Лакомкин В.Л., Грамович В.В., Выборов О.Н., Драгнев А.Г., Тимошин А.А., Бурячковская Л.И., Абрамов А.А., Добровольский А.Б., Максимов Г.В., Масенко В.П., Арзамасцев Е.В., Капелько В.И., Ванин А.Ф. Испытание гипотензивного действия препарата Оксаком, содержащего динитрозильный комплекс железа с глутатионом, на здоровых добровольцах. *Кардиология*. 2011;51(11):28-37. Chazov EI, Rodnenkov OV, Zorin AV, Lakomkin VL, Gramovich VV, Vyborov ON, Dragnev AG, Timoshin AA, Buryachkovskaya LI, Abramov AA, Dobrovolsky AV, Maximov GV, Masenko VP, Arzamastev EV, Kapelko VI, Vanin AF. The study of hypotensive action of dinitrosyl-iron complex with glutathione containing drug Oxacom in healthy volunteers. *Kardiologiia*. 2011; 51(11):28-37. (In Russ.).
8. Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Тимошин А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Действие Оксакома на давление в правом желудочке у крыс с ЛАГ, индуцированной монокроталином. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):412-420. Abramov AA, Lakomkin VL, Timoshin AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. Effect of Oxacom on the right ventricular pressure in rats with monocrotalin-induced pulmonary arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2017;23(5):412-420. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-412-420>
9. Timoshin AA, Drobotova DY, Lakomkin VL, Ruuge EK, Vanin AF. Estimation of nitric oxide in vivo by microdialysis with water-soluble iron-N-methyl-D-dithiocarbamate complexes as NO traps: A novel approach to nitric oxide spin trapping in animal tissues. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. 2008;19(4):338-344. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.07.001>
10. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Выборов О.Н., Абрамов А.А., Ундровинас Н.А., Ермишкин В.В., Лакомкин С.В., Веселова С.П., Жданов В.С., Ширинский В.П. Взаимосвязь процессов расслабления и сокращения миокарда в ходе формирования сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2014;54(3):46-56. Kapelko VI, Lakomkin VL, Lukoshkova EV, Gramovich VV, Vyborov ON, Abramov AA, Undrovinas NA, Ermishkin VV, Lakomkin SV, Veselova SP, Zhdanov VS, Shirinsky VP. Comprehensive study of the rat heart in case of isoproterenol damage. *Kardiologiia*. 2014;54(3):46-56. (In Russ.).
11. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Кардиотропное действие Оксакома при экспериментальной сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(1):37-42. Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. Cardiotropic effect of Oxacom in experimental heart failure. *Kardiologiia*. 2015;55(1):37-42. (In Russ.).
12. Rassaf T, Poll LW, Brouzos P, Lauer T, Totzeck M, Kleinbongard P, Gharrini P, Andersen K, Schulz R, Heusch G, Mödder U, Kelm M. Positive effects of nitric oxide on left ventricular function in humans. *European Heart Journal*. 2006;27(14):1699-1705. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl096>
13. Gonzalez DR, Beigi F, Treuer AV, Hare JM. Deficient ryanodine receptor S-nitrosylation increases sarcoplasmic reticulum calcium leak and arrhythmogenesis in cardiomyocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(51):20612-20617. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.09.086>
14. Zhang YH, Jin CZ, Jang JH, Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *Journal of Physiology*. 2014;592(15):3189-3200. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.270306>
15. Paulus WJ, Bronzwaer JG. Myocardial contractile effects of nitric oxide. *Heart Failure Reviews*. 2002;7(4):371-383. <https://doi.org/10.1023/a:1020754232359>
16. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand J-L. Nitric Oxide and Cardiac Function: Ten Years After, and Continuing. *Circulation Research*. 2003;93(5):388-398. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000088351.58510.21>

Поступила 27.09.2023

Received 27.09.2023

Принята к публикации 26.10.2023

Accepted 26.10.2023

Эндотелиальные клетки контролируют рост сосудов, регулируя Notch-сигнализацию в мезенхимальных стромальных клетках

© И.Б. БЕЛОГЛАЗОВА¹, Е.С. ЗУБКОВА¹, К.В. ДЕРГИЛЕВ¹, Ю.Д. ГОЛЬЦЕВА¹, С.Н. КРУЧИНИН^{1, 2}, Е.В. ПАРФЕНОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова», Минздрава России, Москва, Россия;

²Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет», Москва, Россия

Резюме

Обоснование исследования. Сигнальная система Notch играет важную роль при формировании сердца в эмбриогенезе, а также является ключевым регулятором функционирования и ремоделирования сосудистой сети во взрослом организме. Помимо канонической Notch-сигнализации, существует неканоническая, опосредованная взаимодействием с элементами внеклеточного матрикса. Многогранность сигнального пути Notch приводит к тому, что его точный механизм до конца не ясен.

Цель исследования. Изучить роль сигнального пути Notch в коммуникации эндотелиальных клеток и мезенхимных стромальных клеток (МСК) в процессе формирования сосудов на этапах, предшествующих сборке внеклеточного матрикса (19 ч) для исключения влияния неканонической сигнализации.

Материал и методы. В работе использовали модель образования капиллярноподобной сети эндотелиальными клетками почечной вены человека (HUVES) на Матригеле. Анализ изменения экспрессии генов при сокультивировании МСК и HUVES проводили с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. Обнаружено, что ингибитор γ -секретазы, блокирующий активацию Notch, подавлял формирование капиллярноподобной сети HUVES на Матригеле более чем в 2,5 раза и блокировал экспрессию ряда Notch-зависимых генов на 2D-модели образования капиллярноподобных структур в совместной культуре МСК и HUVES. Мы показали, что в МСК сигнальный путь Notch играет ведущую роль в регуляции экспрессии таких генов, как *JAG1*, *NOTCH1*, *NOTCH3*, *HES1*, *HEY1*, *EFNB2*, *ANGPT2*, *TGFB3*, *ITGB3*, *SDC2*, а в эндотелиальных клетках — *NOTCH4*, *HES2*. Изменение уровня экспрессии Notch-зависимых генов *HES* и *HEY* в МСК при сокультивировании было значительно выше, чем в HUVES.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что HUVES управляют переключением МСК в проангиогенный фенотип посредством Notch сигнализации. Результаты нашей работы указывают на перспективу создания метода модуляции процессов ангиогенеза с использованием клеточных препаратов на основе МСК с конститутивно активной Notch-сигнализацией.

Ключевые слова: сокультивирование, ангиогенез, МСК, HUVES, Notch, γ -секретаза, эфрины, синдекан-2, ангиопоэтин-2, Матригель.

Информация об авторах:

Белоглазова И.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Зубкова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Дергилев К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Гольцева Ю.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6367-3785>

Кручинин С.Н. — <https://orcid.org/0009-0006-1583-6582>

Парфенова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Автор, ответственный за переписку: Белоглазова И.Б. — e-mail: irina.beloglazova@cardio.ru

Как цитировать:

Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Гольцева Ю.Д., Кручинин С.Н., Парфенова Е.В. Эндотелиальные клетки контролируют рост сосудов, регулируя Notch-сигнализацию в мезенхимальных стромальных клетках. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):32–38. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902132>

Endothelial cells control vascular growth via regulation of Notch signaling pathway in mesenchymal stromal cells

© I.B. BELOGLAZOVA¹, E.S. ZUBKOVA¹, K.V. DERGILEV¹, YU.D. GOLTSEVA¹, S.N. KRUCHININ^{1,2}, YE.V. PARFYONOVA¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, Russia

Abstract

Background. The Notch signaling pathway is essential in embryogenesis of heart and postnatal functioning and remodeling of vascular network. In addition to canonical Notch signaling, there is non-canonical signaling pathway including interactions with elements of extracellular matrix. Multifactorial nature of Notch signaling pathway supposes that its exact mechanism is unclear.

Objective. To study the role of Notch signaling pathway in communication of endothelial and mesenchymal stromal cells (MSCs) in angiogenesis before extracellular matrix assembly (19 hours) to exclude the influence of non-canonical signaling system.

Material and methods. We used a model of capillary-like network formation by human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) on Matrigel. Analysis of gene expression during co-culture of MSCs and HUVECs was performed using real-time PCR.

Results. γ -Secretase inhibitor, which blocks Notch activation, suppressed capillary-like HUVECs network formation on Matrigel by more than 2.5 fold and blocked expression of some Notch-dependent genes in the 2D model of capillary-like network formation in the co-culture of MSCs and HUVECs. In MSCs, the Notch signaling pathway is essential in regulation of expression of genes *JAG1*, *NOTCH1*, *NOTCH3*, *HES1*, *HEY1*, *EFNB2*, *ANGPT2*, *TGFB3*, *ITGB3*, *SDC2*, in endothelial cells — *NOTCH4*, *HES2*. Changes in expression of Notch-dependent genes *HES* and *HEY* in MSCs during co-culture were significantly higher than in HUVECs.

Conclusion. HUVECs drive the switch of MSCs to a pro-angiogenic phenotype through Notch signaling pathway. Our findings indicate the prospect of a method for modulating angiogenesis processes using cellular therapeutics based on MSCs with constitutively active Notch signaling.

Keywords: co-culture, angiogenesis, MSC, HUVEC, Notch, γ -secretase, ephrins, syndecan-2, angiopoietin-2, Matrigel.

Information about the authors:

Beloglazova I.B. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Zubkova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Dergilev K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Goltseva Yu.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6367-3785>

Kruchinin S.N. — <https://orcid.org/0009-0006-1583-6582>

Parfyonova Ye.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Corresponding author: Beloglazova I.B. — e-mail: irina.beloglazova@cardio.ru

To cite this article:

Beloglazova IB, Zubkova ES, Dergilev KV, Goltseva YuD, Kruchinin SN, Parfyonova YeV. Endothelial cells control vascular growth via regulation of Notch signaling pathway in mesenchymal stromal cells. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):32–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902132>

Введение

Ангиогенез — это отрастание новых сосудистых отростков от уже существующих кровеносных сосудов. В ответ на повышение в ишемизированном микроокружении факторов роста, прежде всего VEGF, эндотелиальные клетки (ЭК) мигрируют по градиенту хемоаттрактанта, где формируют новые сосудистые отростки посредством взаимодействия с окружающими муральными клетками [1]. Муральные клетки являются предшественниками гладкомышечных клеток и перицитов. Среди муральных клеток особая роль в регуляции ангиогенеза принадлежит мезенхимным стромальным клеткам (МСК), которые проявляют перицитарные свойства и участвуют как в стимуляции роста первичных эндотелиальных отростков, так и в их стабилизации и формировании зрелой сосудистой сети. В моделях сокультивирования *in vitro* было показано, что ЭК способны образовывать капилляроподобные структуры в совместной культуре с МСК. Мы обнаружили, что формирование капилляроподобных структур начинается через 14 ч со значительным ускорением через

25 ч, что совпадает по времени с формированием внеклеточного матрикса (ВМ) [2].

Помимо ВМ, за регуляцию ангиогенеза отвечают межклеточные взаимодействия. Сигнальный путь Notch является одним из таких регуляторов. У млекопитающих он включает лиганды Notch: Delta-подобные (Dll1, Dll3 и Dll4), Serrate-подобные (Jagged1 и Jagged2) и рецепторы (Notch 1–4). Гены-мишени Notch — Hairy/Enhancer семейства split — *HES* и *HEY* [3]. Важная роль Notch в развитии сердца показана на основе анализа мутаций в лигандах и рецепторах Notch, которые приводят к аномалиям развития сердца [4].

Помимо классической Notch-сигнализации, существует и неканоническая, которая включает взаимодействие компонентов Notch с элементами ВМ. Предполагается, что ВМ регулирует Notch-сигнализацию на нескольких уровнях, в том числе прямое взаимодействие между ВМ и Notch-рецепторами/лигандами и транскрипционный контроль Notch-рецепторов/лигандов через активацию ВМ других сигнальных путей, в частности активируемых интегринми. Кроме того, во ВМ проис-

ходит депонирование секретирующихся клетками факторов роста, которые также играют важную роль в неканонической Notch-сигнализации [5]. Ранее мы обнаружили, что сокультивирование ЭК и МСК в присутствии синтезированного клетками ВМ в сравнении с сокультивированием на непокрытом пластике приводит к активации экспрессии *DLL1* в ЭК [6]. Это указывает на вклад неканонической Notch-сигнализации во взаимодействия между клетками. Данные, полученные другими авторами, основывались на изучении межклеточных взаимодействий ЭК и муральных клеток либо в присутствии ВМ, либо после 48–72 ч сокультивирования, когда матрикс полностью синтезирован [7].

Цель работы — изучение роли Notch-сигнализации в коммуникации ЭК и МСК на этапе инициации формирования капилляроподобных структур и до сборки ВМ — 19 ч сокультивирования.

Материал и методы

Выделение клеток и их культивирование

МСК, выделенные из подкожной жировой ткани, были получены из коллекции биоматериала человека Института регенеративной медицины (МГУ им. Ломоносова, идентификатор коллекции: MSU_MSC_AD; каталог репозитория www.human.depo.msu.ru). Все процедуры, выполненные с образцами тканей доноров, соответствовали Хельсинкской декларации и были одобрены Комитетом по этике МГУ им. М.В. Ломоносова (IRB00010587), протокол №4 (2018). МСК культивировали в среде DMEM-GlutaMAX™ («ThermoFisher Scientific», США) с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) («Cytiva», США) и пенициллином/стрептомицином («ThermoFisher Scientific», США) при 37 °C и 5% CO₂.

Эндотелиальные клетки пупочной вены (HUVES) были любезно предоставлены О.А. Антоновой из лаборатории клеточной адгезии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Чазова» Минздрава России. Все процедуры, выполненные с образцами тканей доноров, соответствовали Хельсинкской декларации и были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Чазова» Минздрава России, протокол 274 от 29.11.21. HUVES культивировали в среде EGM-2 («Lonza», Швейцария) при 37 °C и 5% CO₂.

В экспериментах использовали клетки 3–6-го пассажа. В каждом эксперименте использовали не менее 3 биологических повторов (по 1 донору на повтор).

Модель формирования КПС на Матригеле

Анализ образования капилляроподобных структур (КПС) эндотелиоцитами *in vitro* проводили и количественно оценивали, как описано нами ранее [6]. Вкратце, 35·10³ HUVES высевали на лунку в 48-луночный планшет, покрытый толстым слоем Matrigel («Corning», Нью-Йорк, США), и культивировали в течение 19 ч в среде EGM-2 («Lonza», Швейцария). Изображения получали с помощью Image Explorer A1 (LSI). Для количественной оценки образования КПС общую длину образованных структур измеряли в программе Image J с помощью плагина Angiogenesis Ana-

lyzer (NIH, США). Эксперименты проводили в 3 повторах с клетками от разных доноров.

Сокультивирование HUVES и МСК

Сокультивирование проводили, как описано нами ранее [2]. Вкратце, HUVES и МСК высевали в виде монокультур или совместных культур при общей плотности 6·10⁴ клеток/см² и культивировали в течение 19 ч в среде EGM-2 («Lonza», Швейцария) для оценки экспрессии мРНК. При контактном сокультивировании использовали смесь HUVES:MSC в соотношении 1:1. Перед посевом HUVES предварительно окрашивали 5 мкМ флуоресцентным красителем CellTracker Green CMFDA («ThermoFisher Scientific», США). Клетки сокультивировали в присутствии или в отсутствие ингибитора γ -секретазы XXI (Compound E), 10 мкг/мл («Merck KGaA», Германия). К контрольной группе было добавлено такое же количество диметилсульфоксида (ДМСО), что и в растворе ингибитора. При непрямом сокультивировании HUVES высевали в лунки 6-луночного планшета, а МСК добавляли во вставки Transwells (0,4 мкм) («Corning», США).

Выделение РНК, обратная транскрипция и количественная ПЦР в реальном времени

Клетки из контактных совместных культур разделяли с помощью магнитной селекции на бусах Dynabeads CD31 («ThermoFisher Scientific», США). Загрязнение МСК эндотелиоцитами составляло <0,1%. Тотальную РНК выделяли из МСК и HUVES, из монокультур или совместных культур с помощью RNeasy Mini Kit («QIAGEN», США). кДНК первой цепи синтезировали со случайными гексамерными праймерами с использованием набора для синтеза кДНК первой цепи RevertAid™ («ThermoFisher Scientific», США). ПЦР в реальном времени выполняли с интеркалирующим красителем SYBR Green в составе готовых реакционных смесей («Eurogene», Россия) с использованием амплификатора StepOnePlus («ThermoFisher Scientific», США); в работе использовали праймеры, опубликованные ранее [6] и дополнительные: *HES2*: cagcttaaggcctcatcct, ggacgtctgcctctctagc; *HEY2*: aaggcgtcgggatcgataa, agagcgtg-cgtcaaaagtag; *FGF2*: aagcggctgtactgcaaaaac, tgagggtcgctctctccc; *TGFB2*: ccccgagggtgattccatc, gggcggcatgtctatttgtaaa; *TGFB3*: acttgaccacctggacttc, ggtcatcaccgttgctca; *PDGFRA*: ttgaaggcaggcacattaca, gcgacaaggtataatggcagaat; *PDGFRB*: ctgaacgtg-gtcaacctgtt, gactcgtcctgtctatctc; *TGFBR1*: acggcgttacagtggttctg, gcacatacaaacggcctatctc; *TGFBR2*: gtactctgatgagtgcaatgac, cagatggcaactccagtg. После денатурации (95 °C, 10 мин) для всех пар праймеров было проведено 40 циклов амплификации с отжигом/элонгацией при 60 °C в течение 60 с. Специфичность амплификации анализировали по стадии плавления после завершения ПЦР. Относительные уровни экспрессии генов рассчитывали по методу 2- $\Delta\Delta$ Ct относительно мРНК АКТВ (бета-актин).

Статистический анализ

Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий меж-

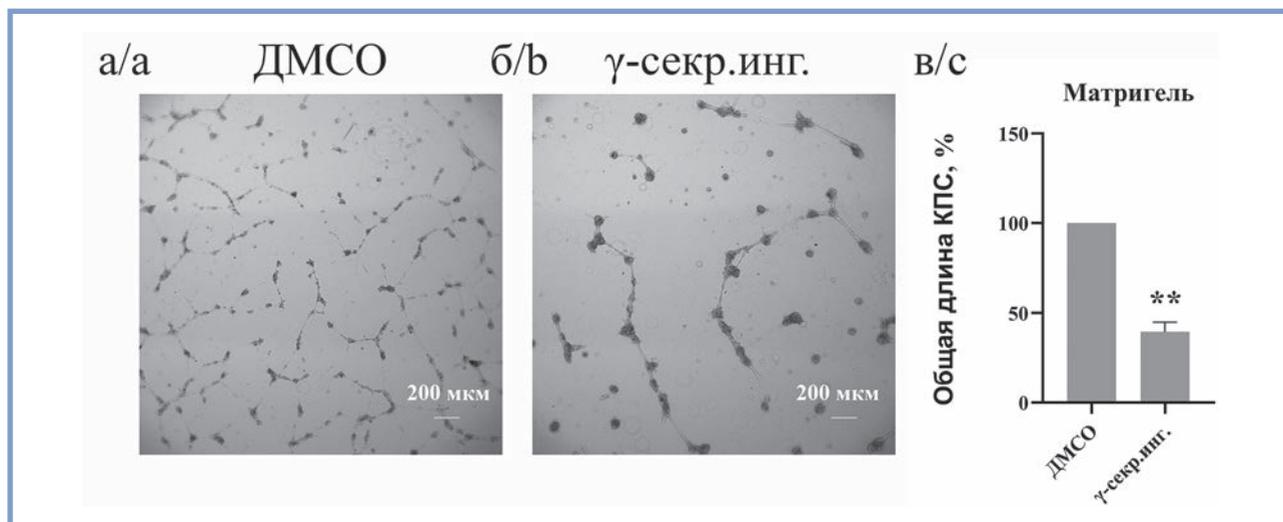


Рис. 1. Модель ангиогенеза на Матригеле. Репрезентативные изображения образования КПС HUVEC, культивируемых в контрольных условиях (в присутствии ДМСО) (а) и в присутствии ингибитора γ -секретазы (б). Изображения были получены с помощью Image Exfluorger A1 (LSI). Количественная оценка изменений общей длины КПС, образованных HUVEC за 19 ч в присутствии ДМСО или ингибитора γ -секретазы (в). ** — $p < 0,005$.

Fig. 1. The Matrigel assay. Representative images of capillary-like network formation by HUVECs cultured in control conditions (a) and with γ -secretase inhibitor (b). Images were obtained using the Image Exfluorger A1 (LSI).

Changes in total length of tubular structures formed by HUVECs throughout 19 hours (c). ** — $p < 0.005$.

ду значениями определяли с помощью дисперсионного анализа (One-way ANOVA) с поправкой Tukey's для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее мы показали на 2D-модели контактного сокультивирования на непокрытом пластике (в отсутствие какого-либо матрикса), что HUVEC формируют КПС за 48 ч коммуникации с МСК, причем КПС не образовывались в монокультуре или при бесконтактном сокультивировании с МСК в системе Transwell с полупроницаемой мембраной. А добавление ингибитора γ -секретазы подавляло образование КПС более чем в 2 раза [2]. В данной работе мы оценили влияние Notch-сигнализации на способность ЭК формировать КПС в классической *in vitro* модели ангиогенеза на Матригеле [8]. В этой модели инициирование образования КПС обусловлено составом Матригеля, который гомологичен базальной мембране. Данная модель отражает каноническую и в большей степени неканоническую Notch-сигнализацию на формирование КПС без участия МСК. Мы обнаружили, что ингибитор γ -секретазы подавляет образование КПС более чем в 2,5 раза (рис. 1). Таким образом, мы показали, что γ -секретаза ингибирует в равной степени образование КПС и в одномерной модели формирования капиллярноподобных структур на Матригеле (см. рис. 1), т.е. в присутствии ВМ, и в 2D-совместной культуре с МСК на непокрытом пластике [2]. Это говорит о том, что вклад неканонической Notch-сигнализации достаточно существен.

На начальном этапе сокультивирования клетки взаимодействуют преимущественно через межклеточные контакты, а уже позже к взаимодействию подключаются элементы синтезированного матрикса. Поэтому мы реши-

ли оценить вклад межклеточного взаимодействия через Notch на этапе начала образования КПС (19 ч), но до формирования полноценного ВМ (48 ч). Тем самым исключая «шум», вносимый матриксом через неканоническую Notch-сигнализацию.

Для этого мы изучили влияние ингибитора Notch-сигнализации (ингибитора γ -секретазы) на изменение профиля экспрессии основных участников сигнальных путей, ответственных за формирование КПС с помощью ПЦР в реальном времени. Изменение уровней мРНК в HUVEC и МСК в совместных культурах мы нормализовали относительно соответствующих монокультур. Мы считали, что экспрессия мРНК регулируется Notch, если наблюдались значительные изменения (увеличение или снижение экспрессии) при контактном сокультивировании, и это изменение отсутствовало одновременно при непрямом сокультивировании (здесь вклад только паракриной коммуникации) и сокультивировании в присутствии ингибитора γ -секретазы. Мы обнаружили Notch-зависимое увеличение экспрессии мРНК *JAG1*, *NOTCH1*, *NOTCH3*, *HES1*, *HEY1* в МСК (рис. 2, а). При этом *HES2* в МСК экспрессировался на едва определяемом уровне. В HUVEC наблюдалось Notch-зависимое повышение экспрессии *NOTCH4* и *HES2* (рис. 2, б). Для Notch-сигнализации характерна линейная передача сигнала без усиления [3]. Стоит отметить, что активация Notch-сигнализации в МСК была намного более выражена, чем в HUVEC. Это указывает на то, что межклеточные взаимодействия HUVEC и МСК приводят к преимущественной активации Notch-сигнализации именно в МСК.

Известно, что взаимодействие сигнальных путей Notch и Eph/ephrin играет определяющую роль в артериовенозной спецификации образующихся сосудов и в целом в ангиогенезе [9]. Мы обнаружили, что экспрессия эфринового лиганда *EFNB2* активируется Notch-зависимо в МСК (рис. 2, в). Экспрессия мРНК рецептора *EPHA4* подавлялась в МСК при прямом контактом сокультивировании

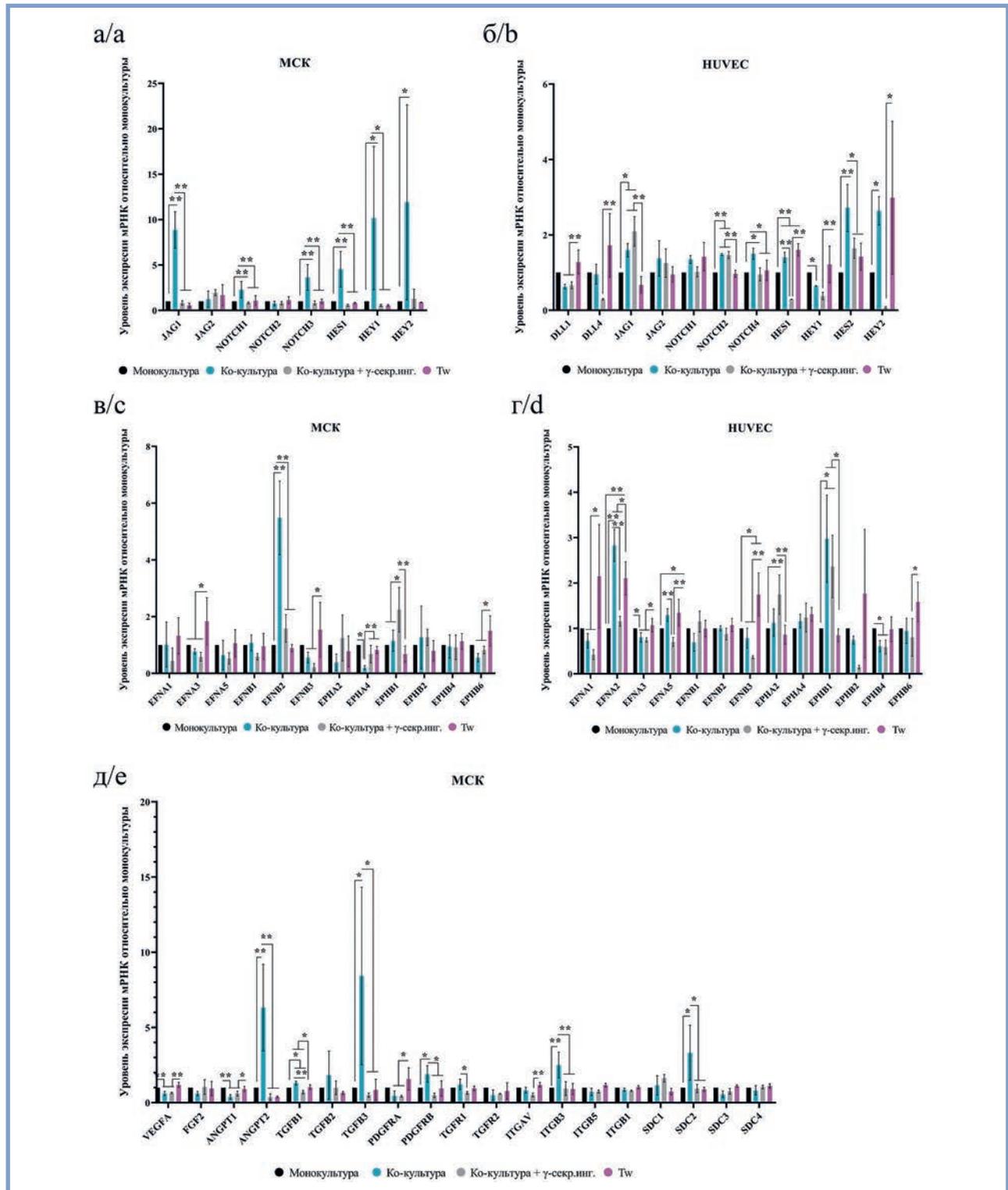


Рис. 2. Оценка влияния Notch-сигнализации на экспрессию генов при сокультивировании HUVEC и MСК.

Клетки MСК (а, в, д) и HUVEC (б, г) культивировали в виде монокультур, совместных контактных культур (ко-культура), совместных контактных культур с ингибитором γ -секретазы (ко-культура + γ -секр.инг.) и совместных бесконтактных культур в Transwell (Tw) в течение 19 ч. Разделение совместных контактных культур проводили на магнитных бусах. С помощью ПЦР в реальном времени проводили анализ экспрессии компонентов Notch-системы (а, б), эфриновой системы (в, г) и генов, ассоциированных с ангиогенезом (д). Данные нормированы на монокультуру без воздействия ингибитора γ -секретазы. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

Fig. 2. Influence of Notch signaling on gene expression during co-culture of HUVECs and MSCs.

