



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2023 | TOM 8, № 3 | VOL. 8, № 3

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2023-8-2

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство
о регистрации ПИ №ФС77-65159
от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 650056, Кемеровская
область, г. Кемерово, ул. Воро-
шилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

650056, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова,
д. 22а,
тел./факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии: 650024,

Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а,
ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 28.09.2023 г.
Дата выхода в свет 30.09.2023 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.

Заказ № 865.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-практический
рецензируемый журнал «Фунда-
ментальная и клиническая меди-
цина» включен в Перечень ве-
дущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в
которых рекомендована публи-
кация основных результатов дис-
сертационных исследований на
соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук по следу-
ющим специальностям:

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

3.2.1. Гигиена

3.2.2. Эпидемиология

3.3.3. Патологическая физиоло-
гия (медицинские науки).

Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной биб-
лиотеки (www.elibrary.ru)
Распространяется по подписке.
Подписной индекс ПЗ593
в каталоге «Почта России»,
80843 в каталоге «Роспечать».
Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Алешкин Андрей Владимирович**, член-корреспондент РАН, д.б.н., к.м.н., профессор РАН; ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, зам. директора по медицинской биотехнологии, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Гончаров Артемий Евгеньевич**, д.м.н., доцент, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, г. Санкт-Петербург, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ

- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ
- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии имени профессора Н.А. Барбараш, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.фарм.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, г. Красноярск, РФ; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, РФ
- **Сидоренко Сергей Владимирович**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, г. Санкт-Петербург, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2023-8-2

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova Street,
Kemerovo, Kemerovo Region,
650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56,
e-mail:

journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation,
LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19
The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2023/09/28
Published on 2023/09/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 865.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:

3.1.4. Obstetrics and

Gynecology

3.1.18. Internal Medicine

3.1.20. Cardiology

3.2.1. Hygiene

3.2.2. Epidemiology

**3.3.3. Pathophysiology
(Medical Sciences)**

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)
Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).
Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasiliy G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Andrey V. Aleshkin**, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Deputy Director for Medical Biotechnology, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artymuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Artemy E. Goncharov**, MD, DSc, Associate Professor, Institute of experimental medicine, Head of Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Saint-Petersburg, (Russian Federation)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)

- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)
- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Professor N.A. Barbarash Department of Normal Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Professor of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk (Russian Federation); Research Center of Neurology, Brain Research Department, Laboratory of Experimental Neurocytology, Head and Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey V. Sidorenko**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Department of Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. KI-67, ER и PR В ОПУХОЛИ И АНТИТЕЛА К ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. (г. Кемерово, Россия)	с. 8
Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Свирко Ю.С., Дымбрылова О.Н., Луговский В.А., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ЦИРКУЛЯТОРНЫМ АРЕСТОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (г. Томск, Россия)	с. 18
Генкель В.В., Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Савочкина А.Ю., Никушкина К.В., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р., Смоленский А.И., Шапошник И.И. ДИАМЕТР БРЮШНОЙ АОРТЫ КАК ПРЕДИКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ 40–64 ЛЕТ РАЗЛИЧНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА (г. Челябинск, Россия)	с. 26
Игитова М.Б., Дмитриенко К.В., Боровков В.А., Нестеров Ю.Н. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ И СОСТОЯНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ (г. Барнаул, Россия)	с. 37
Кочергина А.М., Хорлампенко А.А., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА К ПЛАНОВОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ (г. Кемерово, Россия)	с. 44
Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Иванов В.С. КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА С ВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЭКТОПИЕЙ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (г. Кемерово, Россия)	с. 53
Турчанинов Д.В., Ширлина Н.Г., Викторова И.А., Стасенко В.Л., Чубарова А.Д., Вильмс Е.А. ПИЩЕВОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ЛИПИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ (г. Омск, Россия)	с. 68
Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С., Григорьев Е.В. ДИСФУНКЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ «КОНДУИТ-АРТЕРИЯ» ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 80
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Игнатенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В., Игнатенко Т.С., Калуга А.А., Валигун Я.С. ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ: ДЕТАЛИ СОЗДАЮТ «КАРТИНУ». ЧАСТЬ I. HIF-1 (Донецкая Народная Республика, г. Донецк, Россия)	с. 93
Фаткуллин И.Ф., Орлов Ю.В., Фаткуллина Л.С., Коренная В.В. БЕРЕМЕННОСТЬ И ФИБРОИД (ЛЕЙОМИОМА) МАТКИ. ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ (г. Казань, г. Москва, Россия)	с. 107
Артымук Н.В., Новикова О.Н., Глазовская О.В. ПРОФИЛАКТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА (г. Кемерово, Россия)	с. 116
Быков Ю.В. НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОЙ РИТМИКИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА (г. Ставрополь, Россия)	с. 124
Ткаченко С.А., Астапов Д.А., Богачев-Прокофьев А.В., Залесов А.С., Пивкин А.Н., Макаев А.Г., Агаева Х.А., Шарифулин Р.М. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ (г. Новосибирск, Россия)	с. 131
ДИСКУССИИ	
Кузин А.А., Глушаков Р.И., Парфенов С.А., Сапожников К.В., Лазарев А.А. РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 143

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

p. 7

ORIGINAL RESEARCH

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy
TUMOR KI-67, ER AND PR, AND ANTIBODIES AGAINST ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN
BREAST CANCER PATIENTS (Kemerovo, Russian Federation)

p. 8

Alexander M. Boyko, Nikolay O. Kamenshchikov, Andrey G. Miroshnichenko, Yuri K. Podoksenov, Olga N. Serebryakova, Anna N. Dzyuman, Yulia S. Svirko, Ochirma N. Dymbrylova, Vladimir A. Lugovskiy, Maria L. Diakova, Dmitry S. Panfilov, Boris N. Kozlov
INFLUENCE OF NITRIC OXIDE DELIVERY ON KIDNEY DAMAGE IN EXPERIMENTAL MODEL OF
CARDIOPULMONARY BYPASS WITH CIRCULATORY ARREST (Tomsk, Russian Federation)

p. 18

Vadim V. Genkel, Alla S. Kuznetsova, Anastasia I. Dolgushina, Albina Yu. Savochkina, Karina V. Nikushkina, Veronika A. Sumerkina, Lyubov R. Pykhova, Anton I. Smolensky, Igor I. Shaposhnik
ABDOMINAL AORTIC DIAMETER AS A PREDICTOR OF PERIPHERAL ATHEROSCLEROSIS
PROGRESSION IN 40-64-YEAR-OLD PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS
(Chelyabinsk, Russian Federation)

p. 26

Marina B. Igitova, Ksenia V. Dmitrienko, Vladimir A. Borovkov, Yuri N. Nesterov
CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF GESTATION COURSE ASSOCIATED WITH UTERINE SCAR
DEHISCENCE IN WOMEN WITH A PAST MEDICAL HISTORY OF A SINGLE CAESAREAN SECTION
(Barnaul, Russian Federation)

p. 37

Anastasia M. Kochergina, Alina A. Horlampenko, Viktoria N. Karetnikova, Olga L. Barbarash
PREPARATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS FOR ELECTIVE
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (Kemerovo, Russian Federation)

p. 44

Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova, Natalia N. Tyuteleva, Vladimir S. Ivanov
CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION
PREDICTORS IN PATIENTS WITH VENTRICULAR ECTOPY AND WITHOUT STRUCTURAL HEART
DISEASE (St. Petersburg, Russian Federation)

p. 53

Denis V. Turchaninov, Natalia G. Shirlina, Inna A. Viktorova, Vladimir L. Stasenkov, Arina D. Chubarova, Elena A. Wilms
DIETARY CONSUMPTION OF LIPIDS AS A POTENTIAL RISK FACTOR FOR NON-COMMUNICABLE
DISEASES IN WESTERN SIBERIA (Omsk, Russian Federation)

p. 68

Alexey V. Frolov, Nikita I. Zagorodnikov, Roman S. Tarasov, Evgeny V. Grigoriev
SINGLE OR MULTIPLE ARTERIAL GRAFTING TO DESIGN A CORONARY BYPASS: A
RETROSPECTIVE STUDY (Kemerovo, Russian Federation)

p. 80

REVIEW ARTICLES

Grigoriy A. Ignatenko, Nadezhda N. Bondarenko, Svetlana V. Tumanova, Tatyana S. Ignatenko, Alexander A. Kaluga, Yanina S. Valigun
HYPOXIA-INDUCIBLE FACTORS: DETAILS CREATE A PICTURE.
PART I. HIF-1 (Donetsk People's Republic, Donetsk, Russian Federation)

p. 93

Ildar F. Fatkullin, Yuriy V. Orlov, Larisa S. Fatkullina, Vera V. Korennaya
PREGNANCY AND UTERINE FIBROIDS (LEIOMYOMA): A CRITICAL REVIEW (Kazan, Moscow,
Russian Federation)

p. 107

Natalia V. Artymuk, Oksana N. Novikova, Olga V. Glazovskaya
PREVENTION OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (Kemerovo, Moscow, Russian Federation)

p. 116

Yuri V. Bykov
CIRCADIAN DISRUPTION IN PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETES MELLITUS (Stavropol, Russian
Federation)

p. 124

Sofya S. Tkachenko, Dmitry A. Astapov, Alexander V. Bogachev-Prokofiev, Anton S. Zalesov, Alexei N. Pivkin, Alexander G. Makaev, Khava A. Agaeva, Ravil M. Sharifulin
OPTIMIZATION OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL
HEART VALVE REPLACEMENT (Novosibirsk, Russian Federation)

p. 131

DISCUSSIONS

Alexander A. Kuzin, Roman I. Glushakov, Sergey A. Parfenov, Kirill V. Sapozhnikov, Andrey A. Lazarev
DEVELOPMENT OF AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE SYSTEM FOR THE FORECASTING OF
INFECTIOUS DISEASES (St. Petersburg, Russian Federation)

p. 143

Уважаемые коллеги!

Публикация результатов научной деятельности открывает двери познания и взаимного обмена идеями. Вашему вниманию представлен новый номер журнала, посвященный актуальным проблемам здравоохранения.

Идентификация фармакологических агентов, являющихся медиаторами реализации нефропротекторных механизмов при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом, является перспективным направлением. Авторы одного из исследований, опубликованных в этом номере, для снижения риска острого почечного повреждения рассматривают возможности применения оксида азота. В фокусе изучения сердечно-сосудистых заболеваний предикторы прогрессирования субклинического атеросклероза, подходы к оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами, механизмы дисфункции различных морфофункциональных систем «конduit-артерия» после коронарного шунтирования.