MSCs (a, c, e) and HUVECs (b, d) were cultured as monocultures, contact co-cultures, contact co-cultures, with γ -secretase inhibitor (+ γ -secret.ing.) and non-contact co-cultures in Transwell (Tw) for 19 hours. Separation of contact co-cultures was carried out using magnetic beads. Real-time PCR was used to analyze expression of components of Notch system (a, b), ephrin system (c, d) and genes associated with angiogenesis (e). Data are normalized for monoculture without exposure to γ -secretase inhibitor. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

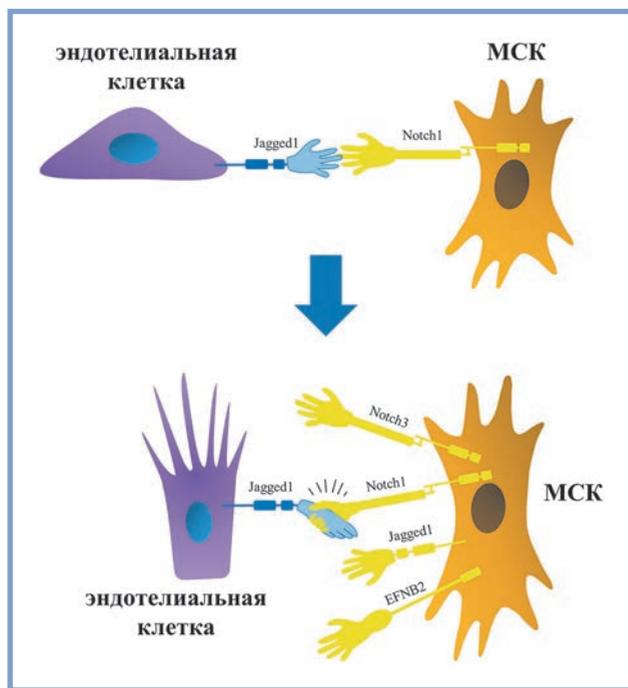


Рис. 3. Предлагаемое схематическое изображение взаимодействия ЭК и МСК на начальной стадии ангиогенеза.

Взаимодействие ЭК с МСК начинается через Jagged1 на ЭК, запускающего передачу сигналов Notch в МСК, это приводит к повышению экспрессии Jagged1, Notch1, Notch3, ephrin B2 в МСК, тем самым перестраивая МСК под проангиогенный фенотип. Запуск ангиогенеза схематически изображен в виде приобретения ЭК фенотипа лидирующей клетки сосудистого отростка.

Fig. 3. Proposed scheme of endothelial and mesenchymal cells communication at initial stage of angiogenesis.

Interaction of ECs with MSCs begins through Jagged1 on ECs initiating Notch signaling in MSCs. This increases expression of Jagged1, Notch1, Notch3, ephrin B2 in MSCs transforming MSCs to proangiogenic phenotype. Initiation of angiogenesis is schematically depicted as acquisition of tip cell phenotype by ECs.

по сравнению с бесконтактным сокультивированием в Transwell (рис. 2, в). В литературе на данный момент отсутствует информация об этом рецепторе, касающаяся коммуникации ЭК и муральных клеток, однако есть данные о том, что этот рецептор может регулировать сократимость гладкомышечных клеток [10].

Мы обнаружили снижение уровня экспрессии *EFNA3* в HUVEC в ко-культуре (рис. 2, г), который, как известно, подавляет миграцию ЭК, являющуюся важной частью активации ангиогенеза [11]. Что объясняет повышенную подвижность ЭК при сокультивировании с МСК [2].

При анализе изменений экспрессии ряда ключевых генов в МСК при сокультивировании с ЭК, участвующих в ангиогенезе, мы обнаружили, что экспрессия *ANGPT1* была снижена при контактном сокультивировании по сравнению с бесконтактным, а экспрессия *ANGPT2* возросла только в ко-культуре (рис. 2, д). Оба фактора являются важными регуляторами роста и стабилизации сосудов. Ангиопоедин-1 экспрессируется муральными клетками и считается, что он стабилизирует сосуд за счет регуляции «покоя» ЭК. Ангиопоедин-2 в основном секретируется ЭК в местах активного ремоделирования сосудов и может проявлять проли анти-ангиогенную активность в зависимости от концентрации VEGFA: в присутствии VEGFA ангиопоедин-2 нарушает стабильность сосудов и стимулирует открепление

перитцитов, способствуя тем самым ангиогенезу; при низких концентрациях VEGFA он активирует апоптоз и дегенерацию сосудов [9]. Мы впервые показали, что экспрессия *ANGPT2* активируется Notch-зависимо в МСК во время сокультивирования с HUVEC. Возможно, это дополнительный механизм увеличения ангиопоедина-2 при активации ангиогенеза, что требует дальнейшего исследования.

При анализе вклада системы Notch в регуляцию экспрессии участников неканонической сигнализации мы обнаружили, что при контактном сокультивировании в МСК происходило Notch-зависимое увеличение экспрессии субъединицы интегрина $\beta 3$ в совместной культуре, который является структурной единицей интегринов $\alpha v\beta 3$ и $\alpha v\beta 5$ — важных участников ремоделирования ВМ. Мы также наблюдали увеличение экспрессии *SDC2* (синдекана-2) в МСК в ко-культуре. Благодаря наличию углеводных групп гепаринсульфата синдекан-2 действует как сигнальный узел, связываясь с фибронектином, цепями ламинина $\alpha 4$ и $\alpha 5$, интегринами, факторами роста [12], TGF- β [13] и Notch3 [14], тем самым запуская неканоническую Notch-сигнализацию.

Взаимосвязь между интегринами и TGF- β при ремоделировании тканей хорошо известна. Данные литературы позволяют предположить, что TGF- β и Notch также могут участвовать в перекрестных взаимодействиях [5]. Мы обнаружили повышение экспрессии *TGFB1* и *TGFB3* в МСК Notch-зависимым образом (см. рис. 2, д).

Далее мы обнаружили Notch-зависимое повышение экспрессии *PDGFRB* в МСК в ко-культуре, в то время как экспрессия *PDGFRA* повышалась только при непрямом бесконтактном сокультивировании (см. рис. 2, д). Повышение *PDGFRB* указывает на перестройку клеточного фенотипа МСК в сторону усиления сигнала от ростового фактора PDGF-BB, секретируемого HUVEC. Стоит отметить, что экспрессия *VEGFA* в ко-культуре достоверно падала в $0,61 \pm 0,14$ раза. А повышение экспрессии *VEGFA* в МСК при бесконтактном сокультивировании, вероятно, отражает стимуляцию хемотаксиса HUVEC к МСК посредством паракринных взаимодействий — самой начальной стадии ангиогенеза непосредственно перед тем, как клетки вступают в физический контакт.

Суммируя все приведенные выше данные о Notch-зависимой регуляции ангиогенез-ассоциированных белков и наши предыдущие данные [2, 6, 15], мы можем заключить, что эндотелиальные клетки посредством активации Notch-сигнализации в МСК модулируют их проангиогенные свойства, что в перспективе может способствовать не только инициации ангиогенеза, но и последующей стабилизации образованного сосуда.

Заключение

Уникальность нашей работы заключается в исследовании более ранних этапов межклеточных взаимодействий, исключающих вклад внеклеточного матрикса, тогда как другие исследователи изучали межклеточную Notch-коммуникацию в присутствии матрикса (более поздние этапы сокультивирования, или добавление матрикса извне).

Исходя из полученных данных, мы можем предположить следующий механизм инициации ангиогенеза при взаимодействии ЭК и МСК: взаимодействие ЭК с МСК начинается через Jagged1 на ЭК (рис. 3), согласно данным, полученным R. Breikaa и соавт. на модели мышей с выключенным геном *JAG1* в эндотелиальных клетках [16]. Далее

происходит запуск передачи сигналов Notch в МСК, на что указывает активация генов-мишеней Notch — *HES1*, *HEY1*, *HEY2*. Это в свою очередь приводит к повышению экспрессии элементов Notch *JAG1*, *NOTCH1* и *NOTCH3* в МСК, тем самым перестраивая МСК под фенотип, способствующий ангиогенезу и последующей стабилизации формируемого сосуда. Кроме того, в МСК Notch запускает экспрессию факторов, способствующих инициации ангиогенеза, — *ANGPT2*, *TGFBI* и *TGFBI3*, стабилизирующих отрастающие сосуды — интегрин $\beta 3$ и эфрина лиганда ephrin-B2, а также *SDC2*, являющегося связывающим сигнальным узлом, объединяющим элементы Notch, интегрин, ростовые факторы и ВМ.

Наши результаты имеют перспективы трансляции в клинику для разработки метода повышения локального

ангиогенеза посредством генной модификации МСК, повышающей экспрессию внутриклеточного сигнального домена Notch-рецептора NICD в тканеинженерных конструкциях на основе МСК. Гиперэкспрессия NICD приведет к конститутивно активной Notch-сигнализации и гипотетическому переключению фенотипа МСК в проангиогенный.

Финансовая поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №21-15-00327.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation №21-15-00327.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. *Circulation Research*. 2020;127(2):310-329. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316851>
- Beloglazova I, Stepanova V, Zubkova E, Dergilev K, Koptelova N, Tyurin-Kuzmin PA, Dyikanov D, Plekhanova O, Cines DB, Mazar AP, Parfyonova Y. Mesenchymal Stromal Cells Enhance Self-Assembly of a HUVEC Tubular Network through UPA-UPAR/VEGFR2/Integrin/Notch Crosstalk. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2022;1869(1):119157. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119157>
- Borggreve T, Oswald F. The Notch Signaling Pathway: Transcriptional Regulation at Notch Target Genes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66(10):1631-1646. <https://doi.org/10.1007/s00118-009-8668-7>
- Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch Signaling in Human Development and Disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2012;23(4):450-457. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.01.010>
- LaFoya B, Munroe JA, Mia MM, Detweiler MA, Crow JJ, Wood T, Roth S, Sharma B, Albig AR. Notch: A Multi-Functional Integrating System of Microenvironmental Signals. *Developmental Biology*. 2016;418(2):227-241. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.08.023>
- Beloglazova I, Zubkova E, Dergilev K, Goltseva Y, Parfyonova Y. New Insight on 2D In Vitro Angiogenesis Models: All That Stretches Is Not a Tube. *Cells* 2022, 11(20), 3278. <https://doi.org/10.3390/cells11203278>
- Liu H, Kennard S, Lilly B. Notch3 Expression Is Induced in Mural Cells through an Autoregulatory Loop That Requires Endothelial-Expressed JAGGED1. *Circulation Research*. 2009;104(4):466-475. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.184846>
- Kubota Y, Kleinman HK, Martin GR, Lawley TJ. Role of Laminin and Basement Membrane in the Morphological Differentiation of Human Endothelial Cells into Capillary-like Structures. *Journal of Cell Biology*. 1988;107(4):1589-1598. <https://doi.org/10.1083/jcb.107.4.1589>
- Liu Z-L, Chen H-H, Zheng L-L, Sun L-P, Shi L. Angiogenic Signaling Pathways and Anti-Angiogenic Therapy for Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1):198. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01460-1>
- Zhang Z, Tremblay J, Raelson J, Sofer T, Du L, Fang Q, Argos M, Marois-Blanchet F-C, Wang Y, Yan L, JChalmers J, Woodward M, Harrap S, Hamet P, Luo H, Wu J. EPHA4 Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Contractility and Is a Sex-Specific Hypertension Risk Gene in Individuals with Type 2 Diabetes. *Journal of Hypertension*. 2019;37(4):775-789. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001948>
- Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, Melchionna R, Romani S, Pompilio G, Capogrossi MC, Martelli F. MicroRNA-210 Modulates Endothelial Cell Response to Hypoxia and Inhibits the Receptor Tyrosine Kinase Ligand Ephrin-A3. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(23):15878-15883. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800731200>
- Kostourou V, Papalazarou V. Non-Collagenous ECM Proteins in Blood Vessel Morphogenesis and Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1840(8):2403-2413. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.018>
- Chen L, Klass C, Woods A. Syndecan-2 Regulates Transforming Growth Factor-Beta Signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(16):15715-15718. <https://doi.org/10.1074/jbc.C300430200>
- Zhao N, Liu H, Lilly B. Reciprocal Regulation of Syndecan-2 and Notch Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(20):16111-16120. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.322107>
- Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Ратнер Е.И., Гусева А.А., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В. Участие VEGF в регуляции неканонического сигнального пути Notch в клетках эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):33-39.
- Beloglazova IB, Zubkova ES, Dergilev KV, Ratner EI, Guseva AA, Mentshikov MYu, Parfenova YeV. VEGF in regulation of non-canonical Notch signaling pathway in endothelial cells. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702133>
- Breikaa RM, Denman K, Ueyama Y, McCallinhardt PE, Khan AQ, Agarwal G, Trask AJ, Garg V, Lilly B. Loss of Jagged1 in Mature Endothelial Cells Causes Vascular Dysfunction with Alterations in Smooth Muscle Phenotypes. *Vascular Pharmacology*. 2022;145:107087. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.107087>

Поступила 12.11.2023

Received 12.11.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Accepted 23.11.2023

Преимущества многосуточного телеметрического мониторинга электрокардиограммы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

© В.Э. ОЛЕЙНИКОВ¹, А.Н. РОГОЗА², Е.В. АВЕРЬЯНОВА¹, А.А. ТОНКОГЛАЗ¹

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Новейшие технологии длительной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) позволяют увеличить вероятность обнаружения эпизодов нарушений ритма, проводимости, а также комплексно оценить состояние вегетативной регуляции ритма сердца.

Цель исследования. Выявить преимущества многосуточного телеметрического мониторинга ЭКГ в течение 72 ч (ТММ₇₂ ЭКГ) для регистрации аритмических событий, эпизодов нарушения проводимости, а также с целью оценки параметров электрической нестабильности у больных инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включены 114 больных ИМ в возрасте 58 (52; 62) лет, находившихся на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии. ТММ₇₂ ЭКГ проводилось по трем отведениям по Небу (А, D, I) в течение 72 ч с 4-х суток ИМ с использованием комплекса телеметрической регистрации ЭКГ «АСТРОКАРД—ТЕЛЕМЕТРИЯ». Оценивались нарушения ритма: частая и парная наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), пробежки наджелудочковой тахикардии (НЖТ), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) градации 3 и более по классификации В. Lowп—М. Wolf, синоатриальные и атриовентрикулярные (СА- и АВ-) блокады, пароксизмы фибрилляции предсердий. Проводили оценку хронотропной нагрузки (ХН), вариабельности сердечного ритма (ВСР), турбулентности сердечного ритма (ТСР), микровольтной альтернации зубца Т (МАТ), поздних потенциалов желудочков (ППЖ), дисперсии интервала QT. Анализ переданных данных осуществлялся в конце каждого суток мониторинга, далее анализировались фиксированные временные интервалы — 24, 48 и 72 ч.

Результаты. При проведении ТММ₇₂ ЭКГ за все время обследования установлено, что число пациентов с частой НЖЭС увеличилось на 13,1% ($p=0,04$), с парной НЖЭС — на 22,7% ($p=0,001$), с пробежками НЖТ — на 21% ($p=0,003$) в сравнении со стандартным 24-часовым временем мониторинга ЭКГ. ЖЭС высоких градаций (3 и более по В. Lowп—М. Wolf) зарегистрирована при ТММ₇₂ ЭКГ у 65 (57%) пациентов, что в 1,6 раза превышает число при суточном наблюдении ($p=0,031$). Эпизоды СА- и АВ-блокад II степени фиксировались в 2 раза чаще при ТММ₇₂ ЭКГ ($p=0,044$). Нарушенная ТСР определялась у 32,5% при ТММ₇₂ ЭКГ против 15,8% за 1 сут ($p=0,06$). На 14,9% возросло число больных с МАТ ($p=0,021$) спустя 72 ч непрерывного мониторинга. Анализ параметра ХН Sa демонстрирует суммарное снижение от 1,07 (0,26; 3,8) в 1-е сутки до уровня 0,94 (0,26; 4,2) ($p=0,022$) к окончанию ТММ₇₂ ЭКГ. Положительную динамику претерпели и параметры ВСР к окончанию мониторинга: TotP — на 46% ($p=0,001$), ULiP — на 47% ($p=0,001$), LiP — на 43% ($p=0,001$), HiP — на 37% ($p=0,001$), L/H возрос на 49% ($p=0,001$).

Выводы. ТММ₇₂ ЭКГ существенно повышает вероятность обнаружения клинически значимых нарушений ритма и проводимости, а также позволяет полноценно оценить состояние и динамику вегетативной регуляции ритма сердца и маркеров электрической нестабильности миокарда в ранние сроки после ИМ.

Ключевые слова: многосуточное телеметрическое мониторирование электрокардиограммы, инфаркт миокарда, нарушения ритма, вегетативная регуляция, электрическая нестабильность миокарда.

Информация об авторах:

Олейников В.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-7463-9259>

Рогоза А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>

Аверьянова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9925-2096>

Тонкоглаз А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5647-9837>

Автор, ответственный за переписку: Олейников В.Э. — e-mail: v.oleynikof@gmail.com

Как цитировать:

Олейников В.Э., Рогоза А.Н., Аверьянова Е.В., Тонкоглаз А.А. Преимущества многосуточного телеметрического мониторинга электрокардиограммы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):39–46. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902139>

Advantages of long-term telemetric electrocardiogram monitoring in patients with myocardial infarction

© V.E. OLEYNIKOV¹, A.N. ROGOZA², E.V. AVERYANOVA¹, A.A. TONKOGLAZ¹¹Penza State University, Penza, Russia;²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The latest technologies of long-term ECG registration improve detection of rhythm and conduction disturbances, as well as comprehensively assess autonomic regulation of heart rhythm.

Objective. To identify the advantages of long-term telemetric ECG monitoring for 72 hours (TMM₇₂ ECG) for recording arrhythmic events, episodes of conduction disturbances, as well as for evaluating the parameters of electrical instability in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 114 ICU patients aged 58 (52; 62) years with MI. TMM₇₂ Nehb 3-lead (A, D, I) ECG was performed using the ASTROCARD®-TELEMETRY telemetry complex for 72 hours from the 4th day after MI. We assessed frequent and paired supraventricular premature contractions, supraventricular tachycardia (SVT), ventricular arrhythmias Lown—Wolf grade ≥3, sinoatrial and atrioventricular (SA- and AV-) blockages, paroxysms of atrial fibrillation. Chronotropic load (CL), heart rate variability (HRV), heart rate turbulence (HRT), microvolt alternation of T wave (MAT), late ventricular potentials (LVPs), and QT interval variance were evaluated. The transmitted data were analyzed at the end of each day of monitoring, and then we estimated certain time intervals (24, 48 and 72 hours).

Results. The number of patients with frequent supraventricular premature contractions increased by 13.1% ($p=0.04$), paired supraventricular premature contractions by 22.7% ($p=0.001$) and SVT by 21% ($p=0.003$) compared to standard 24-hour ECG monitoring. Ventricular premature contractions Lown—Wolf grade ≥3 were registered in 65 patients (57%) that is 1.6 times higher compared to standard 24-hour ECG monitoring ($p=0.031$). SA- and AV- blockages grade 2 were 2 times more common ($p=0.044$). Impaired HRT was detected in 32.5% and 15.8% of cases, respectively ($p=0.06$). The number of patients with MAT increased by 14.9% ($p=0.021$) after 72 hours of continuous monitoring. CL Sa demonstrated total decrease from 1.07 (0.26; 3.8) on the first day to 0.94 (0.26; 4.2) ($p=0.022$) by the end of TMM₇₂ ECG. HRV parameters positively changed by the end of monitoring: TotP — by 46% ($p=0.001$), ULfP — by 47% ($p=0.001$), LfP — by 43% ($p=0.001$), HfP — by 37% ($p=0.001$), L/H increased by 49% ($p=0.001$).

Conclusion. TMM₇₂ ECG significantly improves detection of clinically significant rhythm and conduction disorders. This method is valuable for comprehensive assessment of autonomic regulation of heart rhythm and markers of myocardial electrical instability in early period after MI.

Keywords: long-term telemetric ECG monitoring, myocardial infarction, rhythm disturbances, autonomic regulation, electrical instability of the myocardium.

Information about the authors:

Oleynikov V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-7463-9259>Rogoza A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>Averyanova E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9925-2096>Tonkoglaz A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5647-9837>**Corresponding author:** Oleynikov V.E. — e-mail: v.oleynikov@gmail.com

To cite this article:

Oleynikov VE, Rogoza AN, Averyanova EV, Tonkoglaz AA. Advantages of long-term telemetric electrocardiogram monitoring in patients with myocardial infarction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):39–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902139>

Введение

Роль холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) как инструмента объективного контроля ритмической деятельности сердца трудно переоценить. Его перспективной модификацией для детекции редких жизнеопасных аритмий и синкопе, а также с целью прогнозирования риска их возникновения считается длительный телемедицинский мониторинг ЭКГ как в режиме реального времени, так и с периодической возможностью загрузки данных [1, 2]. Проведение многосуточного мониторинга ЭКГ (ММ ЭКГ), помимо увеличения вероятности фиксации угрожающих нарушений ритма, имеет особое клиническое значение для оценки эффективности антиаритмической терапии [3]. Трёхсуточное телеметрическое

ММ ЭКГ (ТММ ЭКГ) позволяет анализировать полученные данные и выявлять неблагоприятные события у пациентов без существенного увеличения трудозатрат медицинского персонала [1, 2].

В доступной литературе отсутствуют данные о результатах применения ТММ ЭКГ у больных, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) и стали категорией повышенного риска возникновения фатальных желудочковых нарушений ритма. Прогнозирование опасных аритмических событий в ранние сроки после ИМ имеет целью дифференцированный подход к оказанию помощи пациентам с высоким риском внезапной сердечной смерти. В качестве предикторов возникновения фатальных аритмий изучаются различные показатели ХМ ЭКГ: поздние потенциалы желудочков (ППЖ), вариабельность сердечного ритма

(BCP), турбулентность сердечного ритма (ТСР), микровольтная альтернация зубца Т (МАТ), дисперсия интервала QT [4–6]. Особое место отводят параметрам вегетативной регуляции сердечной деятельности — ВСР и ТСР, особенно в сочетании с показателями эхокардиографии сердца [7, 8]. Поэтому представляется весьма актуальным исследование возможностей ТММ ЭКГ как в целях детекции аритмических событий, так и для оценки электрофизиологического состояния миокарда и вегетативной регуляции сердца, ассоциированных с жизнеугрожающими состояниями.

Цель исследования — оценка информативности ТММ ЭКГ в течение 72 ч (ТММ₇₂ ЭКГ) в выявлении значимых аритмических событий и параметров электрической нестабильности миокарда у больных, перенесших ИМ.

Материал и методы

В открытое проспективное одноцентровое исследование включены 120 больных ИМ (91,7% мужчин и 8,3% женщин, средний возраст 59 (52; 64) лет). Больных госпитализировали в отделение неотложной кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии. Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст 30–70 лет, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST любой локализации, подтвержденный уровнем тропонина I в диагностически значимом диапазоне, данными ЭКГ и коронароангиографии (КАГ). **Критерии исключения:** повторный ИМ, наличие по данным КАГ стеноза ствола левой коронарной артерии >40%, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса в анамнезе, несинусовый ритм, расширение комплекса QRS >100 мс, тяжелые сопутствующие заболевания.

При проведении ТММ₇₂ ЭКГ спустя первые 24 ч мониторинга из исследования выбыли 6 пациентов: 4 — в связи с выявлением сопутствующей патологии, требующей дальнейшего лечения в отделениях другого профиля; 2 — отказались от дальнейшего мониторинга по личным причинам. Таким образом, ТММ₇₂ ЭКГ выполнено 114 (95%) пациентам. Из них 80 (70,2%) больным в 1-е сутки ИМ было выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной артерии, у 29 (25,4%) пациентов успешно реализован фармакоинвазивный подход к реваскуляризации. У 5 (4,4%) человек реваскуляризация не проводилась из-за позднего обращения за медицинской помощью.

Всем пациентам выполнялось ТММ₇₂ ЭКГ 4 регистрирующими электродами с формированием 3 отведений по Небу (A-Anterior, D-Dorsalis, I-Inferior) при помощи комплекса телеметрической регистрации ЭКГ «АСТРОКАРД—ТЕЛЕМЕТРИЯ» GLOBAL MONITORING (АО «Медитек», Россия) с 4-х суток ИМ в течение последующих 72 ч непрерывно. Технология позволяет отслеживать запись ЭКГ в онлайн-режиме с помощью мобильного приложения, а программное обеспечение данного комплекса предназначено для подробного анализа результатов полученных записей по приведенным ниже показателям. В на-

стоящей работе анализ проводился по завершении исследования. Все пациенты во время ТММ₇₂ ЭКГ находились в гемодинамически стабильном состоянии в палатах кардиологического отделения и не требовали дополнительного прикроватного мониторинга ЭКГ.

За фиксированные временные интервалы в 24, 48 и 72 ч оценивались нарушения ритма: частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) (>20 за 1 ч мониторинга), парная НЖЭС и пробежки наджелудочковой тахикардии (НЖТ), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) в соответствии с градацией по В. Lown—М. Wolf, нарушения проводимости по типу синоатриальных (СА) и атриовентрикулярных (АВ) блокад II—III степени, пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий.

С целью определения состояния вегетативной регуляции и параметров электрической нестабильности миокарда проводился анализ ТСР, МАТ, хронотропной нагрузки (ХН), ППЖ, ВСР и дисперсии интервала QT также за установленные временные интервалы [9, 10]. ТСР оценивалась по следующим параметрам: начало турбулентности (ТО) и наклон турбулентности (ТС). Значения ТО <0% и ТС >2,5 мс/RR принимались за норму [9, 10]. При отклонении одного или двух из указанных параметров ТСР расценивалась как патологическая. МАТ оценивалась по методу модифицированного скользящего среднего в одном отведении в ранние утренние часы — 05:00 [11]. Нормальным диапазоном значений параметра принимали 0–65 мкВ [10]. Дополнительно проводилась оценка параметров ХН — Та и Sa, отражающих нагрузку повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) на миокард, где Та (%) — процент времени, в течение которого ЧСС превышала пороговый уровень, Sa — показатель площади фигуры, ограниченной трендом ЧСС и прямой порогового уровня ЧСС [12]. Анализ ППЖ выполнялся последовательно за каждые 24 ч в автоматическом режиме с поиском стандартного QRS-комплекса, затем проводилась оценка длительности фильтрованного QRS-комплекса (QRSf), длительности низкоамплитудных колебаний в конце комплекса (HFLA), среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс QRS (RMS-40). ППЖ регистрировались в случае отклонения двух параметров и/или более: QRSf >120 мс, HFLA >39 мс, RMS <25 мкВ [9, 10]. При анализе ВСР за каждые 24 ч мониторинга оценивались спектральные показатели: TotP (мс²) — общая мощность спектра, ULfP (мс²) — ультранизкочастотный компонент спектра, VLfP (мс²) — очень низкочастотный, LfP (мс²) — низкочастотный, HfP (мс²) — высокочастотный, L/H — показатель баланса симпатической и парасимпатической активностей [9, 10]. Автоматический анализ дисперсии интервала QT проводился по двум показателям: дисперсия длительности интервала QT до окончания волны Т и до ее пика — QTe disp, QTa disp [10].

Для статистической обработки полученных данных использовался лицензионный пакет программ Statistica 13.0 («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении параметра значения представлялись в виде среднего (*M*) и среднего квадратичного отклонения (*s*). В случае асимметричного распределения данные приводились в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (Q25%; Q75%). Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса, при выборке менее 5 значений использовали точный тест Фишера. При парном сравнении повторных измерений в выборках с нормальным распределением использовали парный критерий Стьюдента. Критерий Вилкоксона применяли для сравне-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient data

Показатель	Число пациентов (n=114)
Возраст, годы	58 (52; 62)
Мужчины/женщины, n (%)	104 (91,2)/10 (8,8)
ИБС в анамнезе, n (%)	35 (30,7)
Рост, см	173,2±7,3
ИМТ, кг/м ²	27,2 (24,9; 30,5)
АГ, n (%)	98 (85,9)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (5,2)
Табакозависимость, n (%)	83 (72,8)
Отягощенная наследственность, n (%)	31 (27,2)
ИМ с подъемом сегмента ST/ИМ без подъема сегмента ST, n (%)	103 (90,4)/11 (9,6)
ИМ передней/задней стенки левого желудочка, n (%)	61 (53,5)/53 (46,5)
Первичное ЧКВ, n (%)	80 (70,2)
Фармакоинвазивная стратегия (ТЛТ+ЧКВ), n (%)	29 (25,4)
Без ЧКВ/ЧКВ+ТЛТ, n (%)	5 (4,4)
Поражение коронарного русла по данным КАГ (n=109), %	
поражение одной коронарной артерии	70 (64,2)
поражение двух коронарных артерий	29 (26,6)
трехсосудистое поражение коронарного русла	9 (8,3)
миокардиальный мост	1 (0,9)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ТЛТ — тромболитическая терапия; КАГ — коронароангиография.

ния парных повторных измерений с распределением, отличающимся от нормального. С целью сравнения трех повторных измерений при параметрическом распределении признака использовали однофакторный дисперсионный анализ, при непараметрическом — критерий Фридмана. Значение $p < 0,05$ принималось в качестве порога статистической значимости [13].

Результаты

В табл. 1 представлена характеристика исследуемой группы пациентов (n=114).

Следует отметить, что большинство больных имели избыточную массу тела и табакозависимость, а также страдали артериальной гипертензией (см. табл. 1). Наиболее часто инфаркт-связанной артерией являлась передняя нисходящая (49 (44,9%) пациентов), затем — правая коронарная (32 (29,4%)), на третьем месте — огибающая (15 (13,8%)).

Лечение больных ИМ проводилось в соответствии с действующими Российскими клиническими рекомендациями (табл. 2) [14, 15].

Как видно из данных, представленных на рис. 1, лишь у 26 (22,8%) больных за 1-е сутки мониторинга была зафиксирована частая НЖЭС, у 33 (28,9%) — за 48 ч наблюдения ($p=0,365$), у 41 (35,9%) — к окончанию ТММ₇₂ ЭКГ ($p=0,042$). Аналогичная тенденция прослеживается и при регистрации парной НЖЭС: за 1-е сутки — только у 53 (46,5%) больных, за 48 ч — уже у 76 (66,7%) ($p=0,004$), за 72 ч ТММ ЭКГ число пациентов возросло до 79 (69,2%) ($p=0,001$). Зарегистрировано увеличение числа пациентов, у которых фиксировались неустойчивые пробежки НЖТ — к окончанию ТММ₇₂ ЭКГ их число возросло до 61 (53,5%) человека ($p=0,003$) против 37 (32,5%) — за стандартное вре-

мя мониторинга (см. рис. 1). Таким образом, преимущества ТММ₇₂ ЭКГ для диагностики наджелудочковых нарушений ритма очевидны.

За общую продолжительность мониторинга у 3 (2,6%) пациентов зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий: у 1 — в первые 24 ч, еще у 2 — к окончанию ТММ₇₂ ЭКГ. Продолжительность каждого эпизода не превышала 3 мин, а максимальная ЧСС находилась в диапазоне 110—125 в 1 мин. Выявленные по результатам ТММ₇₂ ЭКГ нарушения ритма потребовали коррекции лекарственной терапии на стационарном этапе лечения. Несмотря на немедикаментозное купирование пароксизма у всех обследуемых, пациентам назначена антикоагулянтная терапия, а также обязательный динамический контроль посредством ХМ ЭКГ.

Особый клинический интерес представляет регистрация в раннем постинфарктном периоде ЖЭС градаций выше 3 по В. Lown—М. Wolf. Так, спустя 24 ч ЖЭС >3 зафиксирована у 41 (35,9%) пациента, через 48 ч — уже у 57 (50%) ($p=0,04$). По окончании проведения ТММ₇₂ ЭКГ число пациентов с ЖЭС высоких градаций возросло до 65 (57%) человек ($p=0,003$) (рис. 2). Учитывая полученные данные, увеличены дозы β -адреноблокаторов, добавлены антиаритмические препараты III класса.

Только у 11 (9,6%) пациентов за 24 ч мониторинга регистрировались эпизоды АВ-блокады II степени типа Мобитц I и 2. В течение непрерывной записи ЭКГ через 72 ч число больных увеличилось до 23 и составило 20,2% ($p=0,044$).

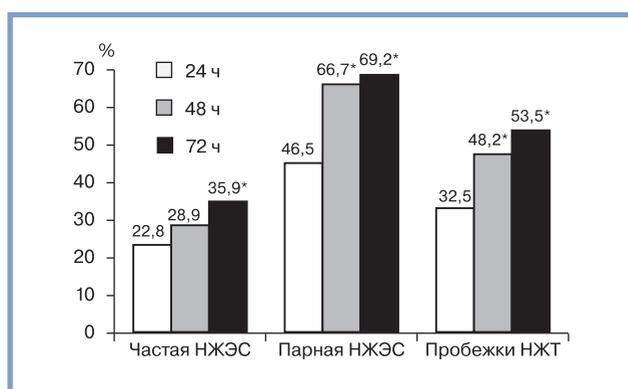
Несомненный интерес представляют преимущества ТММ₇₂ ЭКГ в оценке неинвазивных маркеров электрической нестабильности миокарда.

С увеличением времени мониторинга число пациентов с патологическими значениями МАТ также возросло ($\chi^2=8,04$, $df=2$, $p=0,017$): за 24 ч — 25 (21,9%) чело-

Таблица 2. Медикаментозное лечение пациентов на стационарном этапе

Table 2. In-hospital therapy

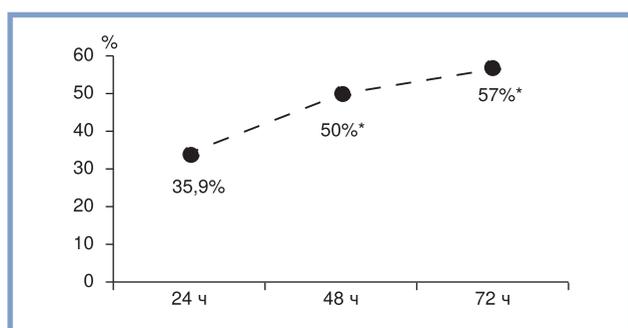
Группа лекарственных препаратов	Число пациентов (n=114), %
Антикоагулянты	114 (100)
Двойная антиагрегантная терапия	114 (100)
Статины	114 (100)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II	106 (92,9)
β -Адреноблокаторы	102 (89,5)
Диуретики	26 (22,8)
Блокаторы кальциевых каналов	14 (12,3)
Антиаритмики (амиодарон)	4 (3,5)

Рис. 1. Регистрация наджелудочковых нарушений ритма при ТММ₇₂ ЭКГ.

* — $p < 0,05$, статистические различия между ЭКГ₂₄ и ТММ₇₂ ЭКГ. НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; НЖТ — наджелудочковая тахикардия.

Fig. 1. Registration of supraventricular arrhythmias during TMM₇₂ ECG.

* — $p < 0,05$, significant differences between ECG₂₄ and TMM₇₂ ECG.

Рис. 2. Регистрация желудочковой экстрасистолии высоких градаций по классификации В. Lown—М. Wolf по данным ТММ₇₂ ЭКГ.

* — $p < 0,05$, статистические различия между ЭКГ₂₄ и ТММ₇₂ ЭКГ.

Fig. 2. Registration of ventricular premature beats of high gradations during TMM₇₂ ECG.

* — $p < 0,05$, significant differences between ECG₂₄ and TMM₇₂ ECG.

век, через 48 ч — 34 (29,8%) ($p=0,227$), по окончании проведения ТММ₇₂ ЭКГ — 42 (36,8%) ($p=0,018$).

Вегетативная регуляция миокарда оценивалась по параметрам ТСР — ТО и ТS, достоверных различий у которых на 24, 48, 72 ч не отмечено. Однако регистрация нарушенной ТСР к окончанию 3-х суток увеличилась более чем на 16% ($\chi^2=11,1$, $df=2$, $p=0,004$) и зафиксирована у 37 (32,5%)

пациентов ($p=0,006$), а в сравнении с 24-часовым мониторингом — только у 18 (15,8%).

Одним из новых способов оценки частотной адаптации ЧСС являются параметры ХН — Та, Sa [12]. При сравнении за фиксированные временные интервалы показатель Та не продемонстрировал достоверных отличий ($\chi^2=2,25$, $df=2$, $p=0,324$). Но стоит отметить положительную тенденцию у параметра Sa ($\chi^2=6,55$, $df=2$, $p=0,03$): уже спустя 48 ч наблюдения значения достигли уровня 1,05 (0,23; 4,22) ($p=0,036$), а через 72 ч — снизились до 0,94 (0,26; 3,8) ($p=0,022$). Динамика обусловлена адекватной медикаментозной терапией, направленной на достижение оптимальной ЧСС.

Вместе с тем некоторые методики холтеровского анализа не продемонстрировали преимуществ при увеличении времени мониторингования. Так, число пациентов, у которых по результатам 24, 48 и 72 ч наблюдения регистрировались ППЖ, практически не изменилось: 4, 6 и 6% соответственно. По сравнимым показателям (QRSf, HFLA, RMS) статистически значимых различий на указанных ранее сроках получено не было. Анализ QTe disp и QTa disp также не выявил значимых изменений.

Оценка вагосимпатического баланса проводилась по спектральным показателям ВСР. Суммарные значения, полученные при ТММ₇₂ ЭКГ за 72 ч наблюдения, демонстрируют усиление общей мощности спектра и практически всех ее компонентов (табл. 3). По представленным данным ТММ₇₂ ЭКГ, значения индекса симпатовагального баланса, наоборот, возросли на 49,2% в сравнении с 24-часовым мониторингом ($p=0,001$) (см. табл. 3).

Обсуждение

ТММ ЭКГ до последнего времени преимущественно использовалось у больных с дискретными жизнеугрожающими аритмиями или синкопе неясного происхождения, а также при некоторых формах фибрилляции предсердий [16, 17]. Еще одной нишей для этого метода является ежедневный контроль эффективности антиаритмической терапии, когда речь идет о сравнительно небольшой выборке пациентов [3].

Работ, посвященных исследованию диагностической ценности ТММ ЭКГ в острый период у больных ИМ, авторы не обнаружили. Между тем в остром периоде ИМ нарушаются процессы реполяризации, запускаются механизмы ремоделирования левого желудочка, формируются зоны чередования фиброзных волокон с участками гипертрофического и гиперконтрактильного миокарда, возникают зоны воспа-

Таблица 3. Спектральный анализ ВСР при проведении ТММ₇₂ ЭКГTable 3. HRV spectral analysis during TMM₇₂ ECG

Показатель	24 ч	48 ч	72 ч	χ^2	df	P	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3						
TotP	12 441 (810,3; 19 455)	18 088 (8156,7; 16 707,7)	18 163,8 (11 913; 26 670,5)	143,01	2	0,001	0,001	0,001	0,06
ULfP	9911,5 (6282; 15 895)	10 019,3 (6745; 14 338)	14 579,5 (9696; 6745)	139,6	2	0,001	0,12	0,001	0,001
VLfP	1261,5 (847; 1893)	1924,2 (1223; 2736)	13 04,8 (871; 1888,7)	159,06	2	0,001	0,001	0,55	0,001
LfP	522 (334; 848)	527,5 (333,7; 882)	744,75 (489; 1256,5)	150,7	2	0,001	0,98	0,001	0,001
HfP	86,7 (48,3; 166,3)	89 (46; 171)	118,75 (65; 268,5)	141,8	2	0,001	0,96	0,001	0,001
L/H	5,9 (3,88; 8,05)	5,9 (4,1; 8)	8,8 (5,94; 11,73)	156,1	2	0,001	0,87	0,001	0,001

Примечание. TotP (мс²) — общая мощность спектра; ULfP (мс²) — ультранизкочастотный компонент; VLfP (мс²) — очень низкочастотный компонент; LfP (мс²) — низкочастотный компонент; HfP (мс²) — высокочастотный компонент; L/H — показатель баланса симпатической и парасимпатической активности; χ^2 — критерий Фридмана; df — количество степеней свободы.

лительной дисрегуляции [18]. Эти процессы в совокупности могут инициировать все известные механизмы индуцирования угрожающих нарушений ритма — тасго/micro re-entry, ранние и поздние постдеполяризации, эктопическую активность, асистолию [18–20]. Вероятность возникновения реперфузионных аритмий (в течение первых 48 ч после ИМ) почти не отличается у пациентов с различными медикаментозными подходами — первичным ЧКВ или тромболитической терапией [21]. Благодаря проведению ранней эффективной реваскуляризации миокарда, обусловленной прогрессом в фармакоинвазивной терапии и совершенствованием рентгенохирургических вмешательств, частота поздних опасных желудочковых аритмий (>48 ч после ИМ) имеет явную тенденцию к снижению. Потенциально злокачественные желудочковые нарушения ритма предполагают значительно худший госпитальный прогноз в постинфарктном периоде, а поздние аритмии связаны с более высоким риском смерти, чем ранние. Именно поэтому пациентам, имеющим средний и высокий риск развития желудочковых аритмий, а также многососудистое поражение коронарного русла, рекомендовано длительное мониторирование ЭКГ [22].

Ранее авторами при описании опыта применения ТММ ЭКГ до 120 ч на сравнительно небольшой выборке пациентов после ИМ показаны преимущества метода: в выявлении ЖЭС >4А, ишемических девиаций ST, параметров электрической нестабильности миокарда — ТСР, ВСР [23]. В настоящей работе установлено, что к окончанию ТММ₇₂ ЭКГ число пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма увеличилось в 1,5 раза, с ЖЭС высоких градаций — на 21,1% ($p=0,003$). Возможности ТММ₇₂ ЭКГ в регистрации нарушений проводимости стали более очевидны: 9,6% против 20,2% ($p=0,044$). В данном исследовании когорты пациентов была расширена, а время проведения мониторинга скорректировано до 72 ч, так как именно этот временной интервал, как свидетельствует опыт, является диагностически более приемлемым для детекции аритмических событий и не доставляет пациентам дискомфорт.

Поиск предикторов как жизнеугрожающих аритмий, так и внезапной сердечной смерти активно ведется на протяжении нескольких десятков лет. Особое внимание уделяется методам неинвазивной диагностики. В частности, среди методик обработки данных холтеровского анализа актуально рассмотрение ТСР, ВСР, МАТ, дисперсии QT [5–8, 24, 25]. Считается, что ТСР опосредуется барорефлекцией и, следовательно, отражает особенности реакции вегетативной нервной системы на работу миокарда. ТСР,

а также ее компоненты — ТО и TS — по отдельности могут выступать маркерами риска аритмических событий. В нашей работе установлено, что ТММ₇₂ ЭКГ увеличивает вероятность обнаружения нарушенной ТСР в 2 раза ($p=0,006$).

Анализ зубца Т представляет особую клиническую ценность для прогнозирования повторных нежелательных сердечно-сосудистых событий. Его электрофизиологическая изменчивость может быть визуализирована и измерена посредством использования метода МАТ [11]. Настоящее исследование по данным ТММ₇₂ ЭКГ демонстрирует прирост на 14,9% ($p=0,006$) пациентов с патологическими значениями МАТ к окончанию наблюдения. Таким образом, из 114 больных патологическая МАТ за 72 ч наблюдения зарегистрирована у 42 (36,9%) человек, попадающих в категорию высокого риска повторных сердечно-сосудистых катастроф. Вместе с тем МАТ как маркеру риска развития неблагоприятных коронарных событий отводится неоднозначная роль.

Оценить симпатовагусные влияния на миокард после перенесенного ИМ возможно с помощью спектральных и временных показателей ВСР. Многие авторы в прогностических моделях риска повторных сердечно-сосудистых событий используют как спектральные, так и временные параметры (чаще всего это SDNN, LfP и L/H) [26, 27]. Данные ТММ₇₂ ЭКГ продемонстрировали положительную тенденцию роста параметров ВСР в течение 72 ч острого периода ИМ: TotP — на 46% ($p=0,001$), ULfP — на 47% ($p=0,001$), LfP — на 43% ($p=0,001$), HfP — на 37% ($p=0,001$), L/H — на 49% ($p=0,001$).

Оригинальным методом характеристики общего времени работы сердца с повышенной ЧСС является ХН [12]. Ориентируясь только на среднесуточные значения ЧСС, невозможно сделать вывод о том, какую долю суток у пациента фиксировались сверхпороговые значения ЧСС. В настоящем исследовании продемонстрирована медленная положительная динамика показателя Sa уже в первые несколько дней постинфарктного периода — значения ЧСС переходили в благоприятный диапазон на фоне проводимой терапии.

Таким образом, настоящее исследование свидетельствует о диагностической ценности технологии ТММ₇₂ ЭКГ у больных ИМ. Преимущества длительного телеметрического мониторинга ЭКГ в выявлении потенциально опасных аритмий в первые дни после ИМ представляются очевидными. Безусловным достоинством является легко организуемый при дистанционной передаче данных контроль ЭКГ в режиме реального времени для своевре-

менной и быстрой коррекции терапии при возникающих жизнеопасных нарушениях ритма в отличие от стандартной отсроченной системы холтеровского анализа. Однако выбор устройства для мониторинга ЭКГ определяется конкретной клинической ситуацией. Возможности ТММ₇₂ ЭКГ представляются актуальными не только в 1-е сутки ИМ, когда электрическая активность миокарда наиболее нестабильна. Поскольку клиническое значение и механизмы аритмий раннего периода ИМ и последующих 30–40 дней существенно различаются, дальнейшее изучение ритмической деятельности сердца в отдаленный период и маркеров электрической нестабильности миокарда на протяжении нескольких суток представляется весьма своевременным и диагностически ценным.

Выводы

1. У больных в остром периоде ИМ увеличение срока мониторинга до 72 ч является оправданным для

обнаружения клинически опасных нарушений ритма и проводимости, требующих коррекции медикаментозной терапии.

2. Показатели турбулентности сердечного ритма, микровольтной альтернации зубца Т, параметров хронотропной нагрузки и вариабельности сердечного ритма уже в первые несколько дней после инфаркта миокарда позволяют детально оценить состояние и динамику барорефлекторной регуляции сердечного ритма и электрической гетерогенности миокарда.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект №23-25-00381.

Financing. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation, project No. 23-25-00381.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRs collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(2):e009204. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009204>
2. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e55-e96. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.038>
3. Тулинцева Т.Э., Тихоненко В.М., Жабина Е.С., Трешкур Т.В. Многодневное телемониторирование — оптимальный метод контроля при медикаментозном лечении аритмий. *Трансляционная медицина*. 2023;10(1):5-13. Tulintseva TE, Tikhonenko VM, Zhabina ES, Treshkur TV. Multi-day telemonitoring is the optimum control method in the medicational treatment of arrhythmias. *Translational Medicine*. 2023;10(1):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-1-5-13>
4. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
5. Карпова И.С., Манак Н.А. Клинические аспекты электрической нестабильности миокарда при хронической ИБС. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2015;(2):37-40. Karpova IS, Manak NA. Clinical aspects of myocardial electrical instability in chronic IHD. *Eurasian heart journal*. 2015;(2):37-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-2-37-40>
6. Галин П.Ю., Сермягин Д.В. Электрическая нестабильность миокарда у больных инфарктом и ее прогностическая информативность. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):26-30. Galin PYu, Sermyagin DV. Electrical instability of myocardium in infarction patients and its prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):26-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-26-30>
7. Gareeva D, Zagidullin N, Lakman I, Islamova R, Zagidullin S. Турбулентность сердечного ритма как предиктор смертности в долгосрочном исследовании у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4-eng):190-194. Gareeva D, Zagidullin N, Lakman I, Islamova R, Zagidullin S. Heart rate turbulence as a mortality predictor in long-term study in patients with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4-eng):190-194. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-eng-190-194>
8. Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Криволапов С.Н., Хлынин М.С., Попов С.В. Снижение вариабельности сердечного ритма как неинвазивный предиктор развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):16-25. Atabekov TA, Batalov RE, Krivolapov SN, Khlynin MS, Popov SV. Heart rate variability reduction as a non-invasive predictor of ventricular tachyarrhythmias in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):16-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-16-25>
9. Макаров Л.М. *Холтеровское мониторирование*. 4-е изд. М.: Медпрактика-М.; 2017. Makarov LM. *Holter Monitoring*. 4th ed. M.: Medpraktika-M.; 2017. (In Russ.).
10. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(2):6-71. National Gussian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(2):6-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>
11. Duca ŞT, Roca M, Costache AD, Chetran A, Afrăsănie I, Miftode RŞ, Tudorancea I, Matei I, Ciorap RG, Mitu O, Bădescu MC, Iliescu-Halitchi D, Halitchi-Iliescu CO, Mitu F, Lionte C, Costache II. T-Wave Analysis on the 24 h Holter ECG Monitoring as a Predictive Assessment of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Myocardial Infarction: A Literature Review and Future Perspectives. *Life*. 2023;13(5):1155. <https://doi.org/10.3390/life13051155>
12. Кулюцин А.В., Олейников В.Э., Попов А.Ю. *Способ оценки хронотропной нагрузки сердца*. Патент РФ на изобретение №2449723/10.05.2012. Patent RUS №2449723/10.05.2012. Kulyucin AV, Oleynikov VE, Popov AYU. *Method for assessing the chronotropic load of the heart*. (In Russ.).
13. Ланг Т.А. *Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов*. М.: Практическая Медицина; 2016. Lang TA. *How to Describe Statistics in Medicine. Guide for Authors, Editors and Reviewers*. M.: Prakticheskaya Meditsina; 2016. (In Russ.).
14. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>
15. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449.

- 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
16. Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Попов С.В. Опыт применения неинвазивного длительного мониторингирования электрокардиограммы у пациентов с различными нарушениями ритма сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):166-172.
 Archakov EA, Batalov RE, Usenkov SY, Popov SV. The experience of using non-invasive long-term ECG monitoring in patients with various cardiac arrhythmias. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):166-172. (In Russ.).
<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-166-172>
 17. Тихоненко В.М., Попов С.В., Цуринова Е.А., Трешкур Т.В. Многосуточное мониторирование ЭКГ с телеметрией — новый метод диагностики редко возникающих симптомных аритмий и синкопальных состояний. *Вестник аритмологии*. 2013;(73):58-63.
 Tikhonenko VM, Popov SV, Tsurinova EA, Treshkur TV. Long-term ECG monitoring with telemetry: a novel technique of diagnosis of rare symptomatic arrhythmias and syncope. *Journal of Arrhythmology*. 2013;(73):58-63. (In Russ.).
 18. Scalise RFM, De Sarro R, Caracciolo A, Lauro R, Squadrito F. Fibrosis after Myocardial Infarction: An Overview on Cellular Processes, Molecular Pathways, Clinical Evaluation and Prognostic Value. *Medical Science*. 2021;9(1):16.
<https://doi.org/10.3390/medsci9010016>
 19. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Бокерия Л.А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. *Кардиология*. 2017;57(12):73-81.
 Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, Bokeria LA. Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Kardiologiya*. 2017;57(12):73-81. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10069>
 20. Шляхто Е.В., Артюнова Г.П., Беленкова Ю.Н., Ардашева А.В. *Внезапная сердечная смерть*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2015.
 Shljahto EV, Artjunov GP, Belenkov JuN, Ardasheva AV. *Sudden cardiac death*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2015. (In Russ.).
 21. Tatli E, Alicik G, Buturak A, Yilmaztepe M, Aktöz M. Arrhythmias following revascularization procedures in the course of acute myocardial infarction: are they indicators of reperfusion or ongoing ischemia? *Scientific World Journal*. 2013;2013:160380.
<https://doi.org/10.1155/2013/160380>
 22. Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). *Europace*. 2019;21(10):1603-1604.
<https://doi.org/10.1093/europace/euz163>
 23. Олейников В.Э., Аверьянова Е.В., Орешкина А.А., Барменкова Ю.А., Кулюцин А.В. Возможности длительного мониторингирования электрокардиограммы у пациентов с инфарктом миокарда: чем дольше, тем лучше? *Трансляционная медицина*. 2022;9(2):27-36.
 Oleynikov VE, Averyanova EV, Oreshkina AA, Barmenkova YuA, Kulyutsin AV. Capabilities of long-term ECG monitoring in patients with myocardial infarction: the longer, the better? *Translational Medicine*. 2022;9(2):27-36. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-2-27-36>
 24. Логачева И.В., Баранцева Н.Г. Динамика основных параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных с инфарктом миокарда с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Казанский медицинский журнал*. 2013;2:176-180.
 Logacheva IV, Baranceva NG. Dynamics of the main parameters of Holter monitoring of electrocardiogram in patients with myocardial infarction with ventricular arrhythmias. *Kazan Medical Journal*. 2013;2:176-80. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/KMJ1583>
 25. Kaufmann DK, Raczak G, Szwoch M, Wabich E, Świątczak M, Daniłowicz-Szymanowicz L. Baroreflex sensitivity but not microvolt T-wave alternans can predict major adverse cardiac events in ischemic heart failure. *Cardiology Journal*. 2020;29(6):1004-1012.
<https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0129>
 26. Coviello I, Pinnacchio G, Laurito M, Stazi A, Battipaglia I, Barone L, Mollo R, Russo G, Villano A, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Prognostic role of heart rate variability in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Cardiology*. 2013;124(1):63-70.
<https://doi.org/10.1159/000345779>
 27. Brinza C, Floria M, Covic A, Burlacu A. Measuring Heart Rate Variability in Patients Admitted with ST-Elevation Myocardial Infarction for the Prediction of Subsequent Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1021.
<https://doi.org/10.3390/medicina57101021>

Поступила 19.03.2024

Received 19.03.2024

Принята к публикации 29.03.2024

Accepted 29.03.2024

Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования

© А.Ю. ФИЛАТОВА¹, М.С. СОБОЛЕВСКАЯ¹, А.В. ПОТЕХИНА¹, О.Н. СВИРИДА¹, В.П. МАСЕНКО¹, Т.В. КУЗНЕЦОВА¹, Т.В. ШАРФ¹, Ф.Т. АГЕЕВ¹, А.Г. ОВЧИННИКОВ^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить прогностическую роль биомаркеров воспаления и фиброза у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

Материал и методы. В настоящее ретроспективное когортное исследование включены 348 амбулаторных пациентов с верифицированным диагнозом СНсФВ, которым за период с 2013 по 2020 г. было выполнено клинико-инструментальное обследование, и судьбу которых удалось проследить на протяжении по меньшей мере 3 лет (медиана наблюдения 5,4 года). Диагноз СНсФВ выставляли на основании наличия симптомов и признаков сердечной недостаточности (СН), фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$ и повышения давления наполнения ЛЖ (в покое или при нагрузке по данным эхокардиографии). Основным объектом наблюдения явился комбинированный показатель смерти по любой причине и госпитализации из-за обострения СН. Исходно у участников исследования выполняли забор крови на определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), биомаркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка (вСРБ)) и фиброза (ростового фактора дифференциации-15 (GDF-15) и растворимого ST2). Показатели выживаемости оценивали с помощью метода множительных оценок Каплана—Мейера.

Результаты. За время наблюдения первичное осложнение случилось у 48% пациентов. Среди анализируемых биомаркеров достоверную связь с неблагоприятным прогнозом продемонстрировали NT-proBNP (относительный риск (ОР) составил 1,44 (95% ДИ от 1,05 до 1,96), $p=0,002$) и GDF-15 (ОР 1,68 (95% ДИ от 1,02 до 2,77), $p=0,043$); вСРБ оказался на грани достоверности ($p=0,07$). По прогностической значимости уровень NT-proBNP превосходил рутинные эхокардиографические показатели, используемые для оценки тяжести диастолической дисфункции/давления наполнения ЛЖ: индекс объема левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e'), индекс массы ЛЖ. Прогностическая значимость уровня GDF-15 превосходила таковую для СДЛА, соотношения E/e' и индекса массы миокарда ЛЖ.

Заключение. На крупной отечественной амбулаторной когорте пациентов с СНсФВ показана прогностическая значимость маркера фиброза GDF-15 и подтверждена высокая прогностическая роль маркера миокардиального стресса NT-proBNP. По прогностической значимости оба биомаркера превосходили многие рутинные диастолические эхокардиографические показатели.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP, GDF-15, хроническое воспаление, фиброз миокарда, диастолическая дисфункция, эхокардиография.

Информация об авторах:

Филатова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Соболевская М.С. — <https://orcid.org/0009-0006-7641-5191>

Потехина А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>

Свирида О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Масенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

Кузнецова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5403-3885>

Шарф Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1993-9264>

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>

Овчинников А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>

Автор, ответственный за переписку: Филатова А.Ю. — e-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Как цитировать:

Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., Свирида О.Н., Масенко В.П., Кузнецова Т.В., Шарф Т.В., Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):47–54.
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902147>

Prognostic value of soluble biomarkers of haemodynamic stress, inflammation and fibrosis in HFpEF: a retrospective cohort study

© A.Y. FILATOVA¹, M.S. SOBOLEVSKAYA¹, A.V. POTEKHINA¹, O.N. SVIRIDA¹, V.P. MASENKO¹, T.V. KUZNETSOVA¹, T.V. SHARF¹, F.T. AGEEV¹, A.G. OVCHINNIKOV^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate prognostic role of inflammatory and fibrosis biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. A retrospective cohort study included 348 outpatients with HFpEF who underwent clinical and instrumental evaluation between 2013 and 2020. The follow-up period was at least 3 years (median 5.4 years). The diagnosis of HFpEF was based on symptoms and signs of heart failure (HF), LV ejection fraction $\geq 50\%$ and increased LV filling pressure. The primary endpoint was all-cause mortality and hospitalization due to exacerbation of HF. At baseline, we estimated serum (NT-proBNP), biomarkers of inflammation (highly sensitive C-reactive protein [hsCRP]) and fibrosis (growth differentiation factor-15 [GDF-15] and soluble interleukin 1 receptor-like 1 [sST2]). Survival rates were estimated using the Kaplan-Meier multiplier estimation method.

Results. Primary complication occurred in 48% of patients. NT-proBNP (relative risk [RR] 1.44, 95% CI 1.05 to 1.96, $p=0.002$) and GDF-15 (RR 1.68, 95% CI 1.02 to 2.77, $p=0.043$) were significantly associated with poor prognosis. Significance of hsCRP was unclear ($p=0.07$). Prognostic significance of NT-proBNP was superior to routine echocardiographic parameters characterizing diastolic dysfunction/LV filling pressure: left atrial volume index, pulmonary artery systolic pressure (PASP), ratio of early diastolic filling velocity to early diastolic LV base elevation velocity (E/e') and LV mass index. Prognostic significance of GDF-15 was superior to PASP, E/e' ratio and LV mass index.

Conclusion. Prognostic significance of GDF-15 and high prognostic role of myocardial stress marker NT-proBNP were confirmed in a large national ambulatory cohort of patients with HFpEF. Both biomarkers were superior to many routine echocardiographic parameters.

Keywords: HFpEF; NT-proBNP; GDF-15; chronic inflammation; myocardial fibrosis; diastolic dysfunction; echocardiography.

Information about the authors:

Filatova A.Y. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Sobolevskaya M.S. — <https://orcid.org/0009-0006-7641-5191>

Potekhina A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>

Svirida O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Masenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

Kuznetsova T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5403-3885>

Sharf T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1993-9264>

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>

Ovchinnikov A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>

Corresponding author: Filatova A.Y. — e-mail: anastasia.m088@yandex.ru

To cite this article:

Filatova AY, Sobolevskaya MS, Potekhina AV, Svirida ON, Masenko VP, Kuznetsova TV, Sharf TV, Ageev FT, Ovchinnikov AG.