Сахарный диабет — самое распространенное эндокринное заболевание, относится к числу острейших медико-социальных проблем практически всех стран мира. На страницах этого номера журнала представлено обсуждение вопросов нарушения циркадной ритмики в патофизиологии сахарного диабета, профилактики гестационного сахарного диабета, подготовки пациентов с сахарным диабетом к плановому чрескожному коронарному вмешательству.

В обзоре, посвященном факторам, индуцированным гипоксией, представлен детальный анализ научных данных о структурно-функциональных особенностях субъединиц (HIF-1 α и HIF-1 β) транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1).

Безусловный интерес вызовет публикация о разработке системы прогноза развития инфекционных заболеваний на основе искусственного интеллекта.

**Главный редактор –
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор Е.Б. Бруси́на**

УДК: [618.19-006.6:611.018.54]

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>

Ki-67, ER и PR в опухоли и антитела к эстрадиолу и прогестерону в сыворотке крови больных раком молочной железы

ГЛУШКОВ А.Н.¹, ПОЛЕНКО Е.Г.¹, МУН С.А.^{1*}, ГОРДЕЕВА Л.А.¹, КОСТЯНКО М.В.², АНТОНОВ А.В.³, БАЙРАМОВ П.В.³, ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.³, КОЛПИНСКИЙ Г.И.^{4,5}

¹Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

³ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

⁵ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Выявить предполагаемые ассоциации маркера клеточной пролиферации Ki-67 в ER+/PR+ и ER-/PR- опухолях с индивидуальными соотношениями антител класса А против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2/IgA₁-Pg) в сыворотке крови больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Антитела против стероидных гормонов исследовали в сыворотке крови 432 здоровых женщин, 573 больных РМЖ I стадии и 639 больных РМЖ II–IV стадий с помощью ELISA. Ki-67, ER и PR в опухолях определяли иммуногистохимическим методом. Концентрацию эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови измеряли с помощью конкурентного иммуноферментного анализа.

Результаты. У здоровых женщин низкие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 обнаружены в 49,3% случаев, а высокие (> 1) – в 50,7%. У больных РМЖ I стадии с низким содержанием в опухоли Ki-67 < 14 низкие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 выявлены в 25,7%, а высокие – в 74,3% (p < 0,001; OR = 0,4 и OR = 2,8, соответственно). У больных РМЖ с высоким содержанием в опухоли Ki-67 > 30 IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 обнаружены в 17,1%, а IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 в 82,9% (p < 0,001; OR = 0,2 и OR = 4,7, соот-

ветственно). Различия между больными с низким и высоким содержанием в опухоли Ki-67 по удельному весу низких и высоких соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg были статистически значимыми (p = 0,03). У больных РМЖ I стадией с ER+/PR+ опухолями и низким содержанием Ki-67 < 14 низкие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 встречались в 25,0%, а высокие – 75,0% (p < 0,001; OR = 0,3 и OR = 2,9, соответственно). У больных с ER+/PR+ опухолями и высоким содержанием Ki-67 > 30 IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 обнаружены в 12,9%, а IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 в 87,1% (p < 0,001; OR = 0,2 и OR = 6,6 соответственно). В этом случае различия между больными с Ki-67 < 14 и Ki-67 > 30 по удельному весу низких и высоких соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg были более значимыми (p = 0,009). У больных РМЖ I стадии с ER-/PR- опухолями с Ki-67 < 14 и Ki-67 > 30 различия по удельному весу низких и высоких соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg были не достоверными (p = 0,42). Удельный вес больных РМЖ с Ki-67 < 14 опухоли снижался, а Ki-67 > 30 возрастал при II–IV стадиях по сравнению с I стадией независимо от соотношений исследуемых антител.

Заключение. Индивидуальные соотношения IgA₁-E2/IgA₁-Pg могут служить предикторами пролиферативной активности опухоли у

Для цитирования:

Глушков А.Н., Поленко Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Ki-67, ER и PR в опухоли и антитела к эстрадиолу и прогестерону в сыворотке крови больных раком молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 8-17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>

*Корреспонденцию адресовать:

Мун Стелла Андреевна, 650065, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, E-mail: stellamun@yandex.ru

© Глушков А. Н. и др.

больных ER+/PR+ РМЖ I стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы, антитела, эстрадиол, прогестерон, рецепторы, Ki-67.

Источник финансирования

Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию

№ 0286-2022-0008 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН).

Конфликт интересов

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

ORIGINAL RESEARCH

TUMOR Ki-67, ER AND PR, AND ANTIBODIES AGAINST ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN BREAST CANCER PATIENTS

ANDREY N. GLUSHKOV¹, ELENA G. POLENOK¹, STELLA A. MUN^{1*}, LYUDMILA A. GORDEEVA¹, MIKHAIL V. KOSTYANKO², ALEXANDER V. ANTONOV³, PAVEL V. BAYRAMOV³, NATALIA E. VERZHBITSKAYA³, GLEB I. KOLPINSKIY^{4,5}

¹*Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation*

²*Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation*

³*Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation*

⁴*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*

⁵*Clinical Consulting and Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation*

Abstract

Aim. To investigate the associations of cell proliferation marker Ki-67 in estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) positive (ER+/PR+) and negative (ER-/PR-) tumors with the ratio of antibodies against estradiol and progesterone (IgA₁-E2/IgA₁-Pg) in the serum of breast cancer (BC) patients.

Materials and Methods. Antibodies against steroid hormones were analyzed by ELISA in the serum of 432 healthy women and 1212 patients with BC (573 patients with I stage and 639 patients with II–IV stages). Expression of Ki-67, ER and PR in tumors was determined by immunohistochemical staining. Serum estradiol and progesterone were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In total, low IgA₁-E2/IgA₁-Pg (≤ 1) and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg (> 1) ratio were revealed in 49.3% and 50.7% of healthy women; in 25.7% and 74.3% of stage I BC patients with tumor Ki-67 < 14 ($p < 0.001$; OR = 0.4 and OR = 2.8, respectively),

and in 17.1% and 82.9% of stage I BC patients with tumor Ki-67 > 30 ($p < 0.001$; OR = 0.2 and OR = 4.7, respectively). The differences between patients with low and high tumor Ki-67 levels in relation to low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were statistically significant ($p = 0.03$). In stage I BC patients with ER+/PR+ and tumors with Ki-67 < 14 , low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were found in 25.0% and 75.0% cases ($p < 0.001$; OR = 0.3 and OR = 2.9, respectively). In stage I BC patients with ER+/PR+ and tumors with Ki-67 > 30 , low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were found in 12.9% and 87.1% cases ($p < 0.001$; OR = 0.2 and OR = 6.6, respectively). In patients with ER+/PR+ tumors, the differences between patients with low and high tumor Ki-67 levels in relation to low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were also statistically significant ($p = 0.009$). In patients with ER-/PR- tumors, the differences between patients with low and high Ki-67 levels in relation to low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were not revealed. The proportion of breast cancer pa-

◀ English

For citation:

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy. Tumor Ki-67, ER and PR, and antibodies against estradiol and progesterone in breast cancer patients. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 8-17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>

***Corresponding author:**

Dr. Stella A. Mun, 10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation, E-mail: stellamun@yandex.ru

© Andrey N. Glushkov, et al.

tients with tumor Ki-67 > 30 increased from I to II–IV BC stages regardless of IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio.

Conclusion. IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio may serve as a predictor of tumor proliferative activity in stage I BC patients with ER⁺/PR⁺ tumors.

Keywords: breast cancer, antibodies, estradiol, progesterone, estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67.

Funding

Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task No. 0286-2022-0008 (project VI.59.1.1 of the Program of Basic Research SB RAS).

Conflict of Interest

None declared.

Введение

Протеин Ki-67 является биомаркером клеточной пролиферации. Иммуногистохимический анализ Ki-67, рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER и PR) и рецептора эпидермального фактора роста (HER2) широко применяется в онкологической практике для определения клинико-патоморфологического подтипа рака молочной железы (РМЖ) с последующим выбором наиболее оптимальных вариантов лечения [1,2,3,4].

В связи с этим изучение участия внеклеточных факторов в регуляции экспрессии внутриклеточных маркеров канцерогенеза представляет особый интерес. Такие внеклеточные факторы могли бы служить предикторами возникновения определённого подтипа опухоли у здоровых женщин с высоким риском РМЖ для превентивной терапии (профилактики) или конверсии исходного подтипа опухоли в более злокачественный для коррекции первоначального варианта лечения больных РМЖ.

Ранее обнаружили, что превалирование индивидуальных уровней антител класса А, специфичных к эстрадиолу, над уровнями антител к прогестерону (IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1) ассоциировано с высоким риском возникновения РМЖ у здоровых женщин и с конверсией ER⁺ опухолей в ER⁻ у больных РМЖ со II–IV стадиями процесса по сравнению с I стадией [5]. Однако при этом не учитывалась степень злокачественности опухоли по уровню экспрессии Ki-67.

Цель исследования

Выявить предполагаемые ассоциации маркера клеточной пролиферации Ki-67 в ER⁺/PR⁺ и ER⁻/PR⁻ опухолях с индивидуальными соотношениями антител класса А против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2/IgA₁-Pg) в сыворотке крови больных РМЖ.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 1644 женщины в постменопаузе. В исследуемую

группу были включены 1212 женщин с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа». Все женщины исследуемой группы впервые обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Согласно TNM классификации, у большинства женщин была выявлена I и II стадии заболевания (43,5% и 40,1% соответственно), III и IV стадии были выявлены у 14,9% и 1,4% женщин соответственно. Данные о рецепторном статусе опухоли (наличие/отсутствие эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов), а также о содержании маркера пролиферативной активности опухоли Ki-67 были взяты из протоколов патологоанатомического отделения. Медиана возраста всех женщин составила 64 года (интерквартильный размах 58–69). В группу сравнения были включены 432 условно здоровых женщины без патологии молочной железы. У здоровых женщин медиана возраста составила 57 лет (интерквартильный размах 53–61).