Prognostic value of soluble biomarkers of haemodynamic stress, inflammation and fibrosis in HFpEF: a retrospective cohort study.

Russian Cardiology Bulletin. 2024;19(2):47–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902147>

Введение

Примерно $1/2$ пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохраненную фракцию выброса (СНсФВ). СНсФВ становится одной из ключевых проблем современного здравоохранения. Распространенность СНсФВ неуклонно возрастает, прогноз практически такой же неудовлетворительный, как и при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), а эффективные методы лечения СНсФВ по-прежнему ограничены [1].

Многочисленные данные свидетельствуют, что хроническое низкоинтенсивное воспаление играет ключевую роль в патогенезе СНсФВ, которое через фиброз миокарда и повышение остаточного напряжения кардиомиоцитов приводит к прогрессированию диастолической дисфунк-

ции левого желудочка (ЛЖ) [2]. В мире большое внимание уделяют роли растворимых биомаркеров в диагностике СНсФВ и стратификации риска неблагоприятного прогноза. Имеются данные об определенном диагностическом и прогностическом потенциале ряда биомаркеров при СНсФВ [3]. Тем не менее диагностика и стратификация риска при СНсФВ еще далеки от совершенства, поэтому мировым научным сообществом продолжается поиск более точных и чувствительных предикторов.

Определение содержания N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови является одним из ключевых критериев диагностики СНсФВ. Основным стимулом к выработке мозгового натрийуретического пептида становится диастолическое напряжение на стенку ЛЖ. В многочисленных

исследованиях показана высокая диагностическая и прогностическая значимость NT-proBNP при СНсФВ [4]. Тем не менее применение этого теста при СНсФВ имеет целый ряд ограничений, главным из которых является тот факт, что у ряда пациентов с СНсФВ концентрация NT-proBNP может быть в пределах нормы [5].

Одним из наиболее чувствительных маркеров воспаления является С-реактивный белок (СРБ). СРБ — реактант острой фазы, вырабатываемый в гепатоцитах при стимуляции интерлейкинами-6 и -1 и фактором некроза опухоли; однако он может вырабатываться локально макрофагами непосредственно в очагах воспаления. У пациентов с СНсФВ уровень СРБ ассоциируется с большей коморбидной нагрузкой и неблагоприятным прогнозом [6]. У пациентов с хронической одышкой и фракцией выброса $\geq 50\%$ уровень СРБ независимо предсказывал наличие СНсФВ [7]. В систематическом обзоре, суммировавшем результаты протеомных и метаболомных исследований, концентрация СРБ, интерлейкина-6, синдекана-1 и триметиламина-N-оксида была значительно выше у пациентов с СНсФВ по сравнению с контрольной группой [8]. В проспективном многоцентровом исследовании CIRT-CFR у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями снижение коронарного резерва ассоциировалось с содержанием маркеров воспаления (интерлейкинами-6 и -1 β , СРБ) и выраженностью миокардиального стресса [9].

Большие перспективы при СНсФВ связывают с такими биомаркерами, как растворимый ST2 и ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15). Растворимый ST2 синтезируется преимущественно экстракардиально в ответ на гемодинамическую перегрузку и воздействие профибротических стимулов и способен отражать активность профибротических процессов [10]. GDF-15 представляет собой белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора- β и экспрессируется кардиомиоцитами, адипоцитами, макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Уровень его экспрессии возрастает при повреждении тканей (например, при инфаркте миокарда, онкологических заболеваниях), а также при воспалении [11]. В крупном эпидемиологическом фраммингемском исследовании манифестация СНсФВ была связана с повышением уровня NT-proBNP, GDF-15, аденомедуллина и СРБ [12]. Согласно систематическому обзору, определение содержания GDF-15, ST2 и галектина-3 позволяет достаточно точно дифференцировать пациентов с СНсФВ от бессимптомных пациентов, но не от пациентов с СНнФВ [13]. В любом случае прогностическая роль GDF-15 и растворимого ST2 при СНсФВ изучена мало [3].

Цель настоящего исследования — оценка прогностической роли биомаркера гемодинамического стресса NT-proBNP и биомаркеров воспаления и фиброза (вЧСРБ, растворимый ST2 и GDF-15) на крупной отечественной амбулаторной когорте пациентов с СНсФВ в рамках ретроспективного анализа.

Материал и методы

В настоящее ретроспективное когортное исследование включены 348 амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с верифицированным диагнозом СНсФВ, которым за период с 2013 по 2020 г. в поликлиническом отделении Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

было выполнено клинико-инструментальное обследование, и судьбу которых удалось проследить на протяжении по меньшей мере 3 лет (медиана наблюдения составила 5,4 года). Диагноз СНсФВ выставляли на основании наличия симптомов сердечной недостаточности (II—III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца), фракции выброса ЛЖ $\geq 50\%$ и повышения давления наполнения ЛЖ в покое (диастолической дисфункции II—III степени) или при физической нагрузке (в ходе диастолического стресс-теста). Критерием положительного диастолического стресс-теста являлось доплеровское соотношение $E/e' > 14$ вместе с максимальной скоростью трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с, достигнутые на любой ступени нагрузки [14]. В качестве основного объекта наблюдения («первичной конечной точки») рассматривали комбинированный показатель смерти по любой причине и госпитализации из-за обострения СН. Необходимая прогностическая информация была получена путем обзвона пациентов и их родственников, а также извлечением медицинской документации из различных баз данных. В исследование не включались пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, инфильтративными или воспалительными заболеваниями миокарда; констриктивным перикардитом или значимым перикардальным выпотом; значимым поражением клапанов сердца; ишемией миокарда во время стресс-эхокардиографии.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (протокол №11/2019). На исходном визите всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, включавшее оценку клинического состояния (с определением функционального класса сердечной недостаточности, выполнением теста с 6-минутной ходьбой), трансторакальную эхокардиографию в покое, забор крови на определение биомаркеров.

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковых аппаратах Vivid S-70 и Vivid E95 («GE Healthcare», Норвегия). В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции ЛЖ, показатели легочной гемодинамики согласно действующим рекомендациям. Объемы камер сердца и фракцию выброса рассчитывали методом Симпсона. Значения массы миокарда ЛЖ и максимального объема левого предсердия индексировали к площади поверхности тела. Массу миокарда ЛЖ определяли линейным методом по формуле куба [15]. Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ [14]. При этом определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (E) и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') и их соотношение (E/e'). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли по максимальной скорости трикуспидальной регургитации и расчетному давлению в правом предсердии. Сократимость правого желудочка (ПЖ) оценивали по амплитуде смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систолу в M-режиме (показатель TAPSE). Для повышения точности измерений усредняли значения, полученные в 3 последовательных сердечных циклах и более.

На исходном визите у всех участников исследования выполняли забор крови для определения уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), биомаркеров воспаления (высокочувствительного СРБ (вчСРБ)) и фиброза (GDF-15 и растворимого ST2). Количественное определение уровня вчСРБ в сыворотке крови проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN ProSpec («Dade-Behring», Германия) при использовании реагента CardioPhase hsCRP («Siemens», США); остальные биомаркеры определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.5.3). Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха), категориальные переменные — в виде доли от группы и процента наблюдений. Различия параметров между группами проверяли с помощью *U*-теста Манна—Уитни, а для качественных данных — с помощью теста χ^2 . Для оценки взаимосвязи исследуемых показателей с первичной конечной точкой использовали многофакторный логистический регрессионный анализ, показатели выживаемости оценивали с помощью метода множительных оценок Каплана—Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В течение периода наблюдения скончались 73 (21% от всей группы) пациента. Из 275 выживших 93 (27% от всей группы) пациента были госпитализированы по поводу обострения сердечной недостаточности, при этом 36 (39%) из этих пациентов были госпитализированы по меньшей мере дважды. Таким образом, первичное комбинированное осложнение, включающее смерть по любой причине и госпитализацию по поводу обострения сердечной недостаточности, случилось у 166 (48% от всей группы) пациентов; остальные 182 (52% от всей группы) — составили группу контроля (группу выживших без госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности).

При сопоставлении исходных клинических, биомаркерных и гемодинамических характеристик между умершими/госпитализированными из-за обострения СН ($n=166$) и выжившими без подобных госпитализаций ($n=182$) были выявлены многочисленные различия (табл. 1). Пациенты с СНсФВ и неблагоприятным прогнозом были старше, у них чаще встречались фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек. Эти пациенты характеризовались худшим функциональным статусом: у них чаще встречался III функциональный класс СН, они проходили меньшее расстояние за 6 мин по сравнению с выжившими и не имевшими госпитализаций пациентами. У пациентов с неблагоприятным прогнозом содержание маркера миокардиального стресса NT-proBNP, маркера воспаления вчСРБ и маркеров фиброза растворимого ST2 и GDF-15 было выше. У этих пациентов чаще встречалась выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ (II—III степени), что подтверждается большими значениями индексов максимального объема левого предсердия и индекса массы ЛЖ и более частым наличием легочной гипертензии. Пациенты с СНсФВ и неблагоприятным прогнозом реже принимали антагонисты

минералокортикоидных рецепторов и статины и чаще — петлевые диуретики.

С помощью метода Каплана—Мейера мы оценили вероятность выживания пациентов (время до наступления смерти или госпитализации по поводу СН) в зависимости от тех клинико-гемодинамических характеристик, по которым группы сравнения исходно значимо различались. Объединенные данные этого анализа представлены в табл. 2. Достоверную связь с неблагоприятным прогнозом показали фибрилляция предсердий (наличие любой ее формы), функциональный класс СН, выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ, возраст, а также уровень маркера гемодинамического стресса NT-proBNP (во всех случаях $p < 0,01$) и фиброза GDF-15 ($p=0,043$). Различия в концентрации вчСРБ оказались на грани достоверности ($p=0,07$). Не было выявлено сколь-нибудь значимого влияния на прогноз медикаментозной терапии, хотя в случае антагонистов альдостерона снижение риска неблагоприятного прогноза составило 28%, что, однако, не достигло статистической значимости, главным образом из-за небольшого числа пациентов, принимавших эти препараты. По прогностической значимости содержание NT-proBNP превосходило стандартные эхокардиографические показатели, используемые для оценки тяжести диастолической дисфункции/давления наполнения ЛЖ: индекс максимального объема ЛП, систолическое давление в легочной артерии, соотношение E/e' , индекс массы ЛЖ. Прогностическая значимость уровня GDF-15 превосходила таковую для СДЛА, соотношения E/e' и индекса массы ЛЖ (см. табл. 2).

При проведении многофакторного анализа после введения поправок на такие общепринятые факторы риска СНсФВ, как возраст, пол, наличие фибрилляции предсердий, индекс массы тела, уровень креатинина, из биологических маркеров связь с прогнозом сохранялась лишь для NT-proBNP (отношение шансов составило 1,41 при 95% ДИ от 1,04 до 1,89; $p=0,003$), а для уровня GDF-15 связь перестала быть достоверной (ОШ 1,48 при 95% ДИ от 0,96 до 2,80, $p=0,069$).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы оценили прогностическую роль биологических маркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза на крупной амбулаторной отечественной когорте пациентов с СНсФВ. Пациенты с СНсФВ и неблагоприятным прогнозом характеризовались более выраженным гемодинамическим стрессом, воспалительным и профибротическим статусом (более высоким содержанием NT-proBNP, вчСРБ, растворимого ST2 и GDF-15), при этом NT-proBNP и GDF-15 продемонстрировали достоверную связь с неблагоприятным прогнозом в рамках однофакторного анализа, а NT-proBNP — и в рамках многофакторного анализа. По своей прогностической значимости уровни NT-proBNP и GDF-15 превосходили большинство эхокардиографических показателей, используемых для оценки тяжести диастолической дисфункции/давления наполнения ЛЖ.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление играет ключевую роль в патогенезе СНсФВ; оно приводит к фиброзу миокарда и прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ [2]. Фиброз миокарда при СНсФВ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [16]. В контексте

Таблица 1. Исходные клинические и биохимические показатели пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания
Table 1. Baseline clinical and biochemical parameters depending on the disease outcome

Показатель	Умершие по любой причине или госпитализированные из-за СН (n=166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n=182)	p
Клинические данные			
Возраст, годы	70 (64–77)	67 (62–74)	0,002
Женский пол, n (%)	87 (52)	94 (52)	0,89
Медиана наблюдения, годы	5,3 (3,6–6,7)	5,9 (3,5–7,1)	0,39
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 (27,1–35,1)	32,0 (28,4–36,0)	0,07
6-минутный тест ходьбы, м	384 (319–434)	401 (324–473)	0,028
Функциональный класс СН:			0,007
I, n (%)	18 (11)	42 (23)	
II, n (%)	100 (60)	102 (56)	
III, n (%)	48 (29)	38 (21)	
Биохимические данные			
NT-проBNP, пг/мл	291 (183–580)	211 (129–332)	<0,0001
вчСРБ, мг/л	2,0 (1,2–3,6)	1,5 (0,9–2,4)	0,009
Растворимый ST2, нг/мл	26,8 (21,5–31,4)	24,0 (20,6–29,3)	0,011
GDF-15, пг/мл	1360 (1089–1861)	1146 (914–1628)	0,033
Креатинин, мкмоль/л	92 (70–103)	80 (69–97)	0,035
Сопутствующие заболевания			
Избыточный вес/ожирение ¹ , n (%)	149 (90)	169 (93)	0,055
Артериальная гипертензия ² , n (%)	165 (99)	181 (99)	0,93
Фибрилляция предсердий, любая форма, n (%)	87 (52)	45 (25)	<0,0001
Фибрилляция предсердий, постоянная форма, n (%)	29 (18)	9 (5)	0,0002
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, n (%)	58 (35)	36 (20)	0,002
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	59 (36)	61 (34)	0,69
Сахарный диабет, n (%)	65 (39)	65 (36)	0,51
Хроническая болезнь почек ³ , n (%)	61 (37)	48 (26)	0,037
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	39 (24)	32 (18)	0,17
Терапия			
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	146 (88)	160 (88)	0,99
Сакубитрил/валсартан, n (%)	10 (6)	16 (9)	0,33
Глифлозины, n (%)	10 (6)	19 (10)	0,14
Антагонисты альдостерона, n (%)	14 (8)	29 (16)	0,034
Антагонисты кальция, n (%)	68 (41)	74 (41)	0,95
Бета-адреноблокаторы, n (%)	111 (67)	123 (68)	0,89
Петлевые диуретики, n (%)	82 (49)	69 (38)	0,031
Статины, n (%)	104 (63)	133 (73)	0,037
Эхокардиография			
фракция выброса ЛЖ, %	61,6 (57,3–67,0)	61,3 (55,9–65,9)	0,57
КДО ЛЖ, мл	92 (78–109)	94 (78–110)	0,93
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	118,6 (108,5–143,0)	116,0 (104,9–128,0)	0,018
Индекс максимального объема ЛП, мл/м ²	46,0 (38,0–52,5)	39,3 (33,8–44,7)	<0,0001
Митральное соотношение E/e'	13,6 (11,1–17,1)	12,9 (10,9–16,4)	0,35
Диастолическая дисфункция ЛЖ ⁴ :			0,0006
I, n (%)	44 (32)	93 (54)	
II, n (%)	80 (58)	71 (41)	
III, n (%)	13 (10)	9 (5)	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.	37 (29–48)	33 (26–42)	0,004
Легочная гипертензия, n (%)	87 (52)	71 (42)	0,012
TAPSE, см	1,97 (1,64–2,30)	2,10 (1,73–2,30)	0,044

Примечание. Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных. Здесь и далее: СН — сердечная недостаточность; NT-проBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического гормона; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; GDF-15, ростовой фактор дифференциации-15; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БАР — блокатор ангиотензивных рецепторов; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ЛП — левое предсердие; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; E — скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; e' — скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; растворимый ST2 — растворимый интерлейкин-1, подобный рецептору-1; TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца.

¹ — индекс массы тела ≥25 кг/м²; ² — артериальное давление ≥140/90 мм рт.ст.; ³ — расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м²; ⁴ — среди пациентов с синусовым ритмом.

Таблица 2. Данные анализа вероятности выживания пациентов с СНсФВ в зависимости от исходных клинико-гемодинамических характеристик и концентрации биомаркеров

Table 2. Probability of survival of patients with HFpEF depending on baseline clinical and hemodynamic characteristics and concentration of biomarkers

Показатель	Сравниваемые подгруппы	Относительный риск (95% ДИ)	p
Фибрилляция предсердий, любая форма	Есть против нет	2,53 (от 1,83 до 3,51)	<0,0001
Функциональный класс СН	I против III	3,04 (от 1,94 до 4,76)	<0,0001
	I против II	2,50 (от 1,72 до 3,62)	<0,0001
	II против III	1,22 (от 0,83 до 1,79)	0,27
Диастолическая дисфункция ЛЖ	II–III ст. против I ст.	1,80 (от 1,28 до 2,53)	0,0007
NT-проBNP	> медианы против ≤ медианы (240 пг/мл)	1,44 (от 1,05 до 1,96)	0,002
Возраст	> медианы против ≤ медианы (68,4 года)	1,61 (от 1,18 до 2,18)	0,002
Индекс объема ЛП, мл/м ²	> медианы против ≤ медианы (41,5 мл/м ²)	1,55 (от 1,14 до 2,13)	0,006
GDF-15	> медианы против ≤ медианы (1245 пг/мл)	1,68 (от 1,02 до 2,77)	0,043
вчСРБ	> медианы против ≤ медианы (1,8 мг/л)	1,33 (от 0,98 до 1,82)	0,07
СДЛА, мм рт.ст.	> медианы против ≤ медианы (35 мм рт.ст.)	1,27 (от 0,92 до 1,74)	0,14
Антагонисты альдостерона	Есть против нет	0,72 (от 0,45 до 1,16)	0,17
Хроническая болезнь почек	Есть против нет	1,24 (от 0,89 до 1,72)	0,20
Соотношение E/e'	> медианы против ≤ медианы (13,3)	1,21 (от 0,89 до 1,66)	0,23
6-минутный тест ходьбы	≤ медианы против > медианы (396 м)	1,19 (от 0,87 до 1,62)	0,28
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	> медианы против ≤ медианы (117,4 г/м ²)	1,15 (от 0,84 до 1,57)	0,38
Фракция выброса ЛЖ	≤ медианы против > медианы (61,3%)	1,15 (от 0,82 до 1,61)	0,42
TAPSE	≤ медианы против > медианы (2,0 см)	1,10 (от 0,80 до 1,51)	0,57
Статины	Есть против нет	0,92 (от 0,67 до 1,27)	0,61
Растворимый ST2	> медианы против ≤ медианы (25,4 нг/мл)	1,03 (от 0,91 до 1,48)	0,88

Примечание. вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ДИ — доверительный интервал; ЛЖ — левый желудочек.

воспалительной теории СНсФВ определение уровня биомаркеров имеет большое значение в диагностике, оценке тяжести течения и прогноза заболевания, а также в подборе патогенетической терапии. Анализ биомаркеров в крови пациентов с СНсФВ — участников испытания TOPCAT — с использованием мультиплексной тест-системы и последующим машинным обучением позволил выявить несколько комбинаций биомаркеров, с высокой точностью предсказывавших неблагоприятный исход [17]. В этом исследовании высокая предсказательная значимость была продемонстрирована также для GDF-15, растворимого ST2 и NT-проBNP, что согласуется с результатами настоящего исследования.

В настоящем исследовании из всех анализируемых биомаркеров наивысшая прогностическая значимость была показана для маркера миокардиального стресса NT-проBNP, который превосходил эхокардиографические показатели, используемые для оценки тяжести диастолической дисфункции/давления наполнения ЛЖ (соотношение E/e', СДЛА, индекс объема левого предсердия, индекс массы ЛЖ). Данное обстоятельство позволяет предположить, что, несмотря на известные сложности с использованием теста на мозговой натрийуретический пептид для диагностики СНсФВ, содержание этого пептида весьма точно отражает суммарную гемодинамическую нагрузку на сердце (давление наполнения обоих желудочков, объем циркулирующей крови и проч.), от которой в конечном счете и зависит прогноз при СНсФВ.

Помимо NT-проBNP, в настоящем исследовании у пациентов с СНсФВ и неблагоприятным прогнозом существенно выше было и содержание маркера фиброза GDF-15

в крови по сравнению с пациентами с СНсФВ, но без осложнений. Кроме того, GDF-15 достоверно предсказывал неблагоприятный исход СНсФВ, что согласуется с другими исследованиями [18] и подчеркивает важную роль профибротического статуса в определении прогноза СНсФВ. И снова, как и в случае с NT-проBNP, по прогностической значимости тест на GDF-15 опережал многие диастолические эхокардиографические показатели, такие как соотношение E/e', СДЛА и индекс массы ЛЖ. Одним из преимуществ GDF-15 является тот факт, что в отличие от NT-проBNP его уровень не зависит от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий [19]. В настоящем исследовании при проведении многофакторного анализа связь уровня GDF-15 с неблагоприятным прогнозом переставала быть достоверной. В качестве одной из возможных причин подобного можно назвать ретроспективный характер настоящего исследования, из-за чего мы были ограничены в возможности как можно более тщательного исключения из числа участников лиц с другими, помимо фиброза миокарда, профибротическими состояниями, ассоциирующимися с повышенным уровнем GDF-15 в крови. Тем не менее прогностическая значимость GDF-15 при СНсФВ не вызывает сомнений, и поиск подгрупп пациентов с СНсФВ, где GDF-15 будет способен наиболее точно предсказывать прогноз, должен стать предметом дальнейших исследований.

Растворимый ST2 рассматривается как четкий и однозначный маркер системного воспаления и фиброза при СНсФВ. Так, в испытании RELAX была выявлена достоверная связь содержания этого биомаркера в крови пациентов с СНсФВ с провоспалительными сопутствующими

заболеваниями (сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий, почечной дисфункцией), а также с выраженностью застойных явлений [20]. В исследовании STOP-HF с участием «хрупких» пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и СНсФВ было показано, что по своей прогностической значимости растворимый ST2 превосходит NT-proBNP, опухолевый маркер антиген 125 (маркер системного застоя) и маркер повреждения миокарда высокочувствительный тропонин С [21]. Тем не менее в настоящем исследовании, хотя пациенты с СНсФВ и неблагоприятным прогнозом и характеризовались более высоким исходным уровнем растворимого ST2 в крови по сравнению с пациентами без осложнений, но содержание растворимого ST2 не ассоциировалось с неблагоприятным исходом. Эти данные косвенно совпадают с результатами ретроспективного анализа исследования STOP-HF, где уровень растворимого ST2 не продемонстрировал сколько-нибудь предсказательной значимости в развитии СНсФВ [22]. Мы можем гипотезировать, что растворимый ST2 гораздо лучше характеризует прогноз на продвинутых стадиях СНсФВ, но так это или нет, еще лишь предстоит выяснить.

СРБ является предиктором не только развития, но и неблагоприятного течения многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе СН. В наблюдательном исследовании ARIC с участием 4011 человек без сердечно-сосудистых заболеваний повышенный уровень вЧСРБ ассоциировался с более высокими значениями индекса массы ЛЖ и соотношения E/e' (маркера давления наполнения ЛЖ), а также меньшей скоростью подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (скорости e', маркера расслабления ЛЖ) [23]. Кроме того, в этом исследовании повышенный уровень вЧСРБ был связан с риском развития СНсФВ у пожилых пациентов в течение ближайших 5 лет. В настоящем исследовании, хотя пациенты с СНсФВ и неблагоприятным прогнозом и отличались от пациентов с СНсФВ и без осложнений по содержанию вЧСРБ, тем не менее была выявлена лишь тенденция относительно значимости этого биомаркера в определении прогноза СНсФВ (см. табл. 2).

Хорошо известно, что патофизиология СНсФВ неоднородна. Гетерогенность задействованных патофизиологических механизмов объясняет неэффективность многих групп препаратов при СНсФВ. Сопутствующие заболе-

вания, лежащие в основе СНсФВ, вызывают дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла и способствуют поддержанию провоспалительного статуса; при этом бремя коморбидности оказывает непосредственное влияние на прогноз. В многоцентровом исследовании PROMIS-HFpEF показана взаимосвязь между бременем коморбидности, биологическими маркерами воспаления (включая GDF-15) и гемодинамическими показателями [24]. В недавнем обзоре, посвященном анализу диагностической и прогностической значимости различных биомаркеров при СНсФВ, авторы заключили, что на сегодняшний день нет ни одного биомаркера, превосходящего мозговой натрийуретический пептид в диагностическом и прогностическом плане [25]. Тем не менее выявление конкретного профиля биомаркеров, специфического для того или иного клинического фенотипа СНсФВ, может быть многообещающей стратегией в диагностике СНсФВ и разработке персонализированного подхода к лечению СНсФВ, а также в прогнозировании отдаленных исходов.

Заключение

В настоящем ретроспективном когортном исследовании на крупной амбулаторной когорте пациентов с СНсФВ впервые показана прогностическая значимость маркера фиброза GDF-15 и подтверждена высокая прогностическая роль маркера миокардиального стресса NT-proBNP. По прогностической значимости оба биомаркера превосходили большинство стандартных эхокардиографических показателей, используемых для оценки диастолической функции/давления наполнения ЛЖ.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Минздрава России (регистрационный номер 224020100105-5).

Financing. The work was supported by a grant from the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 224020100105-5).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, Aragam J, Benjamin EJ, Larson MG. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007>
2. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40-51. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.10990>
3. Eltelbany M, Shah P, deFilippi C. Biomarkers in HFpEF for Diagnosis, Prognosis, and Biological Phenotyping. *Curr Heart Fail Rep*. 2022;19(6):412-424. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00578-7>
4. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, Bozkurt B, Butler J, Chioncel O, Cleland JGF, Christodorescu R, Del Prato S, Gustafsson F, Lam CSP, Moura B, Pop-Busui R, Seferovic P, Volterrani M, Vaduganathan M, Metra M, Rosano G. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(11):1891-1898. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3036>
5. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, Adamopoulos S, Abdelhamid M, Bistola V, Čelutkienė J, Chioncel O, Farmakis D, Ferrari R, Filippatos G, Hill L, Jankowska EA, Jaarsma T, Jhund P, Lainscak M, Lopatin Y, Lund LH, Milicic D, Mullens W, Pinto F, Ponikowski P, Savarese G, Thum T, Volterrani M, Anker SD, Seferovic PM, Coats AJS. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872-881. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
6. Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, Gong M, Waleed KB, Xia Y, Lee S, Rover L, Liu T, Tse G, Leung KSK, Li KHC. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1141-1150. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09927-x>

7. Ramirez MF, Lau ES, Parekh JK, Pan AS, Owunna N, Wang D, McNeill JN, Malhotra R, Nayor M, Lewis GD, Ho JE. Obesity-Related Biomarkers Are Associated With Exercise Intolerance and HFpEF. *Circ Heart Fail*. 2023;16(11):e010618. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010618>
8. Gui XY, Rabkin SW. C-Reactive Protein, Interleukin-6, Trimethylamine-N-Oxide, Syndecan-1, Nitric Oxide, and Tumor Necrosis Factor Receptor-1 in Heart Failure with Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: a Meta-Analysis. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(1):1-11. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00584-9>
9. Taqueti VR, Shah AM, Everett BM, Pradhan AD, Piazza G, Bibbo C, Hainer J, Morgan V, Carolina do A H de Souza A, Skali H, Blankstein R, Dorbala S, Goldhaber SZ, Le May MR, Chow BJW, deKemp RA, Hage FG, Beanlands RS, Libby P, Glynn RJ, Solomon SD, Ridker PM, Di Carli MF. Coronary Flow Reserve, Inflammation, and Myocardial Strain: The CIRT-CFR Trial. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;8(2):141-151. <https://doi.org/10.1016/j.jacmts.2022.08.009>
10. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020;501:120-130. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.029>
11. Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaidis NC, Kanaka-Gantenbein C, Tentolouris N, Pappasotiropoulos I. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(2):114-125. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1678565>
12. Takvorian KS, Wang D, Courchesne P, Vasan RS, Benjamin EJ, Cheng S, Larson MG, Levy D, Ho JE. The Association of Protein Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2023;16(1):e009446. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009446>
13. Rabkin SW, Tang JK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):799-812. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09913-3>
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsson T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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;28:1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
16. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol Med*. 2020;12(10):e10865. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910865>
17. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, Spires TE, Yarde M, Wang Z, Seiffert DA, Prenner S, Zamani P, Bhattacharya P, Kumar A, Margulies KB, Car BD, Gordon DA, Moore JH, Cappola TP. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.069>
18. Morfino P, Aimò A, Castiglione V, Vergano G, Emdin M, Clerico A. Biomarkers of HFpEF: natriuretic peptides, high-sensitive troponins and beyond. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8):256. <https://doi.org/10.3390/jcdd9080256>
19. Santema BT, Chan MMY, Tromp J, Dokter M, van der Wal HH, Emmens JE, Takens J, Samani NJ, Ng LL, Lang CC, van der Meer P, Ter Maaten JM, Damman K, Dickstein K, Cleland JG, Zannad F, Anker SD, Metra M, van der Harst P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Rienstra M, Lam CSP, Voors AA. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):331-338. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01513-y>
20. AbouEzzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, Stevens SR, Felker GM, Borlaug BA, Chen HH, Tracy RP, Braunwald E, Redfield MM. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004382. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004382>
21. Pacho C, Domingo M, Núñez R, Lupón J, Núñez J, Barallat J, Moliner P, de Antonio M, Santesmases J, Cediel G, Roura S, Pastor MC, Tor J, Bayes-Genis A. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0807-2>
22. Watson CJ, Gallagher J, Wilkinson M, Russell-Hallinan A, Tea I, James S, O'Reilly J, O'Connell E, Zhou S, Ledwidge M, McDonald K. Biomarker profiling for risk of future heart failure (HFpEF) development. *J Transl Med*. 2021;19(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02735-3>
23. Cohen AJ, Teramoto K, Claggett B, Buckley L Jr, Solomon S, Ballantyne C, Selvin E, Shah AM. Mid- to Late-Life Inflammation and Risk of Cardiac Dysfunction, HFpEF and HFrEF in Late Life. *J Card Fail*. 2021;27(12):1382-1392. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.07.006>
24. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, Hage C, Svedlund S, Saraste A, Swat SA, Sanchez C, Njoroge J, Tan RS, Fermer ML, Gan LM, Lund LH, Lam CSP, Shah SJ. Proteomic Evaluation of the Comorbidity-Inflammation Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the PROMIS-HFpEF Study. *Circulation*. 2020;142(21):2029-2044. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045810>
25. Shaik SP, Karan HH, Singh A, Attuluri SK, Khan AAN, Zahid F, Patil D. HFpEF: New biomarkers and their diagnostic and prognostic value. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(1 Pt C):102155. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102155>

Поступила 25.03.2024

Received 25.03.2024

Принята к публикации 26.03.2024

Accepted 26.03.2024

Значение пространственного угла QRS-T как предиктор низкой фракции выброса левого желудочка

© А.В. СОБОЛЕВ, Т.А. САХНОВА, Е.В. БЛИНОВА, Д.В. ДРОЗДОВ, Е.Ш. КОЖЕМЯКИНА, А.Б. БАСИНКЕВИЧ, Ф.Т. АГЕЕВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель работы. Оценка применимости пространственного угла QRS-T (sQRS-Ta) для выявления лиц с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) среди амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы. Проанализированы данные 4499 больных (2309 (51%) мужчин и 2190 (49%) женщин в возрасте 58 [43; 68] лет). ФВ ЛЖ оценивалась при эхокардиографии, sQRS-Ta вычислялся как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T на основе векторэлектрокардиограмм, синтезированных из цифровых электрокардиограмм в 12 отведениях. Непрерывные переменные представлены как медиана [25-й; 75-й перцентиль].