Объектом исследования послужила периферическая кровь, которую забирали в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и согласно с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Идиотипические антитела класса А против эстрадиола (IgA₁-E2) и прогестерона (IgA₁-Pg) определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа по методике [5], где в качестве антигенов на пластике были иммобилизованы конъюгаты E2 или Pg с бычьим сывороточным альбумином. Уровни IgA₁-E2 и IgA₁-Pg выражали в условных единицах [6] и затем рассчитывали индивидуальные соотношения уровней IgA₁-E2/IgA₁-Pg.

Концентрацию стероидных гормонов (E2, Pg) определяли с помощью коммерческих на-

боров «ИммуноФА–Эстрадиол», «ИммуноФА–ПГ» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

Все полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Характер распределения признаков оценивали с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, далее использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Средние значения концентрации гормонов представлены в виде медианы (Me). Значения оптимальных порогов отсечения (cut-off value) индивидуальных соотношений антител были рассчитаны с помощью ROC-анализа [6]. Ассоциации исследуемых показателей с риском возникновения РМЖ оценивали с помощью величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости. Взаимосвязь между индивидуальными соотношениями антител и соотношениями стероидных гормонов оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Сначала подтвердили ранее полученные результаты о предикторной роли индивидуального соотношения IgA_1-E2/IgA_1-Pg в определении риска возникновения РМЖ (таблица 1). Низкие значения $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ у больных РМЖ I стадии встречались реже, чем у здоровых женщин (21,6% против 49,3%), а высокие чаще (78,4% против 50,7%, $p < 0,001$). Значения OR составили соответственно 0,3 и 3,5. Выявленные особенности были характерными как для больных с ER-/PR- опухолями, так и для больных с ER+/PR+ опухолями. И хотя в последнем случае они оказались более выраженными, разница между позициями 2.1 и 2.2 была статистически не значимой ($p = 0,06$).

Результаты

Сначала подтвердили ранее полученные результаты о предикторной роли индивидуального соотношения IgA_1-E2/IgA_1-Pg в определении риска возникновения РМЖ (таблица 1). Низкие значения $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ у больных РМЖ I стадии встречались реже, чем у здоровых женщин (21,6% против 49,3%), а высокие чаще (78,4% против 50,7%, $p < 0,001$). Значения OR составили соответственно 0,3 и 3,5. Выявленные особенности были характерными как для больных с ER-/PR- опухолями, так и для больных с ER+/PR+ опухолями. И хотя в последнем случае они оказались более выраженными, разница между позициями 2.1 и 2.2 была статистически не значимой ($p = 0,06$).

Группы Groups	Соотношение Ratio IgA_1-E2/IgA_1-Pg		χ^2 (p)	OR (95% CI) IgA_1-E2/IgA_1-Pg	
	≤ 1	> 1		≤ 1	> 1
	n / %	n / %			
1. Здоровые женщины Healthy women	213 / 49,3	219 / 50,7	–	–	–
2. Больные РМЖ I стадии Stage I breast cancer patients	124 / 21,6	449 / 78,4	83,3 ($< 0,001$)	0,3 (0,2–0,4)	3,5 (2,7–4,6)
2.1 ER-/PR-	21 / 30,0	49 / 70,0	8,3 (0,003)	0,4 (0,2–0,7)	2,3 (1,3–3,9)
2.2 ER+/PR+	83 / 19,4	344 / 80,6	79,5 ($< 0,001$)	0,3 (0,2–0,3)	3,9 (2,9–5,3)
χ^2 (p) 2.1–2.2, df = 1	3,4 (0,06)		–		
3.1 Ki-67 < 14	57 / 25,7	165 / 74,3	32,8 ($< 0,001$)	0,4 (0,2–0,5)	2,8 (2,0–4,0)
3.2 Ki-67 14–30	29 / 22,5	100 / 77,5	28,1 ($< 0,001$)	0,3 (0,2–0,5)	3,4 (2,1–5,3)
3.3 Ki-67 > 30	38 / 17,1	184 / 82,9	62,9 ($< 0,001$)	0,2 (0,1–0,3)	4,7 (3,2–7,0)
χ^2 (p) 3.1–3.2–3.3, df = 2	4,9 (0,09)		–		
χ^2 (p) 3.1–3.2, df = 1	4,8 (0,03)		–		

Затем исследовали искомые ассоциации IgA_1-E2/IgA_1-Pg с уровнями экспрессии Ki-67 в опухолях больных РМЖ I стадии. Удельный вес больных $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ снижался с 25,7% при уровнях Ki-67 < 14 до 17,1% при уровнях Ki-67 > 30 . Соответственно повышался удельный вес больных с $IgA_1-E2/IgA_1-Pg > 1$ – с 74,3% до 82,9%. Различие между позициями 3.1 и 3.3 оказалось статистически значимым ($p = 0,03$). При сопоставлении больных РМЖ со здоровыми женщинами значения OR снижались с 0,4 до 0,2 при $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ и повышались с 2,2 до 4,7 при $IgA_1-E2/IgA_1-Pg > 1$.

На втором этапе исследовали предполагаемые ассоциации IgA_1-E2/IgA_1-Pg с экспрессией Ki-67 отдельно у больных РМЖ I стадии с ER-/PR- и с ER+/PR+ опухолями в сопоставлении со здоровыми женщинами (таблица 2). Не обнаружили статистически значимых различий между здоровыми и больными с ER-/PR- опухолями и уровнями Ki-67 ≤ 30 (позиции 2.1 и 2.3) по удельному весу низких и высоких значений IgA_1-E2/IgA_1-Pg ($p = 0,42$ и $p = 0,96$ соответственно). В то же время ER-/PR- опухоли с Ki-67 > 30 встречались у больных с $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ реже (25,5%), а у больных с $IgA_1-E2/IgA_1-Pg > 1$ чаще (78,4% против 50,7%, $p < 0,001$).

Таблица 1.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений индивидуальных соотношений IgA_1-E2/IgA_1-Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ) I стадии в соответствии с содержанием в опухоли ER, PR и Ki-67.

Table 1.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low (≤ 1) and high (> 1) IgA_1-E2/IgA_1-Pg ratio in the serum of healthy women and stage I breast cancer patients according to tumor ER/PR status and Ki-67 levels.

Таблица 2.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ) I стадии в соответствии с содержанием в опухоли ER, PR в комбинации с Ki-67.

Table 2.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low (≤ 1) and high (> 1) IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio in the serum of healthy women and stage I breast cancer patients according to tumor ER/PR status combined with Ki-67 levels.

Группы Groups	Соотношение Ratios IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg		χ ² (p)	OR (95% CI) IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg	
	≤ 1	> 1		≤ 1	> 1
	n / %	n / %			
1. Здоровые женщины Healthy women	213 / 49,3	219 / 50,7	–	–	–
2. Больные РМЖ ER ⁺ /PR ⁺ Breast cancer patients, ER ⁺ /PR ⁺					
2.1 Ki-67 < 14	4 / 33,3	8 / 66,7	0,64 (0,42)	0,5 (0,2–1,7)	1,9 (0,6–6,6)
2.2 Ki-67 14–30	5 / 45,5	6 / 54,5	0,01 (0,96)	0,9 (0,3–2,8)	1,2 (0,4–3,9)
2.3 Ki-67 > 30	12 / 25,5	35/74,5	8,7 (0,003)	0,4 (0,2–0,7)	2,8 (1,4–5,6)
χ ² (p) 2.1–2.2–2.3, df = 2	1,8 (0,42)		–		
χ ² (p) 2.1–2.3, df = 1	0,03 (0,86)		–		
3. Больные РМЖ ER ⁺ /PR ⁺ Breast cancer patients, ER ⁺ /PR ⁺					
3.1 Ki-67 < 14	45 / 25,0	135 / 75,0	39,8 (< 0,001)	0,3 (0,2–0,5)	2,9 (2,0–4,3)
3.2 Ki-67 14–30	19 / 19,0	81 / 81,0	29,1 (< 0,001)	0,2 (0,1–0,4)	4,1 (2,4–7,1)
3.3 Ki-67 > 30	19 / 12,9	128 / 87,1	58,9 (< 0,001)	0,2 (0,1–0,3)	6,6 (3,9–11,0)
χ ² (p) 3.1–3.2–3.3, df = 2	7,6 (0,02)		–		
χ ² (p) 3.1–3.2, df = 1	6,7 (0,009)		–		

1 чаще (74,5%), чем у здоровых женщин (позиция 2.3, $p = 0,003$). Соответствующие значения OR в позиции 2.3 составили 0,4 и 2,8 для низких и высоких значений IgA₁-E2/IgA₁-Pg.

У больных РМЖ I стадии с IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 удельный вес ER⁺/PR⁺ опухолей снижался с 25,0% до 12,9% при уровнях Ki-67 < 14 до Ki-67 > 30 (позиции 3.1 и 3.3). Соответственно повышался удельный вес больных с IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 с 75,0 до 87,1% ($p = 0,009$). Во всех трёх случаях различия со здоровыми женщинами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Значения OR снижались с 0,3 до 0,2 при IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 и повышались с 2,9 до 6,6 при IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 .

Исследование ассоциаций IgA₁-E2/IgA₁-Pg с прогрессией РМЖ начали с анализа экспрессии в опухоли стероидных рецепторов и Ki-67 у больных II–IV стадий в сравнении с больными I стадией без учёта индивидуальных особенностей содержания указанных антител в сыворотке крови (таблица 3). Оказалось, что удельный вес больных с содержанием в опухоли Ki-67 < 14 выше, а

с высокими Ki-67 > 30 ниже при наличии в опухоли ER и PR, чем при их отсутствии, как при I так и при II–IV стадиях РМЖ ($p < 0,001$).

Вместе с тем снижение удельного веса опухолей с Ki-67 < 14 и повышение удельного веса опухолей с Ki-67 > 30 у больных с ER⁺/PR⁺ опухолями при II–IV стадиях по сравнению с I стадией (строка 1) было статистически недостоверным ($p = 0,11$), в то время как аналогичное сравнение больных с ER⁺/PR⁺ опухолями (строка 2) показало высокую статистическую значимость ($p < 0,001$).

После этого провели такой же анализ с учётом низких и высоких значений индивидуальных соотношений исследуемых антител (таблица 4). У больных РМЖ с ER⁺/PR⁺ опухолями не выявили статистически значимых различий как при сравнении по низким и высоким значениям IgA₁-E2/IgA₁-Pg ($p = 0,42$ и $p = 0,79$), так по сопоставлению I и II–IV стадий ($p = 0,31$ и $p = 0,25$).