Результаты. Низкая ФВ ЛЖ (<40%) имела у 145 (3%) больных. У больных с ФВ ЛЖ <40% sQRS-Ta был больше, чем при ФВ ЛЖ ≥40% (154 [133; 168]° и 77 [51; 109]° соответственно, $p < 0,0001$). Использование sQRS-Ta позволяло разделять больных с ФВ ЛЖ <40% и ≥40% как в группе в целом (площадь под ROC-кривой ± стандартная ошибка $0,90 \pm 0,02$), так и в подгруппах мужчин и женщин ($0,89 \pm 0,02$ и $0,90 \pm 0,04$ соответственно). Оптимальные пороговые значения sQRS-Ta, определенные с помощью ROC-кривой для выявления низкой ФВ ЛЖ, составили >125° в группе в целом, >128° у мужчин и >118° у женщин, обеспечивая чувствительность 81–87% и специфичность 85–83%. Наибольшая положительная предсказательная ценность достигалась при более высоких значениях sQRS-Ta.

Заключение. Использование sQRS-Ta позволяло разделять больных с ФВ ЛЖ <40% и ≥40% с чувствительностью 82% и специфичностью 85%. Является целесообразным проведение дальнейших исследований, посвященных возможности использования sQRS-Ta для выявления лиц с ухудшением систолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, электрокардиограмма, вычисленная векторэлектрокардиограмма, пространственный угол QRS-T, ЭКГ, вЭКГ.

Информация об авторах:

Соболев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8040-0770>

Сахнова Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5543-7184>

Блинова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8725-7084>

Дроздов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7374-3604>

Кожмякина Е.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-9349-0998>

Басинкевич А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-0720-0227>

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Автор, ответственный за переписку: Сахнова Т.А. — e-mail: tamara-sahnova@mail.ru

Как цитировать:

Соболев А.В., Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Дроздов Д.В., Кожмякина Е.Ш., Басинкевич А.Б., Агеев Ф.Т. Значение пространственного угла QRS-T как предиктор низкой фракции выброса левого желудочка. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):55–61. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902155>

Spatial QRS-T angle as a predictor of low left ventricular ejection fraction

© A.V. SOBOLEV, T.A. SAKHNOVA, E.V. BLINOVA, D.V. DROZDOV, E.SH. KOZHEMYAKINA, A.B. BASINKEVICH, F.T. AGEEV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate predictive value of spatial QRS-T angle (sQRS-Ta) regarding low left ventricular ejection fraction (LV EF) among outpatients with cardiovascular diseases.

Material and methods. We analyzed 4499 patients (2309 (51%) men and 2190 (49%) women) aged 58 [43; 68] years. LV EF was assessed via echocardiography. We assessed sQRS-Ta as a spatial angle between integral QRS and T vectors using vector-EKG synthesized from 12-lead digital electrocardiograms. Continuous variables are presented as medians and interquartile ranges.

Results. Low LV EF (<40%) was present in 145 (3%) patients. In these patients, sQRS-Ta was greater than in patients with LV EF $\geq 40\%$ (154 [133; 168] and 77° [51; 109], respectively, $p < 0.0001$). Spatial QRS-Ta made it possible to separate patients with LV EF <40% and $\geq 40\%$ in the entire group (AUC 0.90 ± 0.02) and subgroups of men and women (AUC 0.89 ± 0.02 and 0.90 ± 0.04 , respectively). Optimal sQRS-Ta cut-off values for low LV EF were $>125^\circ$ in the entire group, $>128^\circ$ in men and $>118^\circ$ in women (sensitivity 81—87%, specificity 85—83%). The highest positive predictive value was achieved at greater sQRS-Ta.

Conclusion. Spatial QRS-Ta made it possible to separate patients with LV EF <40% and $\geq 40\%$ with sensitivity 82% and specificity 85%. Further research devoted to predictive role of sQRS-Ta for left ventricular systolic dysfunction is advisable.

Keywords: chronic heart failure with low ejection fraction, electrocardiogram, computed vector-ECG, QRS-T spatial angle, ECG, vector-ECG.

Information about the authors:

Sobolev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8040-0770>

Sakhnova T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5543-7184>

Blinova E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8725-7084>

Drozdov D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7374-3604>

Kozhemyakina E.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-9349-0998>

Basinkevich A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-0720-0227>

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Corresponding author: Sakhnova T.A. — e-mail: tamara-sahnova@mail.ru

To cite this article:

Sobolev AV, Sakhnova TA, Blinova EV, Drozdov DV, Kozhemyakina ESh, Basinkevich AB, Ageev FT.

Spatial QRS-T angle as a predictor of low left ventricular ejection fraction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):55–61. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902155>

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой здравоохранения, достигая, по данным российских эпидемиологических исследований, распространенности порядка 7% в общей популяции и еще более высокой в старших возрастных группах [1].

Ранняя диагностика и своевременное применение современных видов терапии позволяют снизить как смертность, так и количество повторных госпитализаций пациентов с ХСН.

Согласно современным рекомендациям, всем пациентам с подозрением на ХСН для подтверждения диагноза рекомендуется определение уровня натрийуретических пептидов в крови и проведение эхокардиографии. Однако малая специфичность клинических проявлений ХСН делает потребность в этих исследованиях огромной, что приводит к возникновению проблемы с их доступностью, особенно в первичном звене здравоохранения [2].

В связи с этим в настоящее время идет активный поиск более дешевых и широкодоступных методов (таких как, например, электрокардиограмма (ЭКГ)) для применения на первых этапах диагностики ХСН. Особенно перспективным представляется использование для этих целей одноканальных ЭКГ, полученных при помощи «умных часов» [3], стетоскопов с каналом ЭКГ [4] и т.п.

В последние годы для решения этих задач начала применяться обработка ЭКГ с привлечением искусственного интеллекта. В систематическом обзоре, опубликованном в 2023 г. [5], рассматриваются 15 исследований, в которых изучались алгоритмы 7 исследовательских групп. По их данным, «ЭКГ с искусственным интеллектом» позволяла выявлять систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) с чувствительностью 83% и специфичностью 87%; более того, ложноположительные заключения указывали на риск развития систолической дисфункции ЛЖ в будущем.

Недостатком моделей, созданных с использованием методов искусственного интеллекта, является их «непрозрачность», в силу которой конечный пользователь — врач — не знает, по каким признакам было вынесено заключение, и не может их проверить.

Имеется целый ряд исследований, посвященных связи конкретных изменений ЭКГ с систолической дисфункцией ЛЖ. В качестве таких изменений разные авторы изучали фибрилляцию предсердий, блокаду левой ножки пучка Гиса и электрокардиостимуляцию желудочков [6]; частоту сердечных сокращений, интервал QTc, продолжительность комплекса QRS, фронтальный угол QRS-T, смещение «переходной зоны» и замедление внутреннего отклонения [7]; критерии, оценивающие вольтаж и продолжительность комплексов QRS, а также шкалы, основанные на длительности зубца Q и соотношении R/Q в различных отведениях [8]. Результаты этих исследований неоднозначны, но в любом случае оценка целого набора изменений ЭКГ является довольно трудоемкой и требует привлечения специалистов.

Внедрение в клиническую практику цифровой ЭКГ позволяет вычислять ряд интегральных трехмерных векторкардиографических показателей, которые емко и разносторонне характеризуют особенности электрического ремоделирования миокарда. Одним из таких показателей является пространственный угол QRS-T (sQRS-Ta), который привлекает внимание исследователей в течение двух десятилетий в связи с накоплением все более солидной доказательной базы, касающейся его прогностического значения.

Опубликованный в 2015 г. метаанализ, включивший данные 22 исследований и 164 171 обследованного лица [9], продемонстрировал, что увеличение sQRS-Ta связано с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности как в общей популяции, так и среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

На российской популяции прогностическое значение sQRS-Ta было изучено в ходе 7-летнего наблюдения за участ-

никами исследования ЭССЕ-РФ [10]. К концу периода наблюдения у лиц, имеющих sQRS-Ta $\geq 90^\circ$, относительно лиц с sQRS-Ta $< 90^\circ$ достоверное расхождение кривых выживаемости для необратимых событий (смерть от ССЗ, нефатальные инфаркт миокарда или инсульт) было получено у мужчин, а для комбинированной конечной точки (необратимые события, прогрессирование сердечной недостаточности, реваскуляризация) — как у мужчин, так и у женщин. Первые необратимые события и комбинированные конечные точки у мужчин с sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ возникали раньше, чем с sQRS-Ta $< 90^\circ$.

Все эти данные побудили нас проверить возможность использования sQRS-Ta для выявления лиц с низкой фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Были проанализированы данные 1255 больных, находившихся на стационарном лечении в НИИИК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (в том числе 306 — с гипертонической болезнью, 321 — с аортальным стенозом и 628 — с ишемической болезнью сердца). Низкая ФВ ЛЖ ($< 40\%$) имела у 18% пациентов данной группы. Во всех изученных подгруппах были выявлены достоверные умеренные отрицательные корреляционные связи sQRS-Ta и ФВ ЛЖ. По данным проведенного ROC-анализа, sQRS-Ta позволял разделять больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ и $\geq 40\%$ как в группе в целом, так и в подгруппах с различными ССЗ. В группе в целом пороговое значение sQRS-Ta $> 142^\circ$ позволило достичь чувствительности 80% при специфичности 80% [11].

Цель данной работы — оценить возможность использования sQRS-Ta для выявления лиц с низкой ФВ ЛЖ среди пациентов с ССЗ, проходивших амбулаторное обследование в Консультативно-диагностическом центре ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Материал и методы

Из медицинской информационной системы были отобраны истории болезни 4499 пациентов, в 2021—2022 гг. проходивших амбулаторное обследование в Консультативно-диагностическом центре ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Критерием включения было наличие цифровой ЭКГ и данных эхокардиографического исследования, проведенных с интервалом не более 5 дней.

Электрокардиография

ЭКГ регистрировалась в положении лежа, на свободном дыхании, при стандартизированной установке электродов в 12 отведениях с использованием модульной системы для регистрации и дистанционной передачи ЭКГ EASY ECG (ООО «АТЕС МЕДИКА софт», Россия). Частота дискретизации сигнала составляла 500 Гц, разрешение по амплитуде — приблизительно 0,5 мкВ/разряд. При регистрации ЭКГ все фильтры были отключены (эффективная полоса пропускания от 0,05 до 150 Гц). ЭКГ регистрировалась в автоматическом режиме продолжительностью 30 с.

Ортогональные отведения X, Y, Z векторэлектрокардиограммы (вЭКГ) в системе отведений МакФи—Парунгао формировались из 12 отведений ЭКГ средствами программного обеспечения [12]. Проведение измерений осуществлялось на усредненном кардиокомплексе, который строился автоматически.

sQRS-Ta с точностью до целых градусов вычислялся встроенными средствами программного обеспечения системы как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T.

Для определения интегрального вектора QRS вычислялся интеграл сигнала в каждом из трех ортогональных отведений X, Y и Z между началом комплекса QRS и точкой J, а для определения интегрального вектора T — между точкой J и концом зубца T.

Пространственная величина интегральных векторов QRS и T рассчитывалась по формулам:

$$\begin{aligned} \text{QRS}_{xyz} &= (\text{QRS}_x^2 + \text{QRS}_y^2 + \text{QRS}_z^2)^{0.5}, \\ \text{T}_{xyz} &= (\text{T}_x^2 + \text{T}_y^2 + \text{T}_z^2)^{0.5}, \end{aligned}$$

где нижние индексы x, y и z обозначают компоненты X, Y и Z интегральных векторов QRS и T.

Пространственный угол QRS-T рассчитывался по формуле:

$$\text{sQRS-Ta} = \arccos \left[\frac{(\text{QRS}_x \cdot \text{T}_x) + (\text{QRS}_y \cdot \text{T}_y) + (\text{QRS}_z \cdot \text{T}_z)}{|\text{QRS}_{xyz} \cdot \text{T}_{xyz}|} \right]$$

Эхокардиография

Для вычисления ФВ ЛЖ применялся биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения MedCalc («MedCalc Software BVBA», Бельгия). Непрерывные переменные представлены как медиана и межквартильный размах [25-й; 75-й перцентиль]. Качественные переменные представлены в абсолютных и относительных величинах. Для оценки различий двух независимых количественных переменных использовался U-критерий Манна—Уитни; для определения взаимосвязи между переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для бинарных переменных использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для описания информативности показателей использовали характеристические кривые (ROC-кривые). Чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную ценность вычисляли по общепринятым формулам.

Результаты

В исследование включены 4499 больных (2309 (51%) мужчин и 2190 (49%) женщин в возрасте от 18 до 97 лет, медиана возраста 58 лет, интерквартильный размах [43; 68]); ФВ ЛЖ $< 40\%$ имела у 145 больных (3%; 122 (5%) мужчин и 23 (1%) женщин).

Значения sQRS-Ta в группе составили 79 [52; 112] $^\circ$ (что практически не отличалось от значений, полученных у участников исследований ЭССЕ-РФ [10]).

Характеристика больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ и $\geq 40\%$ представлена в **табл. 1**.

Поскольку группы ФВ ЛЖ $< 40\%$ и $\geq 40\%$ не были сопоставимы по полу и возрасту, осуществлялась проверка, есть ли различия sQRS-Ta в зависимости от пола в этих группах (**табл. 2**).

Таблица 1. Характеристика больных с ФВ ЛЖ <40% и ФВ ЛЖ ≥40%

Table 1. Characteristics of patients with LV EF <40% and LV EF ≥40%

Показатель	ФВ ЛЖ <40% (n=145)	ФВ ЛЖ ≥40% (n=4354)	p
Мужской пол, n (%)	122 (84)	2187 (50)	<0,0001
Женский пол, n (%)	23 (16)	2167 (50)	<0,0001
Возраст, годы	65 [57; 70]	58 [43; 68]	<0,0001
sQRS-Ta, °	154 [133; 168]	77 [51; 109]	<0,0001

Таблица 2. Значения sQRS-Ta в зависимости от пола

Table 2. sQRS-Ta depending on gender

Показатель	ФВ ЛЖ <40%		ФВ ЛЖ ≥40%	
	мужчины (n=122)	женщины (n=23)	мужчины (n=2187)	женщины (n=2167)
sQRS-Ta, °	156 [133; 169]	150 [132; 160]	81 [55; 112]	73 [48; 105]
p	0,12		< 0,0001	

Таблица 3. Коэффициенты корреляции sQRS-Ta

Table 3. sQRS-Ta correlation coefficients

Показатель	ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ ≥40%
Возраст	0,12, p=0,14	0,18, p<0,0001
ФВ ЛЖ	-0,21, p=0,01	-0,20, p<0,0001

Таблица 4. Результаты ROC-анализа по использованию sQRS-Ta для разделения групп ФВ ЛЖ <40% и ФВ ЛЖ ≥40%

Table 4. ROC analysis of sQRS-Ta distinguishing LV EF <40% and LV EF ≥40%

Показатель	Вся группа	Мужчины	Женщины
AUC±SE	0,90±0,02	0,89±0,02	0,90±0,04
95% ДИ	0,89—0,90	0,87—0,90	0,89—0,91
Оптимальный порог по ROC-кривой			
порог	>125°	>128°	>118°
чувствительность, %	82	81	87
специфичность, %	85	85	83
ППЦ, %	15	23	5
ОПЦ, %	99	99	100
Порог с максимальной ППЦ			
порог	>170°	>172°	>152°
чувствительность, %	17	13	48
специфичность, %	99	99	95
ППЦ, %	34	52	10
ОПЦ, %	97	95	99
Порог, полученный в обучающей группе			
порог	>142°	>142°	>130°
чувствительность, %	66	67	74
специфичность, %	91	91	88
ППЦ, %	20	29	6
ОПЦ, %	99	98	100

Примечание. AUC±SE — площадь под ROC-кривой ± стандартная ошибка; ДИ — доверительный интервал; ППЦ — положительная предсказательная ценность; ОПЦ — отрицательная предсказательная ценность.

Также были рассчитаны коэффициенты корреляции (Спирмена) sQRS-Ta с возрастом и ФВ ЛЖ (табл. 3).

При этом коэффициент корреляции (Спирмена) ФВ ЛЖ с возрастом составил -0,35 (p<0,0001). Результаты ROC-

анализа по использованию sQRS-Ta для разделения групп ФВ ЛЖ <40% и ≥40% представлены в табл. 4.

На рис. 1 и 2 приведены различные варианты ЭКГ с увеличением sQRS-Ta. На рис. 1 представлены ЭКГ и вЭКГ

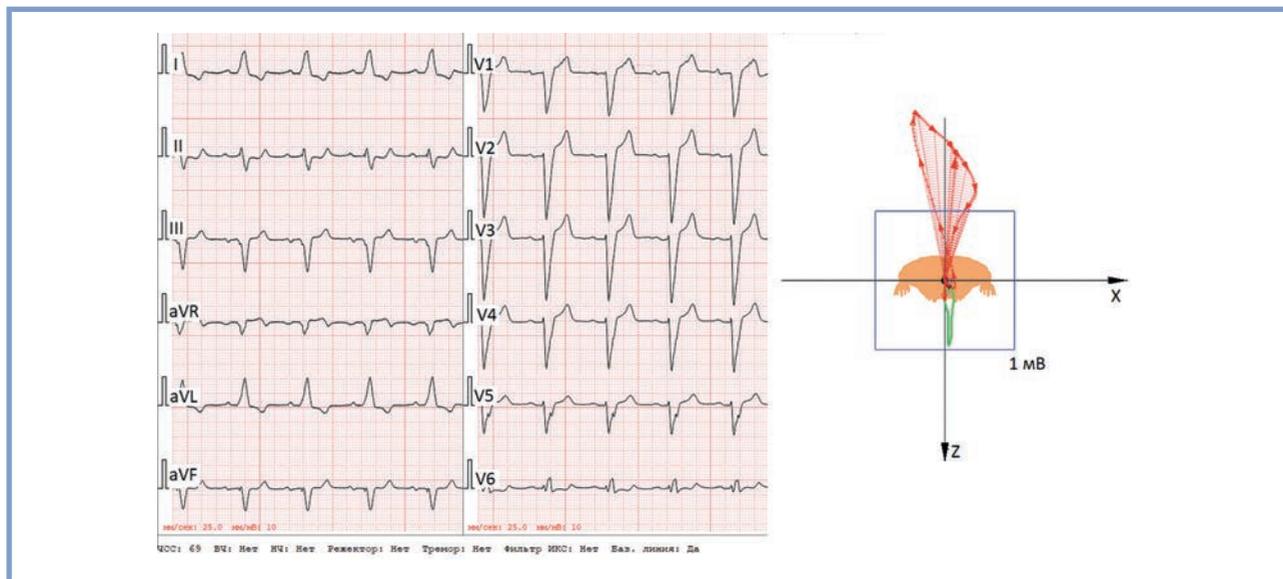


Рис. 1. ЭКГ и вЭКГ мужчины 64 лет; sQRS-Ta 172°. ФВ ЛЖ 31%.

Fig. 1. ECG and vectorECG in a 64-year-old man; sQRS-Ta 172°, LV EF 31%.

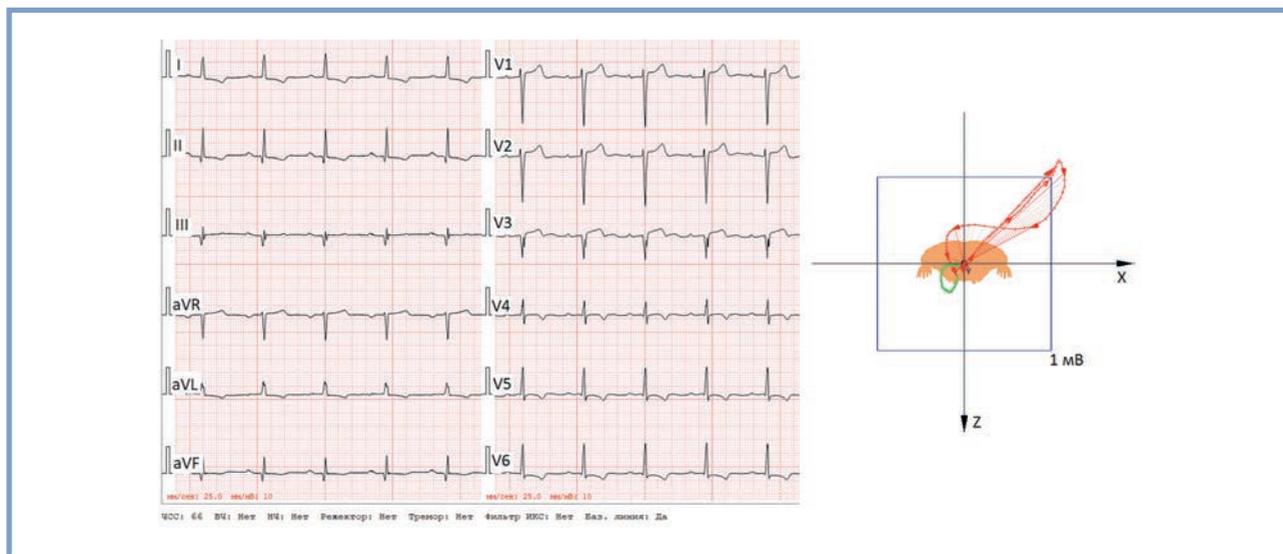


Рис. 2. ЭКГ и вЭКГ мужчины 74 лет; sQRS-Ta 172°. ФВ ЛЖ 34%.

Fig. 2. ECG and vectorECG in a 74-year-old man; sQRS-Ta 172°, LV EF 34%.

в представлении петель QRS и T в горизонтальной плоскости мужчины 64 лет с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертония III степени, достигнут целевой уровень артериального давления, риск 4 (очень высокий). Нарушение ритма и проводимости сердца: блокада левой ножки пучка Гиса, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ХСН с низкой ФВ ЛЖ, Пб стадия, II—III функциональный класс (NYHA). Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение I степени. Диффузный пневмосклероз. Эмфизема легких.

На ЭКГ ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд. в 1 мин, изменение предсердного компонента, АВ блокада I степени, блокада левой ножки пучка Гиса.

На рис. 2 приведены ЭКГ и вЭКГ в представлении петель QRS и T в горизонтальной плоскости мужчины 74 лет с ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения II функционального класса, постинфарктным кардиосклерозом, через 6 лет после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием передней нисходящей артерии, через 4 года после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием огибающей артерии; гипертонической болезнью III стадии с контролируемой артериальной гипертензией; нарушениями ритма сердца: желудочковой экстрасистолией, пробежками желудочковой тахикардии, через 5 лет после имплантации кардиовертера-дефибриллятора; ХСН с низкой ФВ ЛЖ, Пб стадией, II функциональным классом (NYHA); сахарным диабетом 2-го типа.

На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 65 уд. в 1 мин, АВ блокада I степени, признаки изменения миокарда вследствие недостаточности кровоснабжения на фоне рубцового поражения миокарда нижней и передней (верхушечной) локализации с возможным формированием аневризмы.

В обоих случаях наблюдается практически противоположное направление петель комплекса QRS и зубца Т, что обуславливает большое значение угла sQRS-Ta. Также обращает внимание неплоская форма петли комплекса QRS.

Обсуждение

В нашей работе на группе пациентов с относительно низкой долей лиц с низкой ФВ ЛЖ (3%), проходивших обследование в Консультативно-диагностическом центре ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, продемонстрирована возможность использования в ЭКГ показателя sQRS-Ta для выявления лиц с подозрением на наличие низкой ФВ ЛЖ.

Это исследование явилось логическим продолжением нашей предыдущей работы, где подобная возможность была показана на группе пациентов, находившихся на стационарном лечении в НИИИК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», среди которых доля лиц с низкой ФВ ЛЖ составляла 18% (в отличие от 3% в данной работе).

Вопрос о том, какое пороговое значение sQRS-Ta считать оптимальным, до сих пор не решен. Подходы к его выбору обычно зависят от целей и масштабов исследования. Еще одним нерешенным вопросом является возможное использование разных пороговых значений sQRS-Ta для мужчин и женщин.

В исследовании [10] пороговая величина sQRS-Ta, определенная с помощью ROC-кривой для комбинированной конечной точки, составила $\geq 90^\circ$; такие значения sQRS-Ta встречались примерно у 40% обследованных лиц. В этом исследовании гендерные отличия в величине sQRS-Ta наблюдались только у лиц до 45 лет, однако были получены различия в выживаемости мужчин и женщин, имеющих sQRS-Ta $\geq 90^\circ$. У мужчин с sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ по сравнению с sQRS-Ta $< 90^\circ$ расхождение кривых выживаемости было получено как для необратимых событий, так и для комбинированной конечной точки, а у женщин — только для комбинированной конечной точки. Но при этом в целом шанс возникновения необратимых событий у мужчин оказался в 4,35 раза выше, чем у женщин.

Гендерные различия реполяризации желудочков, проявляющиеся в таких показателях ЭКГ, как длительность интервала QT, морфология и амплитуда зубцов Т, sQRS-Ta, связаны с тем, что характеристики потенциала действия и, соответственно, всего процесса реполяризации могут изменяться под влиянием половых гормонов.

Чтобы определить пороговые значения пространственного sQRS-Ta в зависимости от типа неблагоприятного события и степени риска его возникновения [13], была рассчитана информативность sQRS-Ta для трех конечных точек: смерть от ССЗ; необратимое событие; комбинированная конечная точка. Риск возникновения конечных точек увеличивался с увеличением sQRS-Ta для всех конечных точек, причем зависимость имела вид, близкий к линейной. Но пороговые значения sQRS-Ta отличались в зависимости от типа конечной точки [13].

В нашей группе оптимальные пороговые значения sQRS-Ta, определенные с помощью ROC-кривой для выявления низкой ФВ ЛЖ, составили $> 125^\circ$ в группе в целом, $> 128^\circ$ у мужчин и $> 118^\circ$ у женщин. При этом наибольшая положительная предсказательная ценность достигалась при более высоких (порядка 170°) значениях sQRS-Ta. Так, у мужчин пороговое значение sQRS-Ta $> 172^\circ$ позволило достичь положительной предсказательной ценности 52%. У женщин при всех изученных пороговых значениях положительная предсказательная ценность была значительно меньше, чем у мужчин, очевидно, в связи с тем, что в нашей группе доля лиц с низкой ФВ ЛЖ среди мужчин (5%) была значительно больше, чем среди женщин (1%, $p < 0,0001$). В изученной группе доля лиц с sQRS-Ta $> 170^\circ$ составила 2% (73 случая).

Наше исследование имеет ряд ограничений. Оно носило ретроспективный характер. Значения sQRS-Ta не сопоставлялись с наличием симптомов ХСН, шкальными оценками ее симптомов, уровнем натрийуретических пептидов, другими изменениями электрокардиограммы. Не оценивались другие потенциально информативные показатели в ЭКГ, например планарность петли QRS. Также нельзя не упомянуть, что в настоящее время, помимо ФВ ЛЖ, существуют и другие эхокардиографические показатели, более точно отражающие сократительную способность миокарда.

Тем не менее выявленная связь между увеличением sQRS-Ta и ухудшением систолической функции ЛЖ свидетельствует о целесообразности дальнейших исследований в этой области. Необходимо подчеркнуть, что получение значения sQRS-Ta производится в полностью автоматическом режиме и не требует никаких затрат труда медсестры или врача при анализе ЭКГ.

Заключение

В ретроспективном исследовании на группе пациентов с относительно низкой (3%) долей лиц с низкой ФВ ЛЖ, проходивших обследование в Консультативно-диагностическом центре ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, продемонстрирована возможность использования электрокардиографического показателя sQRS-Ta для выявления лиц с подозрением на наличие низкой ФВ ЛЖ.

Оптимальные пороговые значения sQRS-Ta, определенные с помощью ROC-кривой для выявления низкой ФВ ЛЖ, составили $> 125^\circ$ в группе в целом, $> 128^\circ$ у мужчин и $> 118^\circ$ у женщин, обеспечивая чувствительность 81–87% и специфичность 85–83%.

Наибольшая положительная предсказательная ценность достигалась при более высоких значениях sQRS-Ta (порядка 170°). У мужчин пороговое значение sQRS-Ta $> 172^\circ$ позволило достичь положительной предсказательной ценности 52%. У женщин при всех изученных пороговых значениях положительная предсказательная ценность была меньше, чем у мужчин, очевидно, в связи с тем, что доля лиц с низкой ФВ ЛЖ среди мужчин значительно больше.

В свете полученных данных представляется целесообразным проведение дальнейших исследований, посвященных возможности использования sQRS-Ta для выявления лиц с ухудшением систолической функции ЛЖ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
2. Бойцов С.А., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Рейтблат О.М., Быков А.Н., Спасенков Г.Н., Шестова И.И., Макаров С.А., Гучаев Р.В., Черепенин С.М., Межонов Е.М., Сипачев Н.В., Кушева А.М., Горбунова Е.В., Закутная Е.А., Сприкут А.А., Анненкова Ж.Е., Дурнова Е.С., Айрапетян А.А., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Агеев Ф.Т. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных регионах Российской Федерации. Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиологический вестник*. 2023;18(2):19-28. Boytsov SA, Blankova ZN, Svirida ON, Reitblatt OM, Bykov AN, Spasenkov GN, Shestova II, Makarov SA, Guchaev RV, Cherepenin SM, Mezhanov EM, Sipachev NV, Kusheva AM, Gorbunova EV, Zakytnaya EA, Sprykut AA, Annenkov JE, Durnova ES, Ayrapetyan AA, Zhirov IV, Tereshchenko SN, Ageev FT. The first results of advanced medical care for chronic heart failure in different regions of the Russian Federation. Part I. Organization of care for chronic heart failure and prevalence of disease with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(2):19-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231802119>
3. Kwon JM, Jo YY, Lee SY, Kang S, Lim SY, Lee MS, Kim KH. Artificial Intelligence-Enhanced Smartwatch ECG for Heart Failure-Reduced Ejection Fraction Detection by Generating 12-Lead ECG. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3): 654. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030654>
4. Bachtiger P, Petri CF, Scott FE, Ri Park S, Kelshiker MA, Sahemey HK, Dumea B, Alquero R, Padam PS, Hatrick IR, Ali A, Ribeiro M, Cheung WS, Bual N, Rana B, Shun-Shin M, Kramer DB, Fragoyannis A, Keene D, Plymen CM, Peters NS. Point-of-care screening for heart failure with reduced ejection fraction using artificial intelligence during ECG-enabled stethoscope examination in London, UK: a prospective, observational, multicentre study. *Lancet Digital Health*. 2022;4(2):e117-e125. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00256-9](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00256-9)
5. Bjerckén LV, Rønborg SN, Jensen MT, Ørting SN, Nielsen OW. Artificial intelligence enabled ECG screening for left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *Heart Failure Reviews*. 2023;28(2):419-430. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10283-1>
6. Olesen LL, Andersen A. ECG as a first step in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the elderly. *ESC Heart Failure*. 2016;3(1):44-52. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12067>
7. Reinier K, Aro AL, Uy-Evanado A, Rusinaru C, Chugh HS, Shiota T, Jui J, Chugh SS. Electrical surrogate for detection of severe left ventricular systolic dysfunction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(6):e12591. <https://doi.org/10.1111/anec.12591>
8. Panicker GK, Narula DD, Albert CM, Lee DC, Kothari S, Goldberger JJ, Cook N, Schaechter A, Kim E, Moorthy MV, Pester J, Chatterjee NA, Kadish AH, Karnad DR. Validation of electrocardiographic criteria for identifying left ventricular dysfunction in patients with previous myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2021;26(2):e12812. <https://doi.org/10.1111/anec.12812>
9. Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136174>
10. Муромцева Г.А., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Айду Э.А., Капустина А.В., Трунов В.Г., Баланова Ю.А., Ефанов А.Ю., Шальнова С.А. Прогноз выживания у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5101. Muromtseva GA, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Aidu EA, Kapustina AV, Trunov VG, Balanova YuA, Efanov AYU, Shalnova SA. Survival prognosis in individuals with a high spatial QRS-T angle. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5101. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5101>
11. Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Связь пространственного угла QRS-T с систолической дисфункцией левого желудочка при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиологический вестник*. 2023;18(Спецвыпуск):180. Blinova EV, Sakhnova TA. Correlation of the spatial angle of QRS-T with systolic dysfunction of the left ventricle in various cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(Spec.):180. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180223>
12. Трунов В.Г., Айду Э.А., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Синтез сигналов скорректированных ортогональных отведений Макфи-Парунгао по данным электрокардиограммы в 12 отведениях. *Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика*. 2017;14(311):16-20. Trunov VG, Aidu EA, Blinova EV, Sakhnova TA. Synthesis of McFee-Parungao corrected orthogonal lead system signals from 12 lead electrocardiogram. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya funktsional'naya diagnostika*. 2017;14(311):16-20. (In Russ.).
13. Муромцева Г.А., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Шальнова С.А. Зависимость риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события от величины пространственного угла QRS-T на электрокардиограмме. 24-й конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 16-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», IX-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России. Сборник тезисов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6S):28. Muromtseva GA, Kutsenko VA, Ivlev OE, Balanova YuA, Kapustina AV, Yarovaya EB, Shalnova SA. Dependence of the risk of adverse cardiovascular events on the magnitude spatial angle QRS-T on the electrocardiogram. 24th Congress of the Russian Society of Holter Monitoring and Non-Invasive Electrophysiology, 16th All-Russian Congress «Clinical Electrocardiology», IX All-Russian Conference of Pediatric Cardiologists of the FMBA of Russia. Collection of Abstracts. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6S):28. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-6S>

Поступила 01.08.2023

Received 01.08.2023

Принята к публикации 27.09.2023

Accepted 27.09.2023

Результаты применения оригинальной и генерической форм клопидогрела после имплантации российских коронарных стентов с лекарственным покрытием

© А.В. РУСТОМЯН, С.А. КОНДРАШИН, В.В. ФОМИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнить дезагрегантную эффективность оригинального клопидогрела и его генерического аналога у пациентов после имплантации российских стентов с лекарственным покрытием.

Материал и методы. По данным аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов сравнивался антиагрегационный эффект на 3-и сутки и через 1 мес приема клопидогрела и его генерического аналога.

Результаты. Через 3 дня после приема клопидогрела АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в группе оригинального клопидогрела составила 36,5%, в группе генерического аналога — 39,1%. Через 1 мес АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в группе оригинального препарата имела показатель 38,9%, в группе генерического аналога — 43,7%. По результатам клинического наблюдения, в сроке от 12 до 52 мес после стентирования не возникли большие кардиальные события (кардиальная смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента, рестеноз стента, повторная реваскуляризация целевого сосуда, возврат или прогрессирование стенокардии).

Заключение. Проведенный анализ показал отсутствие значимого отличия по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и частоте развития больших кардиальных событий у пациентов, принимающих оригинальный клопидогрел или его генерический аналог в течение 1 года наблюдения.

Ключевые слова: клопидогрел, генерический аналог клопидогрела, коронарное стентирование, АДФ-индуцированная агрегация, российские стенты с лекарственным покрытием.

Информация об авторах:

Рустомян А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7268-784X>

Кондрашин С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3492-9446>

Фомин В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Автор, ответственный за переписку: Рустомян А.В. — e-mail: rustomyan_a_v@staff.sechenov.ru

Как цитировать:

Рустомян А.В., Кондрашин С.А., Фомин В.В. Результаты применения оригинальной и генерической форм клопидогрела после имплантации российских коронарных стентов с лекарственным покрытием. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):62–66.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902162>

Therapy with original and generic forms of clopidogrel after implantation of Russian drug-eluting coronary stents

© A.V. RUSTOMYAN, S.A. KONDRASHIN, V.V. FOMIN

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. To compare antiplatelet efficacy of original clopidogrel and its generic analogue after implantation of Russian drug-eluting stents.

Material and methods. Considering ADP-induced platelet aggregation, we compared aggregation in 3 and 30 days after intake of original and generic clopidogrel.

Results. After 3 days, ADP-induced platelet aggregation was 36.5% and 39.1%, after a month — 38.9% and 43.7%, respectively. There were no major cardiac events (cardiac death, non-fatal acute myocardial infarction, stroke, stent thrombosis, stent restenosis, repeated target vessel revascularization, recurrence or progression of angina pectoris) throughout 12–52 months after stenting.

Conclusion. We found no significant between-group difference in ADP-induced platelet aggregation and incidence of major cardiac events.

Keywords: clopidogrel, generic analogue of clopidogrel, coronary stenting, ADP-induced aggregation, Russian drug-eluting stents.

Information about the authors:

Rustomyan A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7268-784X>

Kondrashin S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3492-9446>

Fomin V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Corresponding author: Rustomyan A.V. — e-mail: rustomyan_a_v@staff.sechenov.ru

To cite this article:

Rustomyan AV, Kondrashin SA, Fomin VV. Therapy with original and generic forms of clopidogrel after implantation of Russian drug-eluting coronary stents. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):62–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902162>

Введение

Согласно рекомендациям РКО и Европейского общества кардиологов, после чрескожного коронарного вмешательства пациентам необходим прием двойной антиагрегантной терапии аспирином и ингибитором P2Y₁₂ (клопидогрелом, тикагрелором, прасугрелом) [1–3].

Клопидогрел является необратимым ингибитором активности P2Y₁₂, что препятствует его связыванию с аденозиндифосфатом (АДФ) и, таким образом, угнетает агрегацию тромбоцитов. Являясь пролекарством, он биотрансформируется в печени с участием цитохрома P-450 до активного метаболита. Максимальная концентрация препарата в крови наступает примерно через 45 мин и составляет 22–25 нг/мл. Период полураспада после перорального приема 75 мг клопидогрела составляет примерно 6 ч [4].

В Российской Федерации оригинальный клопидогрел и его генерические аналоги представляют собой гидросульфат. В других странах могут производить генерические аналоги клопидогрела в виде бисульфата, бесилата.

Пациенты выбирают дженерические препараты в силу их ценовой доступности: 80% принимают дженерики клопидогрела [5]. Применение более доступных по цене воспроизведенных лекарственных средств способствует увеличению приверженности пациентов лечению. В России зарегистрированы 32 торговых наименования клопидогрела, 31 из которых — генерические [6]. По данным Б.Г. Алякяна и соавт. [7], в 2020 г. в России было имплантировано 350 774 коронарных стента, из них с лекарственным покрытием — 287 499 (82%), среди которых коронарные стенты отечественного производства составили более 30%.

Таким образом, имеются предпосылки для оценки эффективности и безопасности генерических аналогов клопидогрела после имплантации российских стентов с лекарственным покрытием.

Цель исследования — сравнить дезагрегантную эффективность оригинального клопидогрела и его генерического аналога у пациентов после имплантации российских стентов с лекарственным покрытием.

Материал и методы

Для оценки эффективности антиагрегантной терапии пациентов использовалась АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Данное исследование проводилось в межклической коагулологической лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Анализ проводился турбидиметрическим оптическим методом по Борну и О'Брайену, при котором регистрируются изменения светопропускания богатой тромбоцитами плазмы после добавления индуктора агрега-

ции. Исследование проводилось на импедансном агрегометре Chrono-Log 590-2D. Агрегацию тромбоцитов проводили не позднее 2 ч после взятия венозной крови в пробирку, содержащую 3,8% раствор цитрата натрия. Концентрация АДФ-индуктора составляла 1,25 мкг/мл. Агрегатограмма выполнялась до приема клопидогрела, на 3-и сутки после приема антиагрегантов и через 1 мес двойной антиагрегантной терапии. Насыщающая доза клопидогрела в день чрескожного коронарного вмешательства составляла 600 мг, с последующим переходом на 75 мг/сут. До агрегатограммы пациенты уже принимали ацетилсалициловую кислоту. Референсные значения 37–67%. Приверженность пациентов терапии оценивалась по результатам анкетирования с помощью шкалы комплаентности Мориски—Грин (1986).

Критериями включения являлись пациенты со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса, которым при наличии по данным коронарографии гемодинамически значимых стенозов проведена имплантация отечественных стентов коронарных артерий с лекарственным покрытием (Resolute Integrity, PutNiy) с последующей двойной антиагрегантной терапией аспирином и оригинальным клопидогрелом или его генерическим аналогом. По показаниям в разные сроки после стентирования пациентам выполнялась контрольная коронарография или мультиспиральная (МСКТ)–коронарография [8] для оценки состояния имплантируемых стентов. *Критериями исключения* являлись противопоказания к применению ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогрела, лабораторная резистентность к клопидогрелу, терапия варфарином. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Шестьдесят семь пациентов (44 мужчины, 23 женщины) после имплантации коронарных стентов отечественного производства с лекарственным покрытием получали оригинальный ($n=35$) или генерический аналог клопидогрела ($n=32$) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой ($n=67$). Средний возраст пациентов в группе оригинального клопидогрела (1-я группа) составил $61,2 \pm 3,6$ года, в группе его генерического аналога (2-я группа) — $62,9 \pm 3,9$ года. Пациентам в первой группе имплантировано 30 стентов Resolute Integrity и 23 стента PutNiy, во 2-й группе — 26 стентов Resolute Integrity, 25 стентов PutNiy. Коронарный стент Resolute Integrity — металлический стент из кобальт-хромового сплава L605, покрыт слоем биосовместимого полимера BioLinx, содержащего зотаролимус, толщиной балок 0,091 мм. Данный стент Resolute Integrity является полным аналогом стента Resolute Integrity, выпускаемого компанией «Medtronic» (США). Коронарный стент PutNiy («RK Group») зарегистрирован Росздравнадзором в октябре 2020 г. Он представляет стент дизайна открытой ячейки из кобальт-хромового сплава L605, покрытого лекар-

Характеристика 67 обследованных пациентов в группах оригинального клопидогрела и его генерического аналога

Characteristics of patients in both groups

Параметр	Оригинальный клопидогрел (n=35)	Генерический аналог (n=32)	p
Мужчины, n (%)	24 (68)	20 (63)	0,856
Женщины, n (%)	11 (32)	12 (37)	0,467
Возраст = Мср±м, годы	61,6±4,8	62,3±4,5	0,132
Стенокардия, класс ФК			
II ФК, n (%)	25 (77)	28 (87)	0,654
III—IV ФК, n (%)	10 (23)	4 (13)	0,521
Курение, n (%)	22 (64)	19 (60)	0,572
Гиперхолестеринемия, n (%)	29 (83)	25 (78)	0,572
Сахарный диабет, n (%)	9 (27)	12 (36)	0,395
ИМ в анамнезе, n (%)	16 (47)	13 (40)	0,278
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	3 (9)	2 (6)	0,278
Стент Resolute Integrity	30 стентов (54%)	26 стентов (46%)	0,125
Стент PutNiy	23 стентов (48%)	25 стентов (52%)	0,095
Длина стентов = Мср±м, мм	26,5±10,9	27,4±11,4	0,075
Диаметр стентов = Мср±м, мм	3,4±0,51	3,3±0,43	0,075

Примечание. ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ственным веществом сиролimus и биостабильным полимером, толщиной балки 0,075 мм.

В нашей работе для определения лабораторной резистентности к клопидогрелу использовалась степень уменьшения интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (СУИА). Данный показатель рассчитывался по формуле:

$$\text{СУИА} = (\text{АТ}_{\text{исх}} - \text{АТ}_{\text{леч}} / \text{АТ}_{\text{исх}}) \cdot 100\%,$$

где $\text{АТ}_{\text{исх}}$ — исходная интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, $\text{АТ}_{\text{леч}}$ — интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при терапии [9].

Лабораторная резистентность представляет собой недостаточное снижение реактивности тромбоцитов при применении антитромбоцитарных средств. Данное понятие не тождественно клинической резистентности к антиагрегантам, при котором происходит сердечно-сосудистое событие при применении антитромбоцитарных средств.

В таблице отражены данные 67 обследованных пациентов в группах сравнения.

Пациенты по изучаемым параметрам в группах сравнения статистически достоверно не отличались.

Результаты

При СУИА <30% (при приверженности пациентов лечению) пациенты считались резистентными к клопидогрелу [9]. Данное состояние возникло у 5 (7,5%) больных. Из них 3 пациента получали клопидогрел, 2 — его генерический аналог. Данные пациенты были исключены из исследования. До приема клопидогрела АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в 1-й группе составила 79%, во 2-й — 74%.

На 3-и сутки и через 1 мес применения оригинального клопидогрела или генерического в сочетании с аспирином сравнивалась их антиагрегантная функция с помощью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Через 3 дня АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в группе оригинального препарата составила 36,5±2,3% (32 пациента), в группе дженерика — 39,1±2,9% (30 человек) ($p=0,125$).

Через 30 дней определили агрегацию тромбоцитов у 28 пациентов группы оригинального клопидогрела и 27 — его генерического аналога. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов через 1 мес лечения в 1-й группе составила 38,9±3,1%, во 2-й — 43,7±3,3% ($p=0,95$). Таким образом, данные лекарственные препараты статистически достоверно не отличаются между собой по дезагрегантной способности.

Четырнадцать пациентам в сроки от 12 до 52 мес (Мср=26,2±15,1 мес) после имплантации стента при наличии сомнительной нагрузочной пробы и желании пациента проведена контрольная коронарография ($n=10$) и МСКТ-коронарография ($n=4$). Шесть пациентов получили оригинальный клопидогрел, 8 — генерический аналог. Ни у одного пациента данных за тромбоз стента получено не было. У остальных пациентов через 21,8±4,1 мес по результатам наблюдения после стентирования не возникли большие коронарные события (кардиальная смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента, рестеноз стента, повторная реваскуляризация целевого сосуда, возврат или прогрессирование стенокардии). Однако, учитывая отсутствие развития конечных точек у пациентов в нашей работе, необходимо дальнейшее проведение исследований для их оценки.

Обсуждение

В настоящее время световая трансмиссионная агрегометрия широко используется в клинической практике для оценки реактивности тромбоцитов в связи с доступностью и экономичностью методики. Но рутинная оценка агрегации тромбоцитов у пациентов, принимающих антиагреганты, не рекомендована потому, что модификация терапии на

основании тестов не улучшает результаты лечения. Стоит отметить, что оптическая агрегатометрия имеет ряд ограничений: невозможность определения универсальных «отрезных точек», характеризующих прогностически неблагоприятный уровень агрегации тромбоцитов, а также зависимость уровня АТ от клинических факторов [10].

Было проведено множество исследований, сравнивающих клиническую эффективность и безопасность оригинального клопидогрела и его генерических аналогов после стентирования коронарных артерий импортными стентами. По данным испанского ретроспективного исследования 5990 пациентов с острым коронарным синдромом, продемонстрирована более высокая приверженность пациентов лечению оригинальным клопидогрелом [11]. Ретроспективное отечественное исследование продемонстрировало более низкую частоту осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде после стентирования, принимающих оригинальный клопидогрел и генерический аналог: инфаркта миокарда (2,8% против 7,5%; $p < 0,05$), тромбоза стента (0,9% против 5,7%; $p < 0,05$), повторного стентирования коронарных артерий (0,9% против 2,8%; $p < 0,05$) [12]. Вероятно, это могло быть связано с более частым использованием голометаллических стентов, которых в то время в России, по данным Б.Г. Alekяна и соавт. [13], было имплантировано 27 042 (53,7%) из 50 360 стентов. Отечественных коронарных стентов с лекарственным покрытием тогда еще не производили. В наших группах пациентов данных осложнений выявлено не было.

Проведен большой метаанализ в исследованиях, сравнивающих клиническое воздействие различных фирменных и непатентованных сердечно-сосудистых препаратов на людей, получающих лечение в реальных условиях ($n \geq 1\,000\,000$ пациентов, средний возраст 65 ± 10 лет; 42% женщин). В общей сложности 60% исследований не выявили различий между типами лекарств, в то время как в 26% — пришли к выводу, что фирменный препарат более эффективен или безопасен [14]. По этим данным нельзя сделать какой-либо однозначный вывод относительно эффективности и безопасности генерических препаратов в кардиологии.

По результатам иранского перекрестного слепого исследования у 129 человек, генерическая форма клопидогрела существенно не отличалась от оригинальной торговой марки по данным АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Средняя агрегация тромбоцитов на 30-й день составила $13,7 \pm 7,0$ в группе Плавикса и $14,8 \pm 5,8$ в группе Os-

vix ($p=0,35$) [15], нами получены похожие результаты. Наши данные также подтверждают результаты отечественного исследования 57 пациентов — одинаковая остаточная реактивность тромбоцитов после приема Клапикса и Плавикса в двух группах свидетельствует об их терапевтической эквивалентности [16].

Показатели резистентности к антитромбоцитарному препарату клопидогрелу значительно снизились с момента перехода на генерические препараты. Необходимо дальнейшее изучение влияния variability между препаратами бисульфата клопидогрела [17], чтобы свести к минимуму различия между производителями.

При сравнении концентрации активного метаболита оригинального препарата клопидогрела и 2 его генерических аналогов у пациентов с помощью жидкостной хроматографии [18] не было выявлено различий (средняя концентрация составила $12,7 \pm 5$ пг/мкл по сравнению с $13,0 \pm 4$ и $14,4 \pm 4$ пг/мкл соответственно). Также в этом исследовании не выявлено достоверных различий по данным АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов между препаратами. По данным ретроспективного исследования [19], оценивавшего клинические показатели применения 2 пероральных форм клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца (после имплантация стентов с лекарственным покрытием) в течение 1 года, были продемонстрированы сходные показатели МАСЕ у двух групп. В греческом исследовании [20], включающем пациентов с острым коронарным синдромом ($n=1194$), принимающих генерический или оригинальный клопидогрел (87 и 13% пациентов соответственно), также не выявлено значимых различий МАСЕ в течение 1 года наблюдения.

Заключение

Проведенный анализ показал отсутствие значимого отличия по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и частоте развития больших коронарных событий в течение 1 года наблюдения у пациентов, вошедших в наше исследование после стентирования отечественными коронарными стентами с лекарственным покрытием, при применении оригинального клопидогрела или генерического аналога.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>
2. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *New England Journal of Medicine*. 1996;334:1084-1089.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
4. Электронный сайт справочник лекарств по ГРЛС МинЗдрава РФ. Электронный сайт справочник лекарств по ГРЛС МинЗдрава РФ. (In Russ.).
5. Зырянов С.К., Думченко Е.В. Анализ структуры потребления анти-тромбоцитарных препаратов на российском фармацевтическом рынке: 2014—2016 гг. *Качественная Клиническая Практика*. 2017;(2):29-34. Zyryanov SK, Dumchenko EV. Analysis of the structure of consumption of antiplatelet drugs in the Russian pharmaceutical market: 2014—2016. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;(2):29-34. (In Russ.).
6. Андреева А.В., Филиппов Е.В. Клопидогрел: оригинальный препарат или дженерик? *Доктор.Ру*. 2020;19(11):17-21.

- Andreeva AV, Filippov EV. Clopidogrel: original drug or generic? *Doctor.Ru*. 2020;19(11):17-21. (In Russ.).
https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-17-21
7. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2020 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(S):S5-S248.
Alekyan BG, Grigor'yan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2020). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2021;8(Special Issue):S5-S248. (In Russ.).
 8. Серова Н.С., Кондрашина О.С., Кондрашин С.А. Объемная динамическая 640-срезовая компьютерная томография коронарных артерий. *Медицинская визуализация*. 2018;(4):32-39.
Serova NS, Kondrashina OS, Kondrashin SA. Volumetric dynamic 640-slice CT of coronary arteries. *Medical Visualization*. 2018;(4):32-39. (In Russ.).
https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-32-39
 9. Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся селективному стентированию коронарных артерий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(1):23-30.
Sulimov VA, Moroz EV. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(1):23-30. (In Russ.).
https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-1-23-30
 10. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Российский кардиологический журнал*. 2015;3(119):25-34.
Komarov AL, Panchenko EP. Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in chd patients taking antiplatelet medications. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;3(119):25-34. (In Russ.).
 11. Sicras-Mainar A, Escobar-Cervantes C, Micó-Pérez RM, Llisterri-Caro JL. Consecuencias clínicas y económicas en pacientes que inician tratamiento con clopidogrel de marca vs. genérico: estudio retrospectivo de vida real. *Semergen*. 2020;46(1):16-26.
https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.004
 12. Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств. *Качественная клиническая практика*. 2010;1:61-67.
Dronova EP, Lopatin YuM. Clinical and economic analysis of the original and generic forms of clopidogrel in coronary heart disease after endovascular interventions. *Good Clinical Practice*. 2010;1:61-67. (In Russ.).
 13. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;2(5):93-240.
Alekyan BG, Grigor'yan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Endovaskulyarnaya Khirurgiya (Russian Journal of Endovascular Surgery)*. 2018;2(5):93-240. (In Russ.).
 14. Leclerc J, Thibault M, Midiani Gonella J, Beaudoin C, Sampalis J. Are Generic Drugs Used in Cardiology as Effective and Safe as their Brand-name Counterparts? A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs*. 2020;80(7):697-710.
https://doi.org/10.1007/s40265-020-01296-x
 15. Hajizadeh R, Ghaffari S, Ziaee M, Shokouhi B, Separham A, Sarbakhsh P. In vitro inhibition of platelets aggregation with generic form of clopidogrel versus branded in patients with stable angina pectoris. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2017;9(4):191-195.
https://doi.org/10.15171/jcvtr.2017.33
 16. Скотников А.С., Сизова Ж.М., Багликов А.Н., Рожнова О.Г., Новицкий Н.И. Сравнение влияния на агрегацию тромбоцитов оригинального препарата (Плавикс) и его дженерика (Клапитакс): результаты наблюдательного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):75-81.
Skotnikov AS, Sizova ZM, Baglikov AN, Rozhnova OG, Novitsky NI. Comparison of the original (Plavix) and generic (Clapitax) clopidogrel on platelet aggregation: observational study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):75-81. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81
 17. Westphal ES, Aladeen T, Vanini D, Rainka M, McCadden K, Gengo FM, Bates V. Generic Clopidogrel: Has Substitution for Brand Name Plavix® Been Effective? *Journal of Pharmacy Practice*. 2022;35(4):536-540.
https://doi.org/10.1177/0897190021997006
 18. Wójcik T, Szymkiewicz P, Ściborski K, Łukaszewski M, Onisk G, Mysiak A, Gamian A, Wiśniewski J, Dobosz T, Lebioda A, Jonkisz A, Protasiewicz M. Original and generic clopidogrel: A comparison of antiplatelet effects and active metabolite concentrations in patients without polymorphisms in the AB-CB1 gene and the allele variants CYP2C19*2 and *3. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2021;30(5):485-489.
https://doi.org/10.17219/acem/133811
 19. Park YM, Ahn T, Lee K, Shin KC, Jung ES, Shin DS, Kim MG, Kang WC, Han SH, Choi IS, Shin EK. A comparison of two brands of clopidogrel in patients with drug-eluting stent implantation. *Korean Circulation Journal*. 2012;42(7):458-463.
https://doi.org/10.4070/kcj.2012.42.7.458
 20. Patsourakos NG, Kouvari M, Kotidis A, Kalantzi KI, Tsoumani ME, Anastasiadis F, Andronikos P, Aslanidou T, Efraimidis P, Georgiopoulos A, Gerakiou K, Grigoriadou-Skouta E, Grigoropoulos P, Hatzopoulos D, Kartalis A, Lyras A, Markatos G, Mikrogeorgiou A, Myroforou I, Orkopoulos A, Pavlidis P, Petras C, Riga M, Skouloudi M, Smyrnioudis N, Thomaidis K, Tsikouri GE, Tsikouris EI, Zisimos K, Vavoulis P, Vitali MG, Vitsas G, Vogiatzidis C, Chantanis S, Fousas S, Panagiotakos DB, Tselepis AD. The incidence of recurrent cardiovascular events among acute coronary syndrome patients treated with generic or original clopidogrel in relation to their sociodemographic and clinical characteristics. The Aegean study. *Archives of Medical Science*. 2020;16(5):1013-1021.
https://doi.org/10.5114/aoms.2020.95878

Поступила 16.08.2023

Received 16.08.2023

Принята к публикации 01.11.2023

Accepted 01.11.2023

Роль внутрисосудистой визуализации в определении тактики лечения пациента с ИМбпST и отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий

© Д.А. ВОРОБЬЕВСКИЙ^{1,2}, К.Л. КОЗЛОВ², С.Г. ШЕРБАК^{1,3}, Д.Н. ЛАЗАКОВИЧ^{1,3}

¹СПбГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», Санкт-Петербург, Курортный р-н, г. Сестрорецк, Россия;

²АННО ВО НИИ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение. Инфаркт миокарда с отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) является достаточно редким заболеванием. Выявление причины и оценка характера поражения коронарных артерий при MINOCA могут быть затруднительны при выполнении селективной коронарной ангиографии (КАГ). Применение внутрисосудистой визуализации, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), имеет решающее значение для постановки точного диагноза и выбора методики лечения.