У больных РМЖ с ER⁺/PR⁺ опухолями снижение удельного веса опухолей с Ki-67 < 14 при II–IV стадиях по сравнению с I стадией и

Таблица 3.

Число (n) и частота встречаемости (%) ER⁺/PR⁺ и ER⁺/PR⁺ опухолей с разным уровнем Ki-67 у больных раком молочной железы (РМЖ) I стадии и II–IV стадий.

Table 3.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of ER⁺/PR⁺ and ER⁺/PR⁺ tumors with different Ki-67 levels in stage I and stages II–IV breast cancer patients.

Группа Group	Больные РМЖ I стадии Stage I breast cancer patients			Больные РМЖ II–IV стадии Stages II–IV breast cancer patients			χ^2 (p) df = 2
	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
ER ⁺ /PR ⁺	12 / 17,1	11 / 15,7	47 / 67,1	15 / 8,8	21 / 12,3	135 / 78,9	4,5 (0,11)
ER ⁺ /PR ⁺	180 / 42,2	100 / 23,4	147 / 34,4	128 / 27,4	104 / 22,2	236 / 50,4	27,7 ($< 0,001$)
χ^2 (p), df = 1	27,8 ($< 0,001$)			43,2 ($< 0,001$)			–

Соотношение Ratio	Больные РМЖ I стадии Stage I breast cancer patients			Больные РМЖ II–IV стадии Stages II–IV breast cancer patients			χ^2 (p) df = 2
	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
ER+ / PR+							
1.1 IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg ≤ 1	4 / 19,0	5 / 23,8	12 / 57,2	4 / 11,8	4 / 11,8	26 / 76,5	2,3 (0,31)
1.2 IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1	8 / 16,3	6 / 12,2	35 / 71,4	11 / 8,0	17 / 12,4	109 / 79,6	2,7 (0,25)
χ^2 (p) 1.1–1.2, df = 2	1,8 (0,42)			0,5 (0,79)			–
χ^2 (p), df = 5	5,4 (> 0,05)						–
ER+ / PR+							
2.1 IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg ≤ 1	45 / 54,2	19 / 22,9	19 / 22,9	35 / 30,4	31 / 27,0	49 / 42,6	12,5 (0,002)
2.2 IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1	135 / 39,2	81 / 23,5	128 / 37,2	93 / 26,3	73 / 20,7	187 / 53,0	19,1 (< 0,001)
χ^2 (p) 2.1–2.2, df = 2	7,6 (0,02)			3,9 (0,14)			–
χ^2 (p), df = 5	14,5 (< 0,05)						–

Таблица 4.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови больных раком молочной железы (РМЖ) I и II–IV стадий с ER+/PR- и ER+/PR+ опухолями с разными уровнями Ki-67.

Table 4.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low (≤ 1) and high (> 1) IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio in the serum of stage I and stages II–IV breast cancer patients according to different Ki-67 levels.

соответственное повышение удельного веса опухолей с Ki-67 > 30 имело место как при низких значениях IgA₁-E2/IgA₁-Pg ($p = 0,002$), так и при высоких ($p < 0,001$).

Вместе с тем удельный вес больных с IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 и опухолями с Ki-67 < 14 при I стадии снижался ко II–IV стадиям больше (с 54,2% до 30,4%), чем у больных с IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 (с 39,2% до 26,3%). Соответственно более выраженная разница между больными с I стадией и II–IV стадией по удельному весу опухолей с Ki-67 > 30 имела место при IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 (22,9% против 42,6%) по сравнению с больными с IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 (37,2% против 53,0%). Эти различия подтверждаются статистически значимой разницей при сравнении строк 2.1 и 2.2 ($df = 5$, $p < 0,05$).

Для выяснения возможных механизмов ассоциации IgA₁-E2/IgA₁-Pg с Ki-67 исследовали индивидуальные соотношения гормонов E2/Pg в сыворотках крови здоровых женщин и больных РМЖ. У здоровых женщин обнаружили прямые корреляционные связи между E2/Pg (y) и IgA₁-E2/IgA₁-Pg (x): $y = 0,037x + 0,22$ ($r_s = 0,39$, $p < 0,0001$). У больных РМЖ искомые взаимосвязи отсутствовали ($r_s = 0,4$, $p = 0,44$). Ме (Q_{25} – Q_{75}) E2/Pg у здоровых женщин оказались значительно ниже, чем у больных РМЖ I стадией и II–IV стадиями: 0,22 (0,08–0,34) против 0,29 (0,15–0,49) и против 0,31 (0,17–0,56) с уровнями статистической значимости $p = 0,0002$ и $p < 0,0001$, соответственно.

Обсуждение

В связи с повсеместным ростом заболеваемости РМЖ проблема его профилактики становится

всё более острой. Клинические испытания селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов показали перспективность их применения в качестве превентивных средств [7,8,9,10]. Важной задачей в развитии этого направления является диагностика первоначального риска возникновения РМЖ. Эффективными предикторами наследственного РМЖ признаны молекулярно-генетические маркеры канцерогенеза, полиморфные варианты генов BRCA, PALB, CHEK и другие [11]. Поиск предикторов мультифакторных ненаследственных форм РМЖ с учётом возможности превентивного применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов представляется не менее актуальным [12,13,14]. В этом отношении исследование антител, участвующих в малигнизации нормальных клеток молочной железы опосредованно через стероидные рецепторы, может оказаться полезным в решении обозначенной проблемы.

В настоящей работе впервые обнаружены ассоциации аутологичных антител класса А против стероидных гормонов с уровнем экспрессии маркера пролиферативной активности опухоли – протеина Ki-67 у больных РМЖ. Преваляирование индивидуальных уровней антител против E2 над уровнями антител против Pg (IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1) встречалось чаще у больных РМЖ I стадии с уровнем в опухоли Ki-67 > 30, чем у больных с уровнем Ki-67 < 14. И наоборот, у больных с низкими значениями индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 опухоли с высоким содержанием Ki-67 > 30 встречались реже, чем у больных с низким уровнем Ki-67 < 14 ($p = 0,03$).

По сравнению со здоровыми женщинами риск возникновения РМЖ с высоким содержа-

нием в опухоли Ki-67 > 30 возрастал значительно больше (OR = 4,7), чем с низким содержанием Ki-67 < 14 (OR = 2,8) при высоких значениях индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1.

Эти особенности были характерными только для больных РМЖ I стадии с одновременной экспрессией в опухоли рецепторов к стероидным гормонам (ER+/PR+). При высоких значениях IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 опухоли с высоким содержанием Ki-67 > 30 встречались чаще, чем с низким содержанием Ki-67 < 14. Выявленные различия оказались ещё более статистически значимыми (p = 0,009). И по сравнению со здоровыми женщинами риск возникновения РМЖ I стадии с Ki-67 > 30 был выше (OR = 6,6), чем с Ki-67 < 14 (OR = 2,9).

Подобные ассоциации IgA₁-E2/IgA₁-Pg с частотой возникновения опухолей с низким и высоким содержанием Ki-67 при отсутствии рецепторов к стероидным гормонам (ER-/PR-опухоли) не были обнаружены (p = 0,42 в аналогичных сравнениях).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что антитела против стероидных гормонов принимают участие во внеклеточной регуляции пролиферативной активности злокачественных клеток при возникновении РМЖ, а также о том, что это участие реализуется через стероидные рецепторы. Наиболее вероятным механизмом иммунорегуляции пролиферативной активности клеток-мишеней представляется влияние указанных антител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови. Ранее в многочисленных экспериментах было установлено, что повышение уровня антител против стероидных гормонов после иммунизации животных сопровождается возрастанием концентрации самих гормонов в сыворотке крови [15,16,17,18]. Полученные нами предварительные результаты на небольших выборках показали прямые взаимосвязи индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg с индивидуальными соотношениями E2/Pg в сыворотке крови здоровых женщин, но не у больных РМЖ [19].

В настоящей работе на более представительных выборках обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь E2/Pg с IgA₁-E2/IgA₁-Pg (rs = 0,39, p < 0,0001) у здоровых женщин, но не у больных РМЖ I стадии (rs = 0,04, p = 0,44). Медианы E2/Pg у больных РМЖ I стадии и II–IV стадий (0,29 и 0,31) были значительно выше, чем у здоровых женщин (0,22; с p = 0,0002 и p

< 0,0001, соответственно). Таким образом, подтвердили предположение о том, что превалирование уровня аутологических антител против E2 над уровнями антител против Pg приводит к повышению индивидуальных соотношений E2/Pg в сыворотке крови здоровых женщин и к стимуляции пролиферации ER+/PR+ клеток-мишеней, что проявляется в высокой вероятности возникновения ER+/PR+ опухолей с высоким содержанием Ki-67. И наоборот, превалирование уровня антител против Pg над уровнями антител против E2 приводит к повышению индивидуальных соотношений Pg/E2, торможению пролиферации ER+/PR+ клеток-мишеней и проявляется в низкой вероятности возникновения ER+/PR+ опухолей с высоким содержанием Ki-67. Полученный результат соответствует данным экспериментов *in vitro* по угнетению E2 – индуцированной пролиферации ER+ опухолевых клеток с помощью Pg [20].

Сопоставление статуса стероидных рецепторов с содержанием Ki-67 в опухоли показало следующее. Низкое содержание Ki-67 < 14 встречалось чаще, а высокое реже в ER+/PR+ опухолях, чем в ER-/PR- (p < 0,001). Такая закономерность была характерна как для больных РМЖ I стадии, так и для II–IV стадий. Это свидетельствует о том, что низкая пролиферативная активность опухолевых клеток была ассоциирована с наличием стероидных рецепторов, а высокая – с их отсутствием.

В то же время низкие уровни Ki-67 < 14 обнаружены у больных РМЖ II–IV стадий РМЖ реже, чем при I стадии, а высокие, наоборот, чаще только при одновременной экспрессии стероидных рецепторов (ER+/PR+, (p < 0,001), но не в случаях с отсутствием ER и PR (p = 0,11).

Таким образом, изначально высокая пролиферативная активность опухолевых клеток (при I стадии) сохранялась и при распространённых опухолях (при II–IV стадиях) в отсутствии ER и PR. А повышение пролиферативной активности опухоли во II–IV стадиях по сравнению с I стадией было обусловлено изначально низким содержанием Ki-67 < 14 в ER+/PR+ опухолях.