Цель исследования. Продемонстрировать результаты комплексного этапного лечения пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), когда выполнение ВСУЗИ определило стратегию лечения.

Клинический случай. Представлено клиническое наблюдение пациента 60 лет, доставленного в отделение интенсивной терапии с ИМбпST. Учитывая данные электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ) и уровень тропонина, пациенту выполнена неотложная КАГ, которая показала наличие пограничного сужения правой коронарной артерии, что потребовало выполнения ВСУЗИ для верификации симптом-связанного поражения и определения дальнейшей тактики лечения.

Интервенция. Поражение было расценено нами как спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА). Пациенту выполнено стентирование пораженного участка с использованием зотаралимус-покрытого стента.

Выводы. СДКА является редкой причиной развития ИМ. Задержка в диагностике и неправильный выбор тактики лечения могут привести к развитию неблагоприятных осложнений. Использование внутрисосудистых методов визуализации позволяет наиболее точно выявить причину развития СДКА и определить показания к инвазивному лечению.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство; внутрисосудистое ультразвуковое исследование; инфаркт миокарда с отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий.

Информация об авторах:

Воробьевский Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5074-7060>

Козлов К.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-7257-5768>

Шербак С.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Лазакевич Д.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8622-9054>

Автор, ответственный за переписку: Воробьевский Д.А. — e-mail: dmitry.vor@mail.ru

Как цитировать:

Воробьевский Д.А., Козлов К.Л., Шербак С.Г., Лазакевич Д.Н. Роль внутрисосудистой визуализации в определении тактики лечения пациента с ИМбпST и отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):67–71. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902167>

Intravascular ultrasound for spontaneous coronary artery dissection in a patient with acute coronary syndrome

© D.A. VOROBVSKII^{1,2}, K.L. KOZLOV², S.G. SHCHERBAK^{1,3}, D.N. LAZAKOVICH^{1,3}

¹St. Petersburg City Hospital No.40, St. Petersburg, Sestroretsk, Russia;

²St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia;

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is a rare disease. Analysis of causes and nature of coronary artery lesions may be difficult during selective coronary angiography in these patients. Intravascular imaging, including intravascular ultrasound (IVUS), is essential for accurate diagnosis and treatment options.

Objective. To demonstrate the treatment outcome in a patient with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) after IVUS-guided management.

Case report. A 60-year-old patient admitted to the intensive care unit with NSTEMI. Taking into account the data of electrocardiography and echocardiography, as well as serum troponin, we performed emergency coronary angiography. Borderline stenosis of the right coronary artery required IVUS to verify the symptom-related lesion and determine further treatment strategy. We recognized this lesion as spontaneous coronary artery dissection. The patient underwent stenting with zotarolimus-eluting stent.

Conclusion. Spontaneous coronary artery dissection is a rare cause of myocardial infarction. Delayed diagnosis and incorrect treatment can lead to complications. Intravascular imaging makes it possible to identify the cause of spontaneous coronary artery dissection and determine the indications for invasive treatment.

Keywords: percutaneous coronary intervention; intravascular ultrasound; myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.

Information about the authors:

Vorobevskii D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5074-7060>

Kozlov K.L. — <https://orcid.org/0000-0001-7257-5768>

Shcherbak S.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Lazakovich D.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8622-9054>

Corresponding author: Vorobevskii D.A. — e-mail: dmitry.vor@mail.ru

To cite this article:

Vorobevskii DA, Kozlov KL, Shcherbak SG, Lazakovich DN. Intravascular ultrasound for spontaneous coronary artery dissection in a patient with acute coronary syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):67–71. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902167>

Введение

Развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) чаще всего обусловлено разрывом атеросклеротической бляшки с образованием тромбоза в просвете коронарной артерии. Такой механизм приводит к развитию ИМ, получившего название ИМ 1-го типа [1]. В более редких случаях встречается ИМ с отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий, который получил название MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries). Причинами развития MINOCA могут быть спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА), микроваскулярная дисфункция, спазм коронарных артерий, воспаление, нарушение структуры миокарда, тромбофилия и др. Это приводит к развитию ИМ 2-го типа. Проведение коронарной ангиографии (КАГ) является наиболее информативным методом визуализации *in vivo* и считается «золотым стандартом» оценки анатомии и патологии коронарного русла [2]. Однако КАГ как метод диагностики имеет определенные ограничения, поскольку дает информацию только о месте и степени сужения просвета, не предоставляя данных об изменениях в стенке сосуда. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) — это метод визуализации, который обеспечивает получение в реальном времени изображения поперечного сечения просвета артерии и стенки сосуда в высоком разрешении [3]. Использование ВСУЗИ помогает наиболее точно установить причину ИМ и определить патогенетический подход к терапии.

Мы представляем клинический случай лечения пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпСТ), когда метод внутрисосудистой визуализации был решающим в выборе между стратегиями лечения.

Клинический случай

Мужчина 60 лет доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», минуя приемное отделение. При поступлении предъявлял жалобы на давящую боль,

преимущественно в левой половине груди, которая возникла в течение последних 2 дней при умеренной физической нагрузке. В анамнезе сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, обструкция выводного тракта левого желудочка, состояние после спиртовой абляции межжелудочковой перегородки в 2014 г.

При поступлении выполнена электрокардиография (ЭКГ), которая выявила депрессию сегмента ST во 2-м и 3-м стандартных отведениях, а также в отведении aVF. Лабораторные данные показали повышение в динамике уровня тропонина-T с 28 до 311 нг/мл (нормальный диапазон: 0,0—14,0 нг/мл). С диагнозом ИМбпСТ пациент был переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ), выявлена гипокинезия базального сегмента левого желудочка (ЛЖ), концентрическая гипертрофия ЛЖ, фракция выброса по Simpson (ФВ S) составляла 62%.

Пациент консультирован дежурным кардиологом и рентгенэндоваскулярным хирургом. Учитывая типичную клиническую картину, динамику уровня тропонина-T, данные ЭКГ, наличие зон гипокинезии по Эхо-КГ, было принято решение о выполнении неотложной КАГ. Через стандартный лучевой доступ последовательно катетеризованы правая и левая коронарные артерии. По данным КАГ, у пациента визуализировались диффузные изменения передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в ее проксимальной и средней третях с максимальным стенозированием до 40—50% (рис. 1), а также стеноз проксимальной трети правой коронарной артерии (ПКА) до 50% с признаками «нестабильности» бляшки в виде локальной белесости просвета и «подрытости» контуров сосуда (рис. 2).

По результатам КАГ сформировалось 2 концепции патогенеза текущего состояния пациента. Во-первых, с учетом относительно молодого возраста, малоизмененных коронарных сосудов, наличия признаков вероятного дефекта интимы и отсутствия дистальной эмболии была заподозрена СДКА. Во-вторых, учитывая наличие локального сужения коронарной артерии, оставалась высокая вероятность разрыва атеросклеротической бляшки.

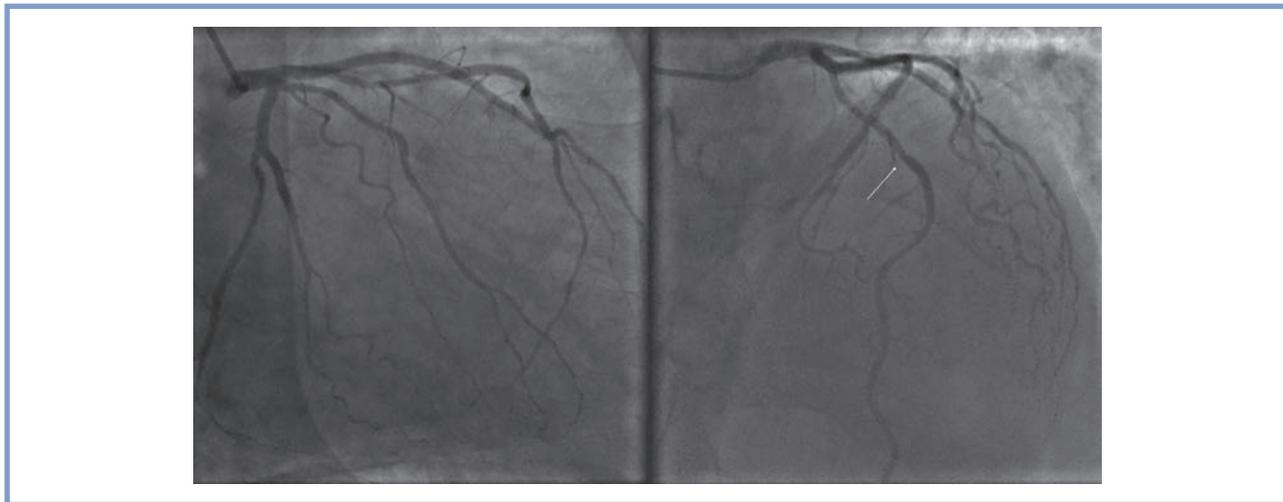


Рис. 1. Ангиограмма ЛКА в проекциях «RAO 25, CAU 25» и «LAO 20, CRA 27»: стрелкой указано стенозирование ПМЖА в средней трети до 40—50%.

ЛКА — левая коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

Fig. 1. Angiography of the left coronary artery. RAO 25, CAU 25, LAO 20, CRA 27 projections: LAD stenosis 40—50% (arrow).

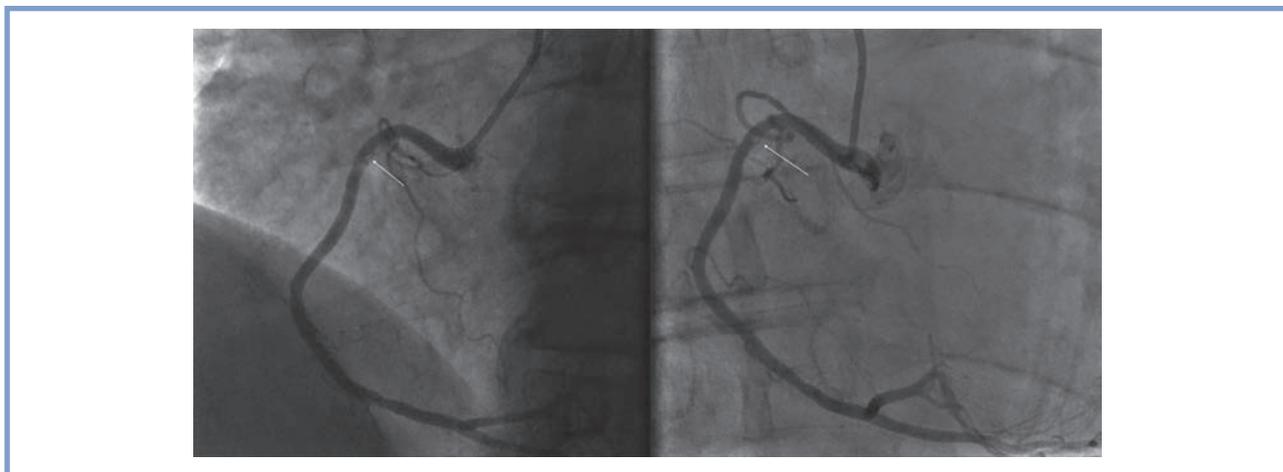


Рис. 2. Ангиограмма ПКА в проекциях «LAO 30, CRA 5» и «LAO 10, CRA 25»: стрелками указано стенозирование ПКА.
ПКА — правая коронарная артерия.

Fig. 2. Angiography of the right coronary artery in LAO 30, CRA 5, LAO 10, CRA 25 projections: RCA stenosis (arrows).

В современных рекомендациях по лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) отмечается, что при выявлении неоднозначных очагов поражения коронарных артерий, а также в случае MINOCA оправдано выполнение внутрисосудистой визуализации [4]. Учитывая наличие ишемических изменений в бассейне ПКА, принято решение о выполнении ВСУЗИ, направленно на оценку выявленного при ангиографии «пограничного» стеноза. Через проводниковый катетер в просвет ПКА был заведен ультразвуковой датчик Eagle Eye Platinum («Volcano Phillips Corporation», Нидерланды), проведен дистальный участок стеноза ПКА, выполнена ручная протяжка датчика с визуализационной записью. По данным исследования, выявлен участок поражения: площадь просвета составила 5,4 мм², минимальная площадь сосуда — 17,7 мм², минимальный диаметр просвета — 2,4 мм, максимальный диаметр сосуда — 5,0 мм, процент стеноза

по площади — 69,4%. Режим ChromaFlo показал дефект интимы с непрерывным потоком между истинным и ложным просветами (рис. 3).

Учитывая данные ВСУЗИ, было принято решение о выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) — стентирования ПКА. К устью ПКА подведен проводниковый катетер JR 4.0 6F SH («Cordis», США). Коронарный проводник 0,014 проведен через зону стеноза в дистальный отдел ПКА. По проводнику в ПКА позиционирован и имплантирован зотаралимус-покрытый стент Resolute Integrity 4,0×26 мм («Medtronic Vascular», США).

Ультразвуковой датчик повторно заведен в стентированный сегмент, выявлен участок мальаппозиции стента. Принято решение о выполнении постдилатации с использованием non-compliant (NC) баллонного катетера NC Sprinter RX («Medtronic Vascular», США). При контрольном ультразвуковом исследовании получен удовлетвори-

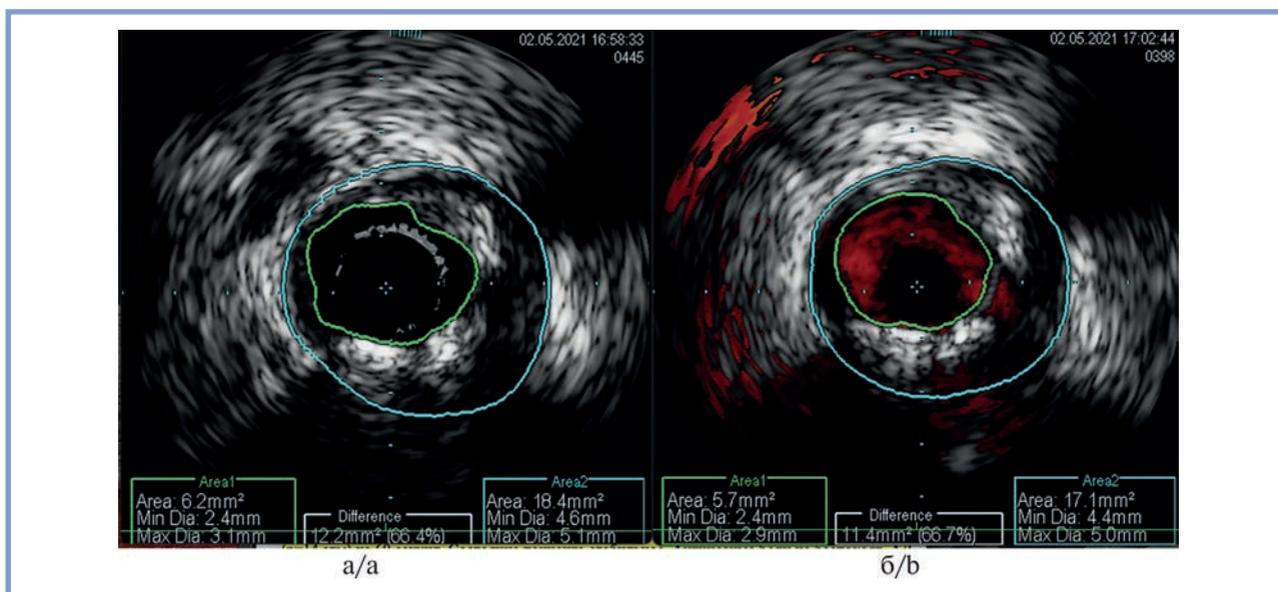


Рис. 3. Результаты ВСУЗИ проксимальной трети ПКА (а). Выполнение ВСУЗИ ПКА в режиме ChromaFlo, выявлены признаки двойного просвета (б).

ПКА — правая коронарная артерия; ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Fig. 3. IVUS of the proximal third of the right coronary artery (a). ChromaFlo IVUS of the right coronary artery; signs of double lumen (b).

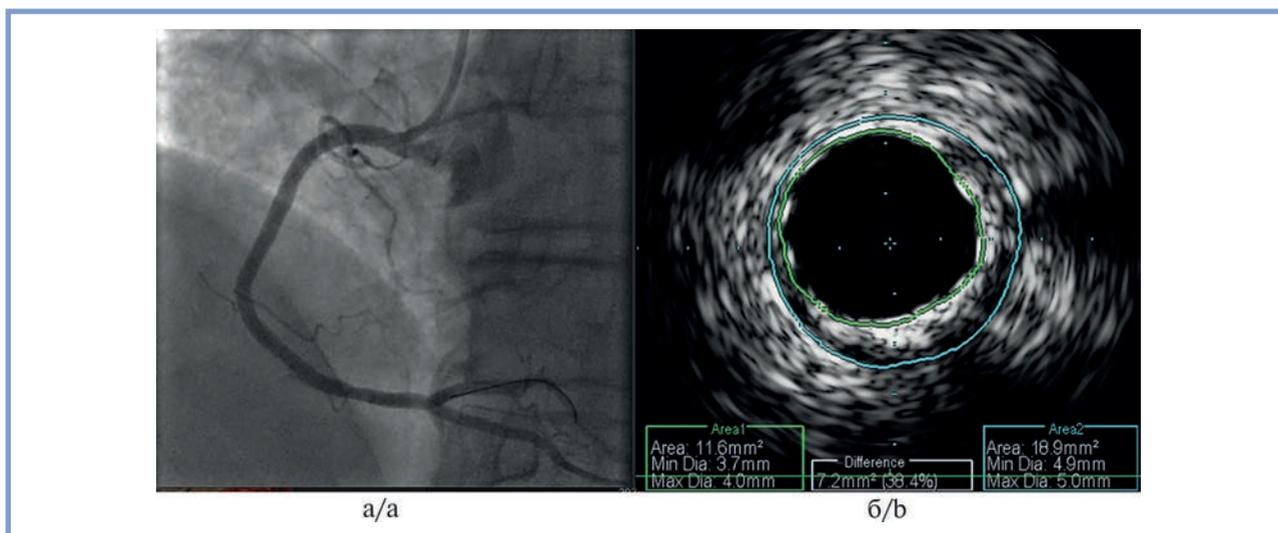


Рис. 4. Контрольная ангиография ПКА (а). Ангиографических признаков экстравазации контрастного вещества не определяется; результат выполнения ВСУЗИ ПКА после стентирования (б).

ПКА — правая коронарная артерия; ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Fig. 4. Control angiography of the right coronary artery (a). No signs of extravasation; IVUS after stenting (b).

тельный результат, участков диссекции, мальаппозиции и недораскрытия стента не выявлено (рис. 4).

После проведенного чрескожного коронарного вмешательства продолжена консервативная терапия, ангинозные боли не рецидивировали. На 2-е сутки была выполнена контрольная Эхо-КГ, которая показала достоверное уменьшение зоны гипокинезии нижней стенки ЛЖ. Общее состояние улучшилось, выписан на 9-е сутки госпитализации, с рекомендациями о выполнении стресс-Эхо-КГ в течение 3—6 мес и решения вопроса о необходимости реваскуляризации в бассейне левой коронарной артерии.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, ИМ диагностируется при выявлении повреждения миокарда в сочетании с клиническими доказательствами ишемии миокарда [1]. Наиболее частой причиной ИМ является разрыв атеросклеротической бляшки с острым тромбообразованием (ИМ 1-го типа).

Однако причиной развития ИМ могут послужить и другие факторы. СДКА является достаточно редкой патологией, которая зачастую наблюдается у молодых пациен-

тов с типичными симптомами, но без традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным литературы, СДКА составляет приблизительно от 1 до 4% от всех случаев ОКС, но ее истинная распространенность может быть выше из-за сложности в диагностике [5]. По этиологии СДКА может быть идиопатической или возникать на фоне сопутствующей фиброзно-мышечной дисплазии, системного воспалительного заболевания и спазма коронарных артерий [6].

Основываясь на данных ангиографической картины, принято выделять 3 типа СДКА. При I типе при контрастировании коронарной артерии четко визуализируется наличие двойного просвета. При СДКА II типа ангиографические изображения могут выявить только диффузное сужение просвета без типичного расслоения. При СДКА III типа поражение может имитировать атеросклероз либо пристеночный тромбоз, что затрудняет диагностику и лечение. Использование ВСУЗИ было признано успешной методикой дифференциальной диагностики СДКА [7].

В нашем случае ВСУЗИ использовалось для подтверждения локализации ИМ, а также для дифференциальной диагностики СДКА и коронарного атеросклероза. Несмотря на наличие локального утолщения интимы в зоне сканирования, учитывая возраст пациента, интактность артерии на всем остальном протяжении, а также наличие видимого дефекта интимы с формированием дополнительного просвета с затеком крови в режиме ChromaFlo, исследуемое поражение было расценено нами как СДКА. Для пациентов со СДКА, относительно стабильной клинической ситуацией, отсутствием атеросклеротического поражения коронарных артерий и сохраненным коронарным кровотоком рекомендовано консервативное лечение из-за высо-

кой частоты неудачных процедур вследствие большой протяженности поражения, вероятности ятрогенной диссекции, а также мальаппозиции стента в отдаленном периоде после разрешения гематомы [7]. Частота повторной СДКА, по данным S. Rogowski и соавт. [8], составляет 12,8% в течение 6 мес. Тем не менее в нашем случае с учетом короткого участка поражения, наличия четко определенной локализации расслоения и участков «посадки» стента с помощью ВСУЗИ и ChromaFlo, отсутствия крупной гематомы под интимой, принимая во внимание высокий риск тромбообразования и предполагаемую необходимость приема двойной антиагрегантной терапии, нами было принято решение о проведении чрескожного коронарного вмешательства. После выполнения процедуры у нашего пациента наблюдались хорошие ангиографические результаты и регресс симптомов.

Заключение

СДКА является редкой причиной развития ИМ. Задержка в диагностике и неправильный выбор тактики лечения могут привести к развитию неблагоприятных осложнений. Использование внутрисосудистых методов визуализации позволяет наиболее точно выявить причину развития СДКА и определить показания к инвазивному лечению. В описанном случае применение ВСУЗИ позволило выявить участок симптом-связанного поражения и предопределило успех последующего лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
2. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149-202. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
4. Byrne R, Rossello X, Coughlan J. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2024;13(1):55-161. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad107>
5. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н. Спонтанная диссекция коронарных артерий. *Кардиология*. 2019;59(9):52-63.
6. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Борт Д.В. Случай спонтанной диссекции коронарной артерии (обзор литературы и описание случая). *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):23-30.
7. Vatulint NT, Taradin GG, Bort DV. A case of spontaneous coronary artery dissection (literature review and case report). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):23-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30>
8. Zainobidinov ShSh, Helimskij DA, Baranov AA. New aspects of diagnostics and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022;21(8):106-118. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3193>
9. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Follow-Up and Long-Term Clinical Outcome in a Predominantly Medically Treated Population. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;89(1):59-68. <https://doi.org/10.1002/ccd.26383>

Поступила 26.02.2024

Received 26.02.2024

Принята к публикации 25.03.2024

Accepted 25.03.2024

Обратное ремоделирование левого желудочка у пациента с ишемической кардиомиопатией после чрескожной транскатетерной имплантации клипсы на створки митрального клапана

© Н.С. МАСЛЕННИКОВА, М.И. МАКЕЕВ, И.В. КУЧИН, О.С. БУЛКИНА, А.Е. КОМЛЕВ, О.Ф. ЕГОРКИНА, Е.В. КОЗЛОВА, В.В. ЛОПУХОВА, П.С. ЛАГУТА, Т.Э. ИМАЕВ, Ю.А. КАРПОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Прогрессирующее снижение систолической функции левого желудочка на фоне вторичной митральной регургитации приводит к глобальной диссинхронии миокарда, что ассоциировано с более тяжелым течением хронической сердечной недостаточности и повышением риска внезапной сердечной смерти. Помимо оптимальной медикаментозной терапии, таким пациентам в разной степени показано проведение сердечной ресинхронизирующей терапии, модуляции сердечной сократимости, а также хирургическое лечение, направленное на коррекцию митральной недостаточности. В статье представлен клинический случай пациента с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, тяжелой митральной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости сердца, который демонстрирует выраженное обратное ремоделирование миокарда и клиническое улучшение в течение 1 года после имплантации клипсы на створки митрального клапана.

Ключевые слова: митральный клапан, клипса на створки митрального клапана, функциональная дисфункция митрального клапана, левый желудочек, митральная недостаточность, ремоделирование миокарда, диссинхрония миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Информация об авторах:

Масленникова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8232-1750>

Макеев М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>

Кучин И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>

Булкина О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-6966>

Комлев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Егоркина О.Ф. — <https://orcid.org/0009-0008-2698-8869>

Козлова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-4080>

Лопухова В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7667-9043>

Лагута П.С. — e-mail: pavellaguta@yandex.ru

Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Карпов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>

Автор, ответственный за переписку: Масленникова Н.С. — e-mail: nsmaslenn@gmail.com

Как цитировать:

Масленникова Н.С., Макеев М.И., Кучин И.В., Булкина О.С., Комлев А.Е., Егоркина О.Ф., Козлова Е.В., Лопухова В.В., Лагута П.С., Имаев Т.Э., Карпов Ю.А. Обратное ремоделирование левого желудочка у пациента с ишемической кардиомиопатией после чрескожной транскатетерной имплантации клипсы на створки митрального клапана. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):72–80. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902172>

Left ventricular reverse remodeling after transcatheter mitral valve repair in a patient with ischemic cardiomyopathy

© N.S. MASLENNIKOVA, M.I. MAKEEV, I.V. KUCHIN, O.S. BULKINA, A.E. KOMLEV, O.F. EGORKINA, E.V. KOZLOVA, V.V. LOPUKHOVA, P.S. LAGUTA, T.E. IMAEV, Y.A. KARPOV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Progressive left ventricular systolic dysfunction following secondary mitral regurgitation leads to global myocardial dyssynchrony. This process is associated with severe chronic heart failure and higher risk of sudden cardiac death. In addition to optimal drug therapy, these patients require cardiac resynchronization therapy, cardiac contractility modulation, as well as surgical correction of mitral insufficiency. We present a patient with severe chronic heart failure due to ischemic cardiomyopathy, severe mitral in-

sufficiency, cardiac arrhythmia and conduction disorders. Reverse myocardial remodeling and clinical improvement transcatheter mitral valve repair throughout a year.

Keywords: mitral valve, transcatheter mitral valve repair, MitraClip, mitral regurgitation, left ventricle, mitral insufficiency, myocardial remodeling, myocardial dyssynchrony, chronic heart failure.

Information about the authors:

Maslennikova N.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8232-1750>

Makeev M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>

Kuchin I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>

Bulkina O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-6966>

Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Egorkina O.F. — <https://orcid.org/0009-0008-2698-8869>

Kozlova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-4080>

Lopukhova V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7667-9043>

Laguta P.S. — e-mail: pavellaguta@yandex.ru

Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Karpov Y.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>

Corresponding author: Maslennikova N.S. — e-mail: nsmaslenn@gmail.com

To cite this article:

Maslennikova NS, Makeev MI, Kuchin IV, Bulkina OS, Komlev AE, Egorkina OF, Kozlova EV, Lopukhova VV, Laguta PS, Imaev TE, Karpov YA. Left ventricular reverse remodeling after transcatheter mitral valve repair in a patient with ischemic cardiomyopathy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):72–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241902172>

Введение

Митральная регургитация (МР) — патологическое состояние, характеризующееся нарушением коаптации створок митрального клапана (МК), обратным током крови из левого желудочка (ЛЖ) в левое предсердие (ЛП) и связанными с этим нарушениями сердечной гемодинамики. МР может быть первичной (дегенеративной в результате поражения самого клапанного аппарата) и вторичной (функциональной, что связано с дисфункцией подклапанного аппарата или эктазией фиброзного кольца). Функциональная МР чаще всего является следствием ишемической кардиомиопатии — ремоделирования сердца на фоне обширных очагово-рубцовых изменений миокарда. Не являясь по сути поражением самого клапана, она возникает из-за рестриктивного натяжения створок клапана и увеличения диаметра фиброзного кольца, препятствуя нормальному смыканию створок [1]. В дальнейшем с прогрессированием заболевания происходит изменение митральных створок в ответ на повышенное натяжение, а именно увеличивается их жесткость, что придает дополнительную ригидность, замыкая порочный круг.