Не обнаружили значимых различий по удельному весу низких и высоких значений содержания Ki-67 между пациентками РМЖ I и II–IV стадиями заболевания с ER-/PR- опухолями как с низкими, так и с высокими соотношениями IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови (p = 0,31 и p = 0,25 соответственно). У больных с ER+/PR+ опухолями имело место снижение

удельного веса Ki-67 < 14 и повышение Ki-67 > 30 опухолей при II–IV стадиях процесса по сравнению с I стадией как при низких, так и при высоких соотношениях IgA₁-E2/IgA₁-Pg ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно).

В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что антитела против стероидных гормонов принимают участие только в начальных этапах канцерогенеза молочной железы, но не в последующих. Превалирование IgA₁-E2 над IgA₁-Pg у здоровых женщин ассоциировано с максимально высоким риском возникновения ER+/PR+ опухолей с высоким содержанием Ki-67, очевидно, за счёт повышения содержания в сыворотке E2 и снижения Pg. Прогрессия РМЖ, сопровождающаяся повышением содержания в опухоли Ki-67, происходит на фоне уже повышенных на I стадии концентраций E2 и понижением Pg и не зависит от индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови.

Заключение

Поскольку пролиферативная активность РМЖ зависит от экспрессии стероидных рецепторов, как подтверждено в настоящей работе, предлагается в дальнейшем исследовать взаимосвязи анти-идиотипических антител к E2 и Pg с содержанием в опухоли Ki-67. Анти-идиотипические антитела по определению способны связываться с поверхностными ER и

PR и выполнять роль агонистов или антагонистов E2 и Pg, и их содержание в сыворотке крови здоровых женщин ассоциировано с риском возникновения ER+/PR+ РМЖ [21]. Предполагается, что совокупный анализ идиотипических и анти-идиотипических антител, специфичных к стероидным гормонам, позволит уточнить их совместное влияние на малигнизацию нормальных клеток молочной железы и возрастание пролиферативной активности опухоли в процессе её прогрессии. С практической точки зрения будет определена информативность такого анализа в доклинической диагностике злокачественности РМЖ.

Благодарности

Авторы благодарят академика Л. И. Иванову за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т. П., Аносову М. П., Гурова Е. А., Чернокульскую К.С. за техническую поддержку настоящей работы.

Acknowledgements

The authors thank Academician Ivanova L.I. for the support of the chosen research direction and also thank assistants of Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS: Anosova T.P., Anosov M.P., Gurov E.A., and Chernokulskaia K.S. for the technical support of this work.

Литература :

1. Howlander N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
2. Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., Denkert C., Ellis M.J., Fineberg S., Flowers M., Kreipe H.H., Laenkholm A.V., Pan H., Penault-Llorca F.M., Polley M.Y., Salgado R., Smith I.E., Sugie T., Bartlett J.M.S., McShane L.M., Dowsett M., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021;113(7):808-819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
3. Hacking S.M., Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J. Clin. Transl. Pathol.* 2022;2(2):53-56 <https://doi.org/10.14218/jcpt.2022.00012>
4. Brown J., Scardo S., Method M., Schlauch D., Misch A., Picard S., Hamilton E., Jones S., Burris H., Spigel D. A real-world retrospective study of the use of Ki-67 testing and treatment patterns in patients with HR+, HER2- early breast cancer in the United States. *BMC Cancer.* 2022;22(1):502. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09557-6>
5. Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. Ассоциации антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, с эстрогеновыми рецепторами в опухолевой ткани при раке молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2022;7(1):53-63.
6. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev. Vet. Med.* 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
7. Visvanathan K., Hurley P., Bantug E., Brown P., Col N.F., Cuzick J., Davidson N.E., Decensi A., Fabian C., Ford L., Garber J., Katapodi M., Kramer B., Morrow M., Parker B., Runowicz C., Vogel V.G. 3rd, Wade J.L., Lippman S.M. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(23):2942-2962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3122>
8. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag. Res.* 2014;6:423-430. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S55219>
9. Vogel V.G. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educl. Book.* 2014:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
10. Hernandez C., Ortega-Morillo B., Tapia M., Moragón S., Martínez M.T., Eroles P., Garrido-Cano I., Adam-Artigues A., Lluch A., Bermejo B., Cejalvo J.M. Oral Selective Estrogen Receptor Degradable (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):7812. <https://doi.org/doi: 10.3390/ijms22157812>
11. Archer S., Fennell N., Colvin E., Laquindanum R., Mills M., Dennis R., Stutzin Donoso F., Gold R., Fan A., Downes K., Ford J., Antoniou A.C., Kurian A.W., Evans D.G., Tischkowitz M. Personalised Risk Prediction in Hereditary Breast and Ovarian Cancer: A Protocol for a Multi-Centre Randomised Controlled Trial. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2716. <https://doi.org/10.3390/cancers14112716>
12. Padamsee T.J., Wills C.E., Yee L.D., Paskett E.D. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer*

- Res. 2017;19(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0826-5>
13. Juraskova I, Bonner C. Decision aids for breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):106. <https://doi.org/10.1186/bcr3479>
 14. Ropka M.E., Keim J., Philbrick J.T. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(18):3090-3095. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8077>
 15. Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology.* 1979;12(3):139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
 16. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J. Reprod. Fertil.* 1980;58(1):213-218. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
 17. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology.* 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90246-9)
 18. Bochkansl R., Thie M., Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem.* 1989;33(3):349-355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
 19. Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Immuno-hormonal network in postmenopausal women: disturbance in breast cancer patients. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2021;46(1):68-75. <http://doi.org/10.5114/ceji.2021.104462>
 20. Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. *Nature.* 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
 21. Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе. *Российский иммунологический журнал.* 2023;25(1):35-48. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-COI>

References:

1. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
2. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm AV, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley MY, Salgado R, Smith IE, Sugie T, Bartlett JMS, McShane LM, Dowsett M, Hayes DF. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808-819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
3. Hacking S.M., Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J. Clin. Transl. Pathol.* 2022;2(2):53-56 <https://doi.org/10.14218/jcpt.2022.00012>
4. Brown J, Scardo S, Method M, Schlauch D, Misch A, Picard S, Hamilton E, Jones S, Burris H, Spigel D. A real-world retrospective study of the use of Ki-67 testing and treatment patterns in patients with HR+, HER2- early breast cancer in the United States. *BMC Cancer.* 2022;22(1):502. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09557-6>
5. Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Kolpinskiy GI, Glushkov AN. Associations of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with estrogen receptor phenotype in breast cancer tissue. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2022;7(1):53-63. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>
6. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med.* 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
7. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, Davidson NE, Decensi A, Fabian C, Ford L, Garber J, Katapodi M, Kramer B, Morrow M, Parker B, Runowicz C, Vogel VG 3rd, Wade JL, Lippman SM. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2942-2962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3122>
8. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2014;6:423-430. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S55219>
9. Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educl Book.* 2014:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
10. Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, Eroles P, Garrido-Cano I, Adam-Artigues A, Lluch A, Bermejo B, Cejalvo JM. Oral Selective Estrogen Receptor Degradable (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7812. <https://doi.org/doi:10.3390/ijms22157812>
11. Archer S, Fennell N, Colvin E, Laquindanum R, Mills M, Dennis R, Stutzin Donoso F, Gold R, Fan A, Downes K, Ford J, Antoniou AC, Kurian AW, Evans DG, Tischkowitz M. Personalised Risk Prediction in Hereditary Breast and Ovarian Cancer: A Protocol for a Multi-Centre Randomised Controlled Trial. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2716. <https://doi.org/10.3390/cancers14112716>
12. Padamsee TJ, Wills CE, Yee LD, Paskett ED. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0826-5>
13. Juraskova I, Bonner C. Decision aids for breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):106. <https://doi.org/10.1186/bcr3479>
14. Ropka ME, Keim J, Philbrick JT. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3090-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8077>
15. Rawlings NC, Kennedy SW, Henricks DM. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology.* 1979;12(3): 139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
16. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J Reprod Fertil.* 1980;58(1):213-218. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
17. Rosenberg M, Amir D, Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology.* 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90246-9)
18. Bochkansl R, Thie M, Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem.* 1989;33(3):349-355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
19. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Immuno-hormonal network in postmenopausal women: disturbance in breast cancer patients. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(1):68-75. <http://doi.org/10.5114/ceji.2021.104462>
20. Mohammed H, Russell IA, Stark R, Rueda OM, Hickey TE, Tarulli GA, Serandour AA, Birrell SN, Bruna A, Saadi A, Menon S, Hadfield J, Pugh M, Raj GV, Brown GD, D'Santos C, Robinson JL, Silva G, Launchbury R, Perou CM, Stingl J, Caldas C, Tilley WD, Carroll JS. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. *Nature.* 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
21. Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Bairamov PV, Kolpinskiy GI, Vafin IA, Glushkov AN. Cooperation of idiotype and antiidiotype antibodies at the steroid-dependent chemical carcinogenesis. *Russian Journal of Immunology.* 2023;25(1):35-48. (In Russ). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-COI>

Сведения об авторах

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10)

Вклад в статью: обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи, заключение.

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10)

Вклад в статью: сбор данных, выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10)

Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр-т, д. 10)

Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6)

Вклад в статью: выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Антонов Александр Витальевич, заведующий онкологическим отделением №5, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Байрамов Павел Валерьевич, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-4649-5892

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-3860-825X

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 53/1)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Authors

Prof. Andrey N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Mrs. Elena G. Polenok, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed clinical laboratory analysis.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Dr. Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Dr. Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Mr. Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Basic Sciences, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed clinical laboratory analysis.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Dr. Alexander V. Antonov, MD, Chief of Oncology Unit #5, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Dr. Pavel V. Bayramov, MD, Chief of Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-4649-5892

Dr. Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Pathologist, Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-3860-825X

Prof. Gleb I. Kolpinskiy, MD, DSc, Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Chief Physician, Clinical Consulting and Diagnostic Center (53/1, Oktyabrskiy Avenue, Kemerovo, 650066, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Статья поступила: 03.03.2023 г.

Received: 03.03.2023

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Accepted: 30.08.2023

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

CC BY 4.0.

УДК [612.127.4-02:616.61]-092

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-18-25>

ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ЦИРКУЛЯТОРНЫМ АРЕСТОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

БОЙКО А.М.^{1*}, КАМЕНЩИКОВ Н.О.¹, МИРОШНИЧЕНКО А.Г.¹, ПОДОКСЕНОВ Ю.К.¹, СЕРЕБРЯКОВА О.Н.², ДЗЮМАН А.Н.², СВЕРКО Ю.С.¹, ДЫМБРЫЛОВА О.Н.¹, ЛУГОВСКИЙ В.А.¹, ДЯКОВА М.Л.¹, ПАНФИЛОВ Д.С.¹, КОЗЛОВ Б.Н.¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность доставки оксида азота для защиты почек при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте.

Материалы и методы. Выполнено экспериментальное моделирование искусственного кровообращения с циркуляторным арестом на экспериментальных животных – 20 баранах Алтайской породы массой 30–32 кг. Циркуляторный арест выполнялся в условиях умеренной гипотермии (30–32°C) в течение 15 мин с последующей реперфузией и согреванием до 37°C. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранов получали терапию оксидом азота (NO) в виде ингаляционной подачи и доставки в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения в дозе 80 ppm (основная группа); 10 баранов составили контрольную группу (без NO-терапии). Проводился забор биологических жидкостей и биопсийного материала для последующей оценки безопасности применения NO и его нефропротективных свойств.

Результаты. Предлагаемая методика терапии оксидом азота при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте является безопасной и не приводит к увеличению потенциально опасных метаболитов выше допустимых значений. В основной группе средняя концентрация NO₂ на протяжении всего

периода эксперимента составляла $1,2 \pm 0,19$ ppm при максимально допустимом уровне 3 ppm, концентрация метгемоглобина (MetHb) в крови – $2,3 \pm 0,34\%$ при максимально разрешенном уровне 5%. Выявлено статистически значимое снижение липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL): в основной группе $0,67 \pm 0,255$ нг/мл против $2,23 \pm 0,881$ в контрольной группе, $p = 0,0001$. По морфологическим данным, признаки острого повреждения почек в основной группе выражены в меньшей степени.

Заключение. Предлагаемая методика терапии NO в дозе 80 ppm при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте является безопасной и ассоциирована со снижением маркеров повреждения и выраженности морфологических признаков острого почечного повреждения.

Ключевые слова: оксид азота, острое почечное повреждение, нефропротекция.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет финансирования гранта Министерства высшего образования и науки на создание новой лаборатории «Лаборатория медицины критических состояний» (Распоряжение Минобрнауки России МН-8/1284 от 24.10.2022).

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования:

Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Свирко Ю.С., Дымбрылова О.Н., Луговский В.А., Дякова М.Л., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 18-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>

*Корреспонденцию адресовать:

Бойко Александр Михайлович, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а, E-mail: boiko.cardio@yandex.ru

© Бойко А.М. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INFLUENCE OF NITRIC OXIDE DELIVERY ON KIDNEY DAMAGE IN EXPERIMENTAL MODEL OF CARDIOPULMONARY BYPASS WITH CIRCULATORY ARREST

Alexander M. Boyko^{1*}, Nikolay O. Kamenshchikov¹, Andrey G. Miroshnichenko¹, Yuri K. Podoksenov¹, Olga N. Serebryakova², Anna N. Dzyuman², Yulia S. Svirko¹, Ochirma N. Dymbrylova¹, Vladimir A. Lugovskiy¹, Maria L. Diakova¹, Dmitry S. Panfilov¹, Boris N. Kozlov¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the efficiency and safety of nitric oxide delivery for kidney protection in the simulation of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in the experiment.

Materials and Methods. We performed an experimental modeling of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest in 20 sheep of the Altai breed weighing 30–32 kg. Circulatory arrest was performed at moderate hypothermia (30–32°C) for 15 minutes and was followed by reperfusion and warming up to 37°C. Animals were divided into 2 equal groups: 10 sheep which received nitric oxide (NO) through the inhalations supply and cardiopulmonary bypass machine at a dose of 80 ppm, and 10 control sheep. We further collected biological fluids and tissue specimens for subsequent assessment of the safety of NO use and its nephroprotective properties.

Results. The proposed method of NO therapy during the cardiopulmonary bypass with circulatory arrest was safe and did not lead to an increase in toxic metabolites. In sheep which received NO therapy, the average concentration of NO₂ throughout the entire period of the

experiment was 1.2 ± 0.19 ppm (with a maximum allowable concentration of 3.0 ppm), and the concentration of methemoglobin (MetHb) was $2.3 \pm 0.34\%$ (with a maximum allowable level of 5.0%). Neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was significantly lower in sheep which received NO therapy (0.67 ± 0.255 ng/mL versus 2.23 ± 0.881 ng/mL in the control group, $p = 0.0001$). Acute kidney injury was mitigated in sheep which received NO therapy.

Conclusion. Experimental delivery of NO at a dose of 80 ppm during the cardiopulmonary bypass and circulatory arrest is safe and is associated with reduced acute kidney injury.

Keywords: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, acute kidney injury, nephroprotection.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was funded by a grant from the Ministry of Higher Education and Science for the creation of a new laboratory "Laboratory of Critical Care Medicine" (Decree of the Ministry of Education and Science of Russia MN-8/1284 dated 10/24/2022).

◀ English

For citation:

Alexander M. Boyko, Nikolay O. Kamenshchikov, Andrey G. Miroshnichenko, Yuri K. Podoksenov, Olga N. Serebryakova, Anna N. Dzyuman, Yulia S. Svirko, Ochirma N. Dymbrylova, Vladimir A. Lugovskiy, Maria L. Diakova, Dmitry S. Panfilov, Boris N. Kozlov. Influence of nitric oxide delivery on kidney damage in experimental model of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 18-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>

*Corresponding author:

Alexandr M. Boyko, 111a, Kievskaya Street., Tomsk, 634012, Russian Federation, E-mail: boiko.cardio@yandex.ru

© Alexandr M. Boyko, et al.

Введение

За последние годы отмечается неуклонно возрастающая потребность в хирургическом лечении заболеваний дуги аорты. По данным литературы, распространенность аневризматического поражения грудной аорты составляет 9–16 случаев на 100 000 человек в год [1, 2] и около 60% из них локализовано в восходящем отделе [3]. Хирургическое вмешательство на дуге аорты является сложной процедурой с высоким уровнем риска послеоперационных осложнений и смертности.

Ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным осложнением, оказывающим существенное негативное влияние на кратко- и долгосрочный прогноз [4] и увеличивает экономические затраты на лечение пациентов. Затраты здравоохранения, связанные с ОПП, в промышленно развитых странах оцениваются в 1 млрд долларов США. Также данные пациенты требуют дополнительных финансовых затрат уже после выписки из стационара, что, несомненно, подчеркивает значимость этой проблемы в кардиохирургии. В этой связи разработка нефропротекторных стратегий является актуальной задачей исследований многих групп учёных. Перспективным направлением считается идентификация фармакологических агентов, являющихся медиаторами реализации нефропротекторных механизмов при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом. Учитывая плюрипотентные свойства оксида азота (NO), использование его с целью снижения частоты и выраженности ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, выглядит многообещающей методикой.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность доставки оксида азота для защиты почек при моделировании операций на дуге аорты с циркуляторным арестом в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, а также согласно приказу Минздрава №199н «Об утверждении пра-

вил надлежащей лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г., Принципам надлежащей лабораторной практики ГОСТ 33044–2014 и руководству Janet C. Garber, «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council», 2011.

Проспективное экспериментальное исследование проводили на 20 баранах Алтайской породы массой 30–32 кг. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранам проводилась донация NO в дозе 80 ppm; 10 баранов составили контрольную группу.

Эксперимент начинали с пункции и катетеризации периферической вены в асептических условиях. После премедикации и вводной анестезии 200 mg пропофола выполняли прямую ларингоскопию с последующей оротрахеальной интубацией. Искусственную вентиляцию лёгких проводили с помощью аппарата искусственной вентиляции лёгких Puritan Bennett 760 (США) с дыхательным объемом 8 мл/кг и частотой дыхательных движений 15–20 в минуту в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему, фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) 50% и положительным конечно-экспираторным давлением 5 см H₂O. Поддержание анестезии обеспечивали инфузией 10% раствора пропофола 4 мг/кг/ч. Нервно-мышечная блокада достигалась применением пипекурония бромида 0,1 мг/кг. При анестезии использовали стандартный мониторинг, включавший ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального давления, пульсоксиметрию, термометрию с помощью мониторинговой системы Nihon Kohden BSM-4104A (Япония), учет диуреза. Температурный датчик устанавливали в пищевод. Для инвазивного измерения артериального давления и забора образцов для лабораторного анализа газового состава крови катетеризировали общую сонную артерию катетером 7F. Для инфузионной терапии катетеризировали внутреннюю яремную вену катетером 7F.

Забор крови проводили в начале эксперимента (после катетеризации общей сонной артерии и внутренней яремной вены), в начале искусственного кровообращения (ИК) и в конце эксперимента (непосредственно перед выводом животных из эксперимента). Кислотно-основное состояние артериальной крови и её электролитный баланс определяли на приборе STAT PROFILE Critical Care XPRESS (Nova Biomedical, США). Также с помощью данного

газоанализатора методом отражающей фотометрии контролировали уровень MetHb. Забор мочи проводили после катетеризации мочевого пузыря и перед выводом животных из эксперимента для определения уровня uNGAL. Мочу замораживали сразу после центрифугирования при 1500 ± 3 g в течение 10 мин. Уровень uNGAL определяли методом иммуоферментного анализа (Nucult Biotech, Uden, Нидерланды) с использованием анализатора иммуоферментного анализа Sunrise (Tecan, Mannedorf, Швейцария).

Для проведения ИК использовали аппарат искусственного кровообращения Maquet Jostra HL20, неонатальный оксигенатор Kids D100 (Dideco, Италия). Площадь поверхности тела барана считали равной $1,1 \text{ м}^2$. ИК осуществляли в непугирующем режиме. Подключение аппарата искусственного кровообращения осуществляли по принятой методике по схеме

«аорта – полые вены». Перфузионный индекс составлял 2 л/мин/м^2 . Для обеспечения гипокоагуляции во время ИК применялся гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием уровня активированного времени свертывания > 450 сек. Вазоактивные препараты в обеих группах не применяли.

В основной группе проводили периперационную донацию NO в дозе 80 ppm . Непосредственно после интубации трахеи и перевода животных на ИВЛ происходила инициация доставки NO, для чего в дыхательный контур в асептических условиях встраивали коннектор с люер-переходником, через который производилась донация NO. Далее газовоздушная смесь проходила через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, очищаясь от NO_2 . Из линии вдоха осуществляли забор газов для мониторинга фракционной концентрации NO/NO_2 во вдыхаемой смеси (рисунок 1).