Вторичная МР ишемического генеза встречается примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и почти у $\frac{1}{2}$ — с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2]. Локализация зоны асинергии нижезадней или переднебоковой локализации, как правило, сопровождается вовлечением папиллярных мышц, их ретракцией и, как следствие, рестриктивным натяжением хорд и створок. Данная дисфункция смещает точку коаптации створок в сторону верхушки ЛЖ и способствует прогрессированию МР. Сопутствующее растяжение фиброзного кольца МК вследствие дилатации полости ЛЖ также ассоциировано с нарушением смыкания створок. Прогрессирующее снижение систолической функции ЛЖ на этом фоне приводит к нарушению синхронности в работе папиллярных мышц и в дальнейшем к глобальной диссинхронии с нару-

шением проводимости по левой ножке пучка Гиса вплоть до развития полной блокады с выраженным расширением комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ), что отражает нарушение последовательности проведения и распространения электрического импульса по разным отделам сердца и снижение эффективности систолы. Наличие выраженной диссинхронии сопряжено с более тяжелым течением ХСН и увеличением риска внезапной сердечной смерти, в связи с чем в ряде тяжелых случаев для увеличения сократительной способности сердца имеются показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) — бивентрикулярной стимуляции, синхронизированной с предсердным ритмом [3]. Она способствует обратному ремоделированию ЛЖ, улучшению его систолической функции, координированию времени механической активации папиллярных мышц. Тем не менее у пациентов с обширным рубцовым поражением сердца возможности ресинхронизирующей терапии ограничены.

Развитие тяжелой митральной недостаточности существенно ухудшает прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4], поэтому поиск путей преодоления данной проблемы в разных клинических ситуациях продолжает оставаться актуальным в течение многих лет. Дегенеративная МР успешно поддается хирургической коррекции, тогда как при функциональной МР высока частота послеоперационных рецидивов [5]. Особенно остро стоит вопрос коррекции тяжелой функциональной МР у пациентов высокого операционного риска, которым отказано в проведении открытой хирургической операции. Для таких пациентов в 2019 г. было одобрено применение системы MitraClip — чрескожной транскатетерной имплантации клипсы (рис. 1), которая способствует сближению створок и улучшению их смыкания. Вмешательство показано пациентам с тяжелой митральной недостаточностью любого генеза, с ХСН II–IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [6].



Рис. 1. Клипса MitraClip на системе доставки (адаптировано из <https://www.templehealth.org/>).

Fig. 1. The MitraClip on delivery system (adapted from <https://www.templehealth.org/>).

По результатам исследования MitraClip Russia, проводимого в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, показатель успеха процедуры, по данным 1-месячного наблюдения, составил 93,8%, у всех пациентов достигнута степень МР менее II+, также наблюдались прирост сердечного выброса и существенная положительная динамика теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) — в среднем +83 м [7].

В данной статье представлен клинический случай годового динамического наблюдения за пациентом 61 года с ишемической кардиомиопатией и тяжелой степенью МР после проведения операции чрескожной транскатетерной имплантации клипсы на створки МК. У пациента, помимо стандартных функциональных, лабораторных, электрофизиологических и эхокардиографических параметров, были оценены изменения глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ методом спекл-трекинг эхокардиографии и показателей глобальной работы миокарда. Первый метод позволяет получить информацию о механике сокращения разных участков сердечной мышцы, второй — основан на принципе изменения энергии, потраченной миокардом на сокращение [8, 9]. Данная методика позволяет оценить сократительную функцию ЛЖ с учетом постнагрузки на ЛЖ и рассчитать следующие показатели: глобальную конструктивную работу миокарда (GCW) — работу, способствующую изгнанию крови в систолу; глобальную утраченную работу (GWW), не приводящую к изгнанию крови из полости ЛЖ; индекс глобальной работы (GWI) — всю работу, совершаемую за период от закрытия до открытия МК; и эффективность глобальной работы миокарда (GWE) — отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и утраченной работ.

Пациент И., 61 года, с длительным анамнезом гипертонической болезни с максимальным повышением артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст. принимал гипотензивную терапию эпизодически и чувствовал себя относительно удовлетворительно до 2004 г., когда перенес острый ИМ и в дальнейшем в том же году операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). В 2020 г. развился острый повторный ИМ с подъемом сегмента ST. По данным экстренно проведенной коронарошунтографии, выявлен единственный функционирующий аортокоронарный шунт к передней нисходящей артерии (ПНА). Пациенту выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием правой коронарной артерии (ПКА), далее в 2020—2021 гг. последовательно выполнены

ЧКВ со стентированием диагональной артерии (ДА), дистального отдела ПНА, артериального шунта к окклюзированной части ПНА, повторное стентирование ПКА. С того времени приступов стенокардии пациент не отмечал, однако развились и прогрессировали симптомы ХСН по обоим кругам, появилась склонность к гипотонии <90/60 мм рт.ст., затруднявшей назначение ОМТ.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), в марте 2021 г. выявлены дилатация всех полостей сердца, дисфункция МК с развитием регургитации IV степени, зоны гипо- и акинезии миокарда ЛЖ, легочная гипертензия II степени с повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 60 мм рт.ст. С 2021 г. появились жалобы на перебои в работе сердца, на ЭКГ зарегистрирована блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ) с расширением комплекса QRS до 134 мс, по данным суточного мониторинга ЭКГ, нарушение внутрижелудочковой проводимости имело стойкий характер, также выявлялась частая мономорфная желудочковая экстрасистолия до 30 тыс. желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в сутки, в том числе в составе эпизодов бигеминии, по поводу чего был назначен амиодарон с умеренным эффектом — количество ЖЭС снизилось до 12 тыс./сут. Однако впоследствии в связи с развитием амиодарон-индуцированной гипертриксинемии препарат отменен, на фоне чего количество ЖЭС вновь увеличилось до 19 тыс./сут. В связи с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти в отсутствие прочих терапевтических опций по жизненным показаниям обсуждалось проведение тиреоидэктомии с последующим назначением амиодарона.

Пациент неоднократно был консультирован в лечебных учреждениях г. Москвы по поводу митрального порока сердца, в открытом оперативном лечении ввиду крайне высокого хирургического риска было отказано. Его включили в программу по трансплантации сердца и внесли в список больных, ожидающих донорский орган.

С марта 2022 г. пациент наблюдается в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, где ему было предложено проведение операции ремоделирования МК по типу край в край с применением минимально-инвазивного метода чрескожной транскатетерной имплантации клипсы на створки МК.

На момент госпитализации пациент принимал эплеренон 25 мг, карведилол 6,25 мг, периндоприл 4 мг, эпизодически фуросемид 20 мг, на фоне чего сохранялись явления ХСН. Стойкая гипотония с эпизодами снижения АД ниже 90/60 мм рт.ст. существенно затрудняла коррекцию медикаментозной терапии. Кроме того, пациент принимал ацетилсалициловую кислоту 100 мг и профилактическую противоязвенную терапию. При поступлении в стационар на ЭКГ регистрируются синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд. в 1 мин, отклонение электрической оси сердца влево, замедление атриовентрикулярного проведения, БПВЛНПГ с расширением комплекса QRS до 136 мс. Выявлены ЭКГ-признаки очагово-рубцового поражения миокарда нижней и передней локализации, а также признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии ЛЖ (рис. 2).

По данным ЭхоКГ, отмечалась выраженная дилатация левых камер сердца — объем ЛП 88 мл, увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ до 249 мл, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ до 153 мл, снижение сердечного индекса (СИ) до 2,5 мл/мин/м². Также выявлено нарушение региональной и глобальной сократимости ЛЖ:



Рис. 2. ЭКГ пациента И. при поступлении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Fig. 2. ECG upon admission.

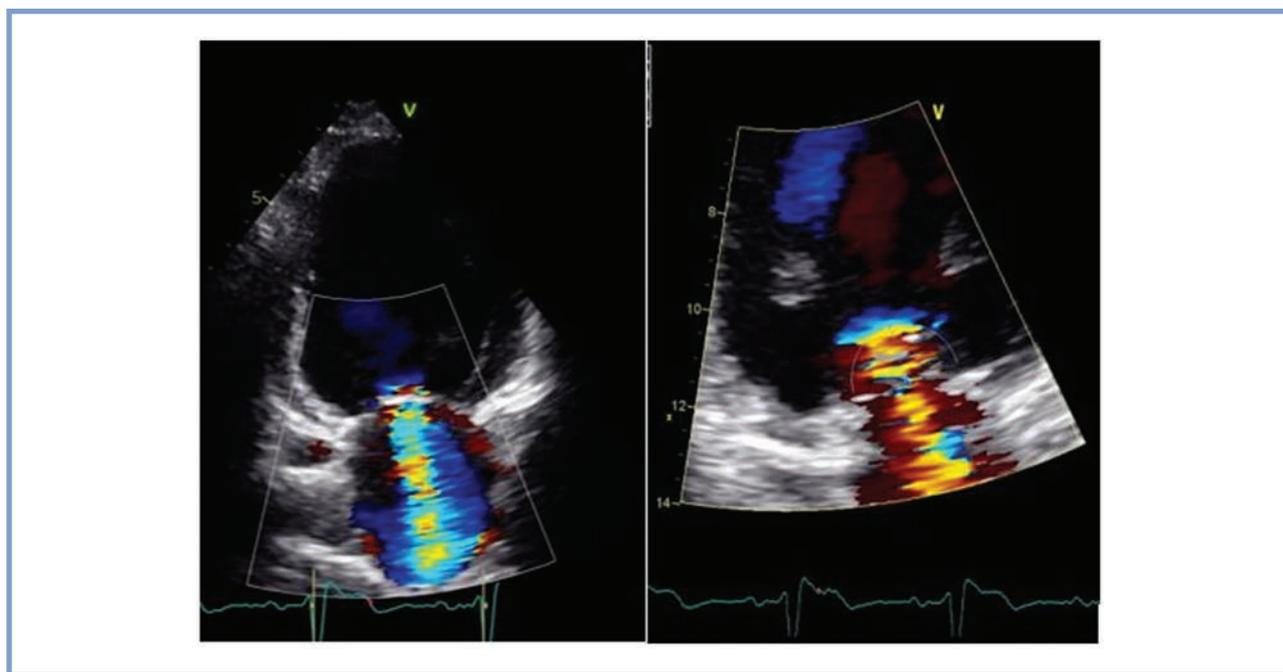


Рис. 3. Митральная регургитация по данным трансторакальной ЭхоКГ (апикальный двухкамерный вид), справа — исследование в zoom-режиме.

Fig. 3. Transthoracic echocardiography (apical two—chamber view). Mitral regurgitation. Zoom mode — right image.

акинез передней, переднеперегородочной стенок с переходом на апикальные сегменты боковой и нижней стенок, дискинез верхушки, зона гипоакинезии по нижнезадней стенке с переходом на средний сегмент боковой стенки. Фракция выброса ЛЖ составила 38% (биплан, Симпсон). Отмечались нарушение диастолической функции ЛЖ с признаками повышения давления наполнения, легочная гипертензия II степени (СДЛА 60 мм рт.ст.). Створки МК дегенеративно изменены, выражено рестриктивно натянuty

обе створки, преимущественно задняя створка, с ограничением ее подвижности и увеличением глубины коаптации, выявлены псевдопролабирование передней створки и эктазия кольца МК. В области основания заднемедиальной папиллярной мышцы визуализирована линейная флотирующая структура — оторванная нефункциональная хорда. Степень МР оценена как 4 (*vena contracta* 0,9 см, PISA r 1,1 см) (рис. 3). Также выявлены признаки повышения центрального венозного давления (ЦВД) — расширение и не-

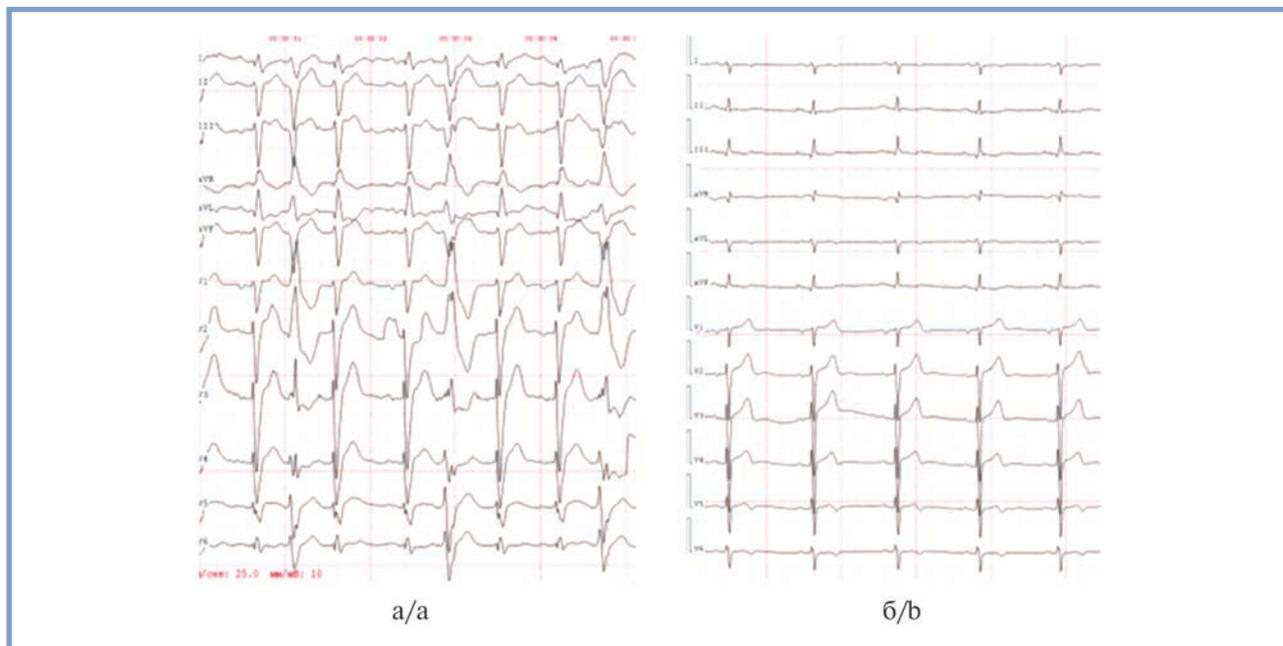


Рис. 6. ЭКГ пациента И.

а — после операции; б — через 6 мес. Восстановление проводимости сердца.

Fig. 6. ECG.

a — after surgery; b — after 6 months. Recovery of cardiac conduction.

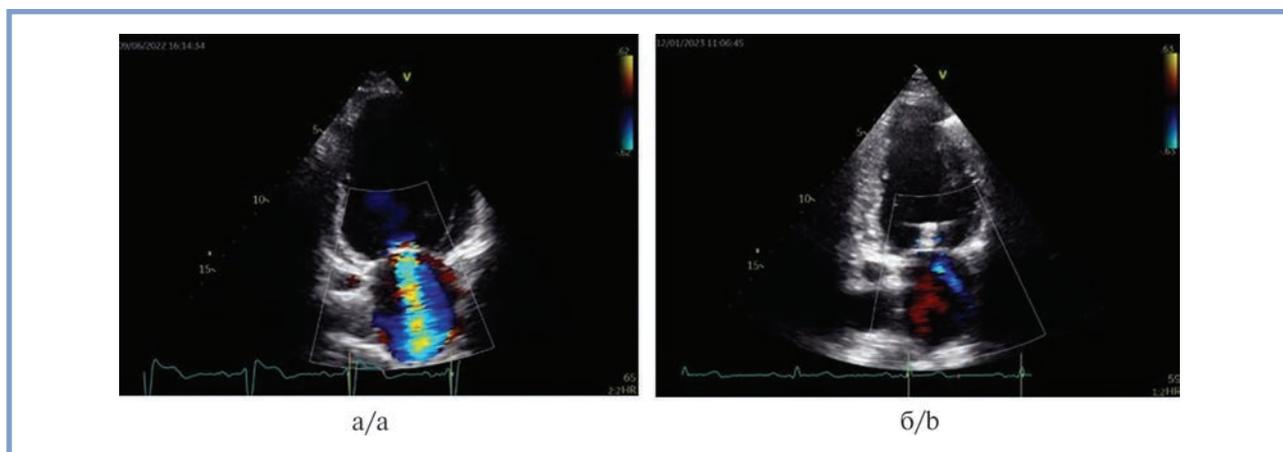


Рис. 7. МР по данным трансторакальной ЭхоКГ (апикальный двухкамерный вид).

а — исходно; б — через 12 мес после операции.

Fig. 7. MR according to transthoracic echocardiography (apical two-chamber view).

a — at baseline; b — 12 months after surgery.

По данным ЭхоКГ, отмечаются МР I–II степени, уменьшение левых камер сердца, увеличение ФВ ЛЖ до 42%, прирост ударного объема до 96 мл и сердечного выброса до 5,7 л/мин, отсутствие признаков легочной гипертензии и повышения ЦВД. По результатам ТШХ, отмечается увеличение проходимой дистанции до 560 м, одышка по Боргу — 0 баллов. В крови — дальнейшее снижение уровня NT-ProBNP до 335,9 пг/мл.

Более выраженное обратное ремоделирование ЛЖ отмечалось к 1 году наблюдения: по данным ЭхоКГ, отмечалось уменьшение КДО и КСО до 166 и 92 мл соответственно, увеличение сердечного выброса до 5,8 л/мин. Фракция

выброса ЛЖ составила 45%. МР сохранялась в пределах I–II степени (рис. 7).

Для более детальной и объективной оценки функции ЛЖ проводилось определение глобальной продольной деформации ЛЖ. Отмечалось изменение этого показателя с $-7,4\%$ до $-10,2\%$, что подтверждает улучшение сократительной функции ЛЖ. Однако, как известно, глобальная продольная деформация зависит от величины внутрижелудочкового давления, которое может меняться, в том числе на фоне медикаментозной терапии. В связи с этим проводилась оценка показателей работы миокарда ЛЖ, учитывающая влияние постнагрузки на ЛЖ (рис. 8).

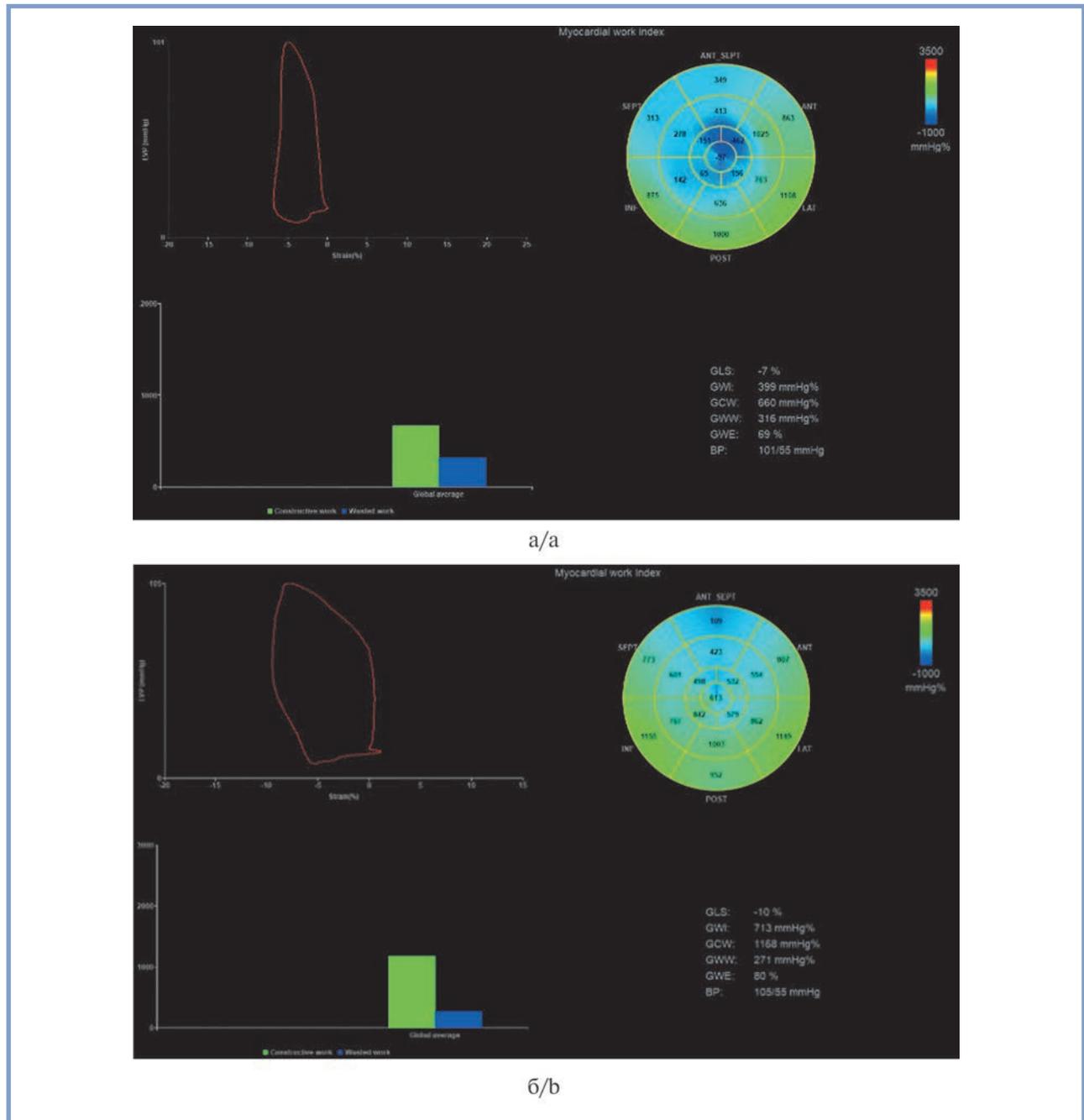


Рис. 8. Петля-давление — деформация ЛЖ.

а — исходно; б — через 12 мес после операции.

Fig. 8. Loop-pressure — LV strain.

а — at baseline; б — 12 months after surgery.

Через 12 мес после проведения транскатетерной пластики МК, несмотря на обширное нарушение региональной сократимости ЛЖ, отмечалось практически двукратное увеличение конструктивной работы и индекса работы миокарда ЛЖ, уменьшение утраченной работы, что повысило эффективность работы миокарда (табл. 2). На фоне улучшения сократительной функции миокарда, уменьшения МРАД у пациента стабилизировалось на уровне 110—120/70 мм рт.ст., что позволило нарастить дозу сакубитрил-валсартана до 200 мг/сут. Остальная медикаментозная терапия прежняя: бисопролол 1,25 мг,

эплеренон 50 мг, торасемид 5 мг, дапаглифлозин 10 мг, аторвастатин 40 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут. Динамика основных инструментальных и лабораторных показателей представлена в табл. 1.

Динамика показателей глобальной продольной деформации и работы миокарда ЛЖ представлена в табл. 2.

По данным ТШХ, отмечается прирост проходимой дистанции за 12 мес с 300 до 575 м, одышка по Боргу — 0 баллов. Объективным маркером функционального статуса пациента также может служить динамика уровня NT-ProBNP,

Таблица 1. Динамика основных лабораторных и инструментальных показателей у пациента И. до и в различные сроки после операции**Table 1.** Laboratory and instrumental parameters before and after surgery

Показатель	Исходно	После операции	6 мес	12 мес	Норма у мужчин
БПВЛНПГ, да/нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет
ЖЭС, количество в сутки	12 000	18 200	Единичная	Единичная	Единичная
NT-ProBNP, пг/мл	1263	504,8	335,9	125,2	<100
ТШХ, м	300	380	560	575	—
Одышка по Боргу, ст.	III	II	0	0	—
МР, ст.	IV	I—II	I—II	I—II	0—I
ФВ по Симпсону, %	38	35	42	45	52
КДО, мл	276	249	176	166	<150
КСО, мл	167	153	102	92	<61
УО, мл	75	62	96	91	55—90
СВ, л/мин	4,7	4,5	5,7	5,8	4—6
СИ, л/мин/м ²	2,5	2,4	2,9	3,0	3—4
Кольцо МК, см	4,1	3,7	3,4	3,4	2,3—3,5
НПВ/коллабир., см	2,4/1,6	2,3/0,7	2,2/0,4	2,1/0,4	<2,5/>50%

Примечание. БПВЛНПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; ЖЭС — желудочковые экстрасистолы; ТШХ — тест 6-минутной ходьбы; МР — митральная регургитация; ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; МК — митральный клапан; НПВ — нижняя полая вена.

Таблица 2. Динамика показателей деформации и работы миокарда**Table 2.** Myocardial strain and performance indicators

Показатель	Исходно	После операции	6 мес	12 мес	Норма, м [10]
Глобальная продольная деформация, %	−7,4	−6,1	−10	−10,2	<−20%
Конструктивная работа миокарда, мм рт.ст. %	660	731	985	1168	1582—2881
Утраченная работа миокарда, мм рт.ст. %	316	369	166	271	53—122,2
Индекс работы миокарда, мм рт.ст. %	399	315	819	713	1292—2505
Эффективность работы миокарда, %	69	63	84	80	94—97

который снизился в течение 12 мес в 10 раз: с 1263 до 125,2 пг/мл. По данным ЭКГ, покоя нарушений внутрижелудочковой проводимости не зарегистрировано.

Лечение пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в настоящее время включает ОМТ с назначением основных групп препаратов — так называемую квадротерапию, а также при наличии дополнительных показаний применение имплантируемых устройств, в том числе кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти, СРТ и модуляцию сердечной сократимости [10, 11]. В состав «квадротерапии» ХСН со сниженной ФВ левого желудочка входят ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера II типа, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, предпочтительнее сакубитрил-валсартан. В данном случае пациенту исходно назначение ОМТ не представлялось возможным вследствие гипотонии, а четких показаний к СРТ на момент первичного контакта не было (уровень рекомендаций для СРТ у пациента с морфологией комплекса QRS, отличной от полной блокады левой ножки пучка Гиса, оценивается как Ib [12]). Альтернативным методом могла бы служить модуляция сердечной сократимости, однако уровень доступности метода невелик. Таким образом, проведение вмешательства, направленного на устранение тяжелой митральной недостаточности, в представленном случае

было единственным доступным способом замедлить прогрессирующее ремоделирование ЛЖ. Существенное уменьшение объема ЛЖ на фоне вмешательства, увеличение ФВ и улучшение механики сокращений миокарда определили тенденцию к нормализации геометрии сердца и обратному развитию явлений прогрессирующей диссинхронии — восстановлению спустя 6 мес после операции проводимости по ЛНПГ с нормальной продолжительностью комплекса QRS, а также отсутствие значимых нарушений ритма сердца. Изменения гемодинамики привели к нормализации и стабилизации АД, что позволило назначить пациенту основные составляющие «квадротерапии». Клинически отмечено уменьшение функционального класса ХСН у пациента до 0—I, выраженное улучшение качества жизни.

На данном клиническом примере показано, что пациентам с тяжелой МР, ХСН III—IV функционального класса по NYHA, которым не представляется возможным назначение ОМТ или она неэффективна, коррекция тяжелой МР методом край в край может существенно замедлить ремоделирование миокарда и сопутствующие ему нарушения механики сокращения, тем самым значительно улучшив функциональные резервы и качество жизни пациента.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pierard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *European Heart Journal*. 2010;31(24):2996-3005. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq411>
- Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118(8):845-852. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibellund AK; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Mevreden RA, Roger VL. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005;111(3):295-301. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000151097.30779.04>
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(4):450-500. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Акчурин Р.С. Транскатетерные методы в лечении патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть 1. *Кардиологический вестник*. 2020;15(1):4-13. Имаев ТЕ, Комлев АЕ, Кучин ИВ, Акчурин РС. Transcatheter methods of treatment of mitral valve pathology: current state of problem. Part 1. *Journal Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(1):4-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.001>
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Саидова М.А., Колегаев А.С., Makeev М.И., Саличкин Д.В., Лепилин П.М., Марголина А.А., Бойцов С.А., Акчурин Р.С. Транскатетерная пластика митрального клапана по методу «край-в-край» у больных с МР тяжелой степени (результаты исследования «MitraClip Russia»). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):83-91. Имаев ТЕ, Комлев АЕ, Кучин ИВ, Саидова МА, Колегаев АС, Makeev МИ, Саличкин ДВ, Лепилин ПМ, Марголина АА, Бойцов СА, Акчурин РС. Transcatheter mitral valve edge repair in patients with severe with regurgitation: data from the MitraClip Russia Trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):83-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4689>
- Добровольская С.В., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Терешенко С.Н. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда. *Кардиология*. 2021;61(12):31-40. Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Safiullina AA, Uskach TM, Tereshchenko SN. Evaluation of the effectiveness of the chronic heart failure therapy using the device cardiac contractility modulation according to the new non-invasive method of the myocardium work analysis. *Kardiologiya*. 2021;61(12):31-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1849>
- Саидова М.А., Сохибназарова В.Х., Авалиян А.А., Терешенко С.Н. Сравнительная оценка применения технологий спекл-трекинг эхокардиографии в двухмерном и трехмерном режимах у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной систолической функцией левого желудочка. *Кардиологический вестник*. 2020;15(1):64-71. Saidova MA, Sokhibnazarova VH, Avalyan AA, Tereshchenko SN. Comparative evaluation of speckle tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in patients with chronic heart failure with preserved and reduced systolic function of the left ventricle. *Journal Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(1):64-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.009>
- Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, Cimino S, Go YY, Bernard A, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, López-Fernández T, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Carbonero JDR, van de Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Rosca M, Calin A, Moonen M, Magne J, Cosyns B, Galli E, Donal E, Carerj S, Zito C, Santoro C, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Oury C, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):582-590. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev188>
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;145(18):e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>

Поступила 30.10.2023

Received 30.10.2023

Принята к публикации 08.11.2023

Accepted 08.11.2023

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила:

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщить в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При проведении экспериментов на животных следует указать, соответствовали ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за достоверность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается день поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи;

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

5. Требования к рисункам. Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. **Каждый рисунок** должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (> 300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. Требования к тексту статьи. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языке. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. Оформление таблиц: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицин-

ских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

Журнальные статьи: фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как оно дано в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматическая транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008.
1. Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33.
1. *Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. M.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8.
 1. Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.).
- <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использования Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.