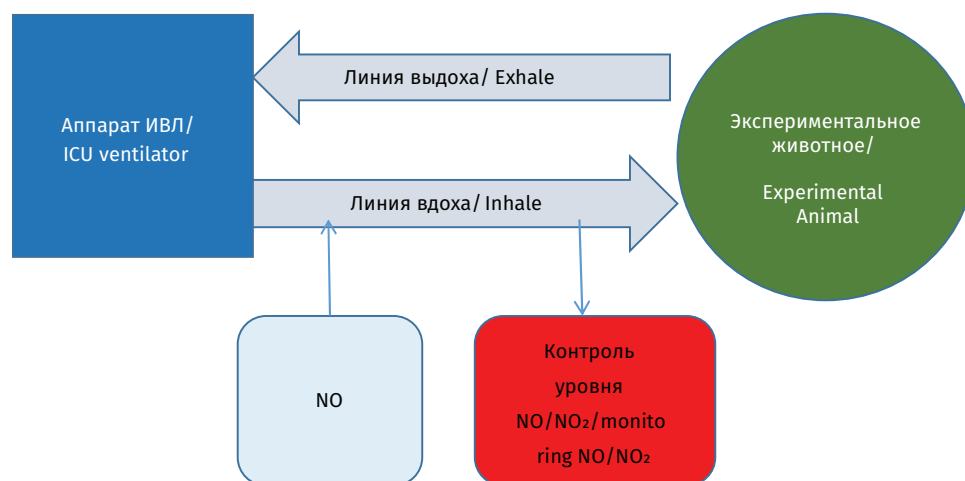


Рисунок 1.
Доставка оксида азота.

Figure 1.
Delivery of nitric oxide.

После начала ИК и достижения расчётной объёмной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. В магистраль подачи газовой-воздушной смеси в асептических условиях встраивали дополнительную линию для доставки NO. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору аппарата ИК и имел бактериальный фильтр (рисунок 2).

Доставку и мониторинг NO и NO_2 осуществляли с помощью аппарата для терапии оксидом азота «ТИАНОКС» (РФЯЦ-ВНИИЭФ, Саров, РФ). После достижения умеренной гипотермии ($30\text{--}32^\circ\text{C}$) проводился циркуляторный арест путём пережатия нисходящей аорты в течение 15 мин с последующей реперфузией и нагреванием до 37°C . Во время проведения гипотермического

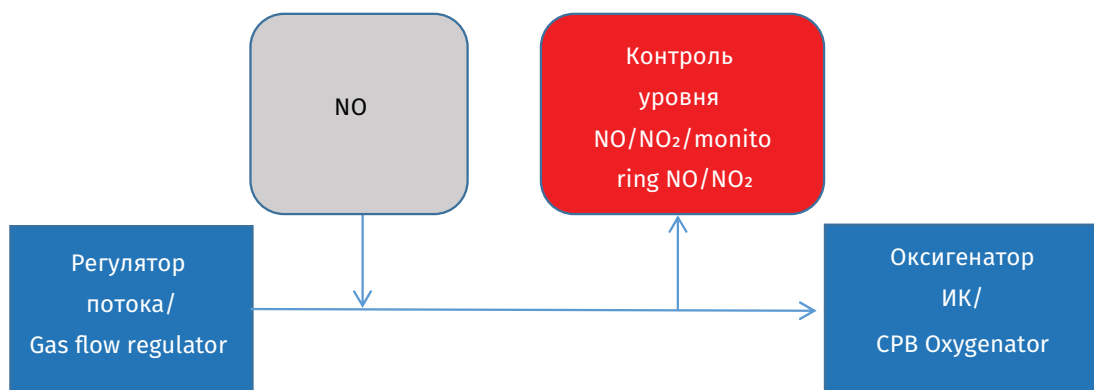
циркуляторного ареста доставка NO не проводилась. После перевода на самостоятельное кровообращение доставка NO продолжалась до вывода животных из эксперимента.

В группе контроля донацию NO не проводили. Эксперимент включал циркуляторный арест в условиях умеренной гипотермии ($30\text{--}32^\circ\text{C}$) в течение 15 мин с последующей реперфузией и нагреванием до 37°C . После этого животных отлучали от аппарата ИК и наблюдали на фоне самостоятельного кровообращения в течение 1 часа, после чего проводили забор биоптатов почек для последующего морфологического исследования и выполняли вывод животных из эксперимента.

Статистический анализ выполняли в пакетах Статистика 10.0 и jamovi. Нормальность рас-

Рисунок 2.
Доставка NO в оксигенатор АИК.

Figure 2.
NO delivery to a cardiopulmonary bypass oxygenator.



пределения количественных показателей проверяли по критерию Шапиро-Уилка и описывали средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Различия общих и поисковых количественных показателей в группах анализировали с помощью критерия Стьюдента для независимых групп. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

При моделировании операций на дуге аорты с циркуляторным арестом в эксперименте у животных в обеих группах в течение эксперимента были стабильные и статистически значимо не различались показатели гемодинамики, кислотно-основной и газовый состав крови, а также ионограмма.

Рисунок 3.
Корковое вещество почки барана контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином.

Figure 3.
Renal cortex of sheep in control group. Hematoxylin and eosin staining.

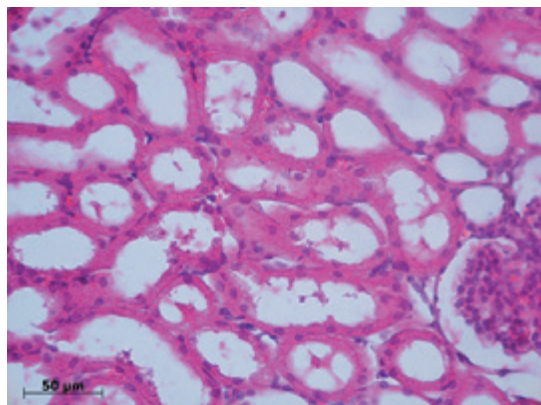
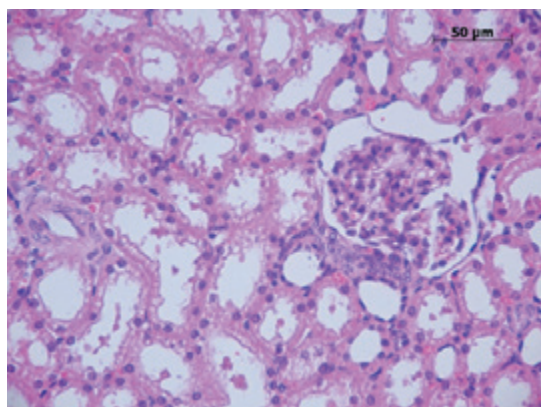


Рисунок 4.
Корковое вещество почки барана основной группы. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 4.
Renal cortex of sheep which received NO therapy. Hematoxylin and eosin staining.



Средняя концентрация NO_2 на вдохе в основной группе на протяжении всего периода эксперимента составила $1,2 \pm 0,19$ ppm.

Концентрация метгемоглобина (MetHb) на этапе начала эксперимента статистически значимо не различалась между группами (в основной группе $0,5 \pm 0,30$, в контрольной группе $0,5 \pm 0,16$, $p=0,82$). На этапах начала ИК и конец эксперимента выявлены статистически значимые межгрупповые различия: $0,5 \pm 0,21$ vs $1,2 \pm 0,21$ ($p=0,00...$) и $0,6 \pm 0,14$ vs $2,3 \pm 0,34$ ($p = 0,02$) соответственно, однако превышения уровня MetHb, допустимого в клинической практике, не отмечено.

Статистически значимых различий между группами также не было выявлено и по темпу мочеотделения, который составил $778 \pm 309,2$ мл в основной и $783 \pm 251,9$ мл в контрольной группах, $p = 0,97$.

Уровень uNGAL был статистически значимо выше в контрольной группе $2,23 \pm 0,881$ нг/мл против $0,67 \pm 0,255$ нг/мл в основной группе, $p=0,00...$

При изучении микропрепаратов контрольной группы в дистальных извитых канальцах наблюдали признаки зернистой, гиалиново-капельной, гидропической дистрофии и некроз эпителия; выраженную ишемию коркового вещества почки (рисунок 3). В основной группе в корковом веществе обнаружено небольшое увеличение мочевого пространства почечных телец, в которых очень редко присутствуют базофильные и волокнистые массы. Эпителий наружного листка капсулы сохранён. Только немногочисленные петли сосудистых клубочков заустевают, в основном они содержат эритроциты, часто в виде монетных столбиков (рисунок 4). Таким образом, признаки ОПП наблюдаются в обеих группах, однако в основной группе они менее выражены.

Обсуждение

В настоящем экспериментальном исследовании проведена оценка эффективности и безопас-

ности доставки NO для защиты почек при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом. Безопасность доставки NO в дозе 40 ppm ранее была подтверждена как на экспериментальных моделях, так и на различных когортах пациентов. Однако было выявлено, что при доставке NO в дозе 40 ppm концентрация его метаболитов в послеоперационном периоде ниже исходного значения. В дальнейшем Lei et al. была продемонстрирована эффективность и безопасность доставки NO в дозе 80 ppm на протяжении периода ИК и в течение 24 ч после операции у пациентов с протезированием клапанного аппарата сердца [5]. Безопасность доставки NO в дозе 80 ppm подтверждена также и в данном исследовании, о чём свидетельствует отсутствие превышения допустимых значений NO₂ в выдохе и концентрации MetHb. Показатели гемодинамики, кислотно-основного состояния, газовый и электролитный состав крови оставались в пределах нормы.

По данным ряда исследований, при ОПП повреждаются как проксимальные, так и дистальные извитые каналы [6]. Однако проксимальные извитые каналы особенно чувствительны к ишемически-реперфузионному повреждению, так как зависят от окислительного фосфорилирования и не способны к переходу на анаэробный гликолиз [7]. Снижение доступности кислорода вызывает повреждение эпителиальных клеток канальцев с последующим слущиванием их в просвет канальцев. Слущенные эпителиальные клетки, взаимодействуя с тубулярными белками (белком Тамма-Хорсфалла и фибронектином), образуют цилиндры, обтурирующие просвет и повышающие таким образом внутриканальцевое давление, что в конечном итоге приводит к снижению СКФ [8]. По морфологическим данным, при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста у баранов обеих групп выявлены признаки ОПП, что, вероятно, связано со сложной взаимосвязью ишемически-реперфузионного повреждения, гипоперфузии почек, воспаления, окислительного стресса, нефротоксического воздействия, нейрогормональной активации, повышенного внутрибрюш-

ного давления [9–11]. Однако сохранение высоты эпителия и структурности апикального аппарата эпителиоцитов, а также отсутствие расширения просвета проксимальных извитых канальцев свидетельствуют о меньшем повреждении почек в основной группе, что подтверждает нефропротективный эффект доставки оксида азота в дозе 80 ppm.

Для прогнозирования ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством ОПП одним из наиболее чувствительных и специфических биомаркёров является NGAL [12–14]. Обнаружено, что повышение концентрации NGAL как в сыворотке крови, так и в моче происходит до повышения SCr, которое может возникнуть через несколько дней [12, 15]. Zhou F et al. по результатам метаанализа также продемонстрировали, что NGAL является полезным ранним предиктором ОПП [12], подтвердив результаты ранее проведенного Haase M et al. метаанализа [16]. Концентрация NGAL обладает корреляционной связью с тяжестью ОПП [14]. Также концентрация NGAL в моче позиционируется как лучший биомаркёр ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством ОПП у детей [14]. В этой связи снижение концентрации uNGAL в основной группе может быть расценено как подтверждение нефропротективного эффекта доставки оксида азота в дозе 80 ppm, что согласуется с данными исследования, проведенного группой Kamenshchikov et al. [17].

Однако не было выявлено статистически значимых различий по темпу мочеотделения, что не согласуется с данными других исследований [17, 18], это, вероятнее всего, можно связать с тяжестью повреждения в результате циркуляторного ареста.

Заключение

Предлагаемая методика терапии NO в дозе 80 ppm при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте является безопасной и ассоциирована со снижением маркёров повреждения и выраженности морфологических признаков острого почечного повреждения.

Литература :

1. Clouse W.D., Hallett J.W.Jr., Schaff H.V., Gayari M.M., Ilstrup D.M., Melton L.J. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998;280(22):1926-1929. <https://doi.org/10.1001/jama.280.22.1926>
2. Olsson C., Thelin S., Ståhle E., Ekblom A., Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114(24):2611-2618. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400>
3. Isselbacher E.M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816-828. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>
4. Ortega-Loubon C., Tamayo E., Jorge-Monjas P. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: Current Updates and Perspectives. *J. Clin. Med*. 2022;11(11):3054. <https://doi.org/10.3390/jcm11113054>
5. Lei C., Bertr L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., Hou L., Chen M., Chen

- W., Wang H., Zheng Q., Shen J., Jin Z., Chen T., Zhao R., Christie E., Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(10):1279-1287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>
6. Lieberthal W., Nigam S.K. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am. J. Physiol.* 1998;275(5):F623-631. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.275.5.F623>
7. Siegel N.J., Devarajan P., Van Why S. Renal cell injury: metabolic and structural alterations. *Pediatr. Res.* 1994;36(2):129-136. <https://doi.org/10.1203/00006450-199408000-00001>
8. Meola M., Nalesso F., Petrucci I., Samoni S., Ronco C. Pathophysiology and Clinical Work-Up of Acute Kidney Injury. *Contrib. Nephrol.* 2016;188:1-10. <https://doi.org/10.1159/000445460>
9. Ostermann M., Kunst G., Baker E., Weerapolchai K., Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. *J. Clin. Med.* 2021;10(22):5285. <https://doi.org/10.3390/jcm10225285>
10. Nadim M.K., Forni L.G., Bihorac A., Hobson C., Koyner J.L., Shaw A., Arnaoutakis G.J., Ding X., Engelman D.T., Gasparovic H., Gasparovic V., Herzog C.A., Kashani K., Katz N., Liu K.D., Mehta R.L., Ostermann M., Pannu N., Pickkers P., Price S., Ricci Z., Rich J.B., Sajja L.R., Weaver F.A., Zarbock A., Ronco C., Kellum J.A. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(11):e008834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008834>
11. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2017;31(3):305-314. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.09.001>
12. Zhou F., Luo Q., Wang L., Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;49(3):746-755. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv199>
13. Shang W., Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2017;18(12):1211-1217. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160909125004>
14. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review. *Clin. Chim. Acta.* 2022;536:135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>
15. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2010;16(6):526-532. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328340063b>
16. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney. Dis.* 2009;54(6):1012-1024. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
17. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V., Lugovsky V.A., Shipulin V.M., Lomivorotov V.V., Podoksenov Y.K. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(4):1393-1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>
18. Troncy E., Francoeur M., Salazkin I., Yang F., Charbonneau M., Leclerc G., Vinay P., Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br. J. Anaesth.* 1997;79(5):631-640. <https://doi.org/10.1093/bja/79.5.631>

References:

1. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ. 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA.* 1998;280(22):1926-1929. <https://doi.org/10.1001/jama.280.22.1926>
2. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekbom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation.* 2006;114(24):2611-2618. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400>
3. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;111(6):816-828. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>
4. Ortega-Loubon C, Tamayo E, Jorge-Monjas P. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: Current Updates and Perspectives. *J Clin Med.* 2022;11(11):3054. <https://doi.org/10.3390/jcm11113054>
5. Lei C, Berra L, Rezoagli E, Yu B, Dong H, Yu S, Hou L, Chen M, Chen W, Wang H, Zheng Q, Shen J, Jin Z, Chen T, Zhao R, Christie E, Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1279-1287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>
6. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am J Physiol.* 1998;275(5):F623-631. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.275.5.F623>
7. Siegel NJ, Devarajan P, Van Why S. Renal cell injury: metabolic and structural alterations. *Pediatr. Res.* 1994;36(2):129-136. <https://doi.org/10.1203/00006450-199408000-00001>
8. Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Pathophysiology and Clinical Work-Up of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2016;188:1-10. <https://doi.org/10.1159/000445460>
9. Ostermann M, Kunst G, Baker E, Weerapolchai K, Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. *J Clin. Med.* 2021;10(22):5285. <https://doi.org/10.3390/jcm10225285>
10. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, Arnaoutakis GJ, Ding X, Engelman DT, Gasparovic H, Gasparovic V, Herzog C.A., Kashani K, Katz N, Liu KD, Mehta RL, Ostermann M, Pannu N, Pickkers P, Price S, Ricci Z, Rich JB, Sajja LR, Weaver FA, Zarbock A, Ronco C, Kellum JA. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e008834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008834>
11. Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):305-314. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.09.001>
12. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):746-755. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv199>
13. Shang W, Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(12):1211-1217. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160909125004>
14. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review. *Clin Chim Acta.* 2022;536:135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>
15. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):526-32. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328340063b>
16. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-1024. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
17. Kamenshchikov NO, Anfinogenova YJ, Kozlov BN, Svirko YS, Pekarskiy SE, Evtushenko VV, Lugovsky VA, Shipulin VM, Lomivorotov VV, Podoksenov YK. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(4):1393-1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>
18. Troncy E, Francoeur M, Salazkin I, Yang F, Charbonneau M, Leclerc G, Vinay P, Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *B. J Anaesth.* 1997;79(5):631-640. <https://doi.org/10.1093/bja/79.5.631>

Сведения об авторах

Бойко Александр Михайлович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0002-2408-8874

Authors

Dr. Alexander M. Boyko, MD, Anaesthesiologist and critical care physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Junior Researcher, Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2408-8874

Каменщиков Николай Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.
ORCID: 0000-0003-4289-4439

Мирошниченко Андрей Григорьевич, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи.
ORCID: 0009-0007-3862-3771

Подоксенов Юрий Кириллович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.
ORCID: 0000-0002-8939-2340

Серебрякова Ольга Николаевна, ассистент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-2924-0724

Дзюман Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-0795-0987

Свирко Юлия Станиславовна, доктор медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-2258-3564

Дымбрылова Очирма Насаковна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-3330-660X

Луговский Владимир Андреевич, врач-трансфузиолог отделения переливания крови НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: работа с первичным материалом, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3955-322X

Дьякова Мария Леонидовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.
ORCID: 0000-0001-9353-7234

Панфилов Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.
ORCID: 0000-0003-2201-350X

Козлов Борис Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.
ORCID: 0000-0002-0217-7737

Dr. Nikolay O. Kamenshchikov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4289-4439

Dr. Andrey G. Miroshnichenko, MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care; Junior Researcher, Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0009-0007-3862-3771

Prof. Yuri K. Podoksenov, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8939-2340

Dr. Olga N. Serebryakova, MD, Assistant Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-2924-0724

Dr. Anna N. Dzyuman, MD, PhD, Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0795-0987

Prof. Yulia S. Svirko, MD, DSc, Clinical Laboratory Scientist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-2258-3564

Dr. Ochirma N. Dymbrylova, MD, PhD, Clinical Laboratory Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-3330-660X

Dr. Vladimir A. Lugovskiy, MD, Transfusiologist, Department of Blood Transfusion, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3955-322X

Dr. Maria L. Dyakova, MD, PhD, Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9353-7234

Prof. Dmitry S. Panfilov, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2201-350X

Prof. Boris N. Kozlov, MD, DSc, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0217-7737

Статья поступила: 16.04.2023 г.

Received: 16.04.2023

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Accepted: 30.08.2023

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК: 611.136-02:616.13-004.6

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-26-36>

ДИАМЕТР БРЮШНОЙ АОРТЫ КАК ПРЕДИКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ 40–64 ЛЕТ РАЗЛИЧНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

ГЕНКЕЛЬ В.В.*, КУЗНЕЦОВА А.С., ДОЛГУШИНА А.И., САВОЧКИНА А.Ю., НИКУШКИНА К.В., СУМЕРКИНА В.А., ПЫХОВА Л.Р., СМОЛЕНСКИЙ А.И., ШАПОШНИК И.И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия

Резюме

Цель. Изучение прогностической значимости диаметра брюшной аорты (БА) при отсутствии патологического расширения БА в отношении прогрессирования субклинического мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов 40–64 лет.

Материалы и методы. В исследование включали амбулаторных пациентов ($n = 157$) 40–64 лет, направленных лечащим врачом на ультразвуковое исследование периферических артерий с целью уточнения сердечно-сосудистого риска (ССР). Лабораторно всем пациентам определяли параметры липидограммы, уровень креатинина, гликированного гемоглобина, концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка, содержание в сыворотке пентраксина-3 и матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-10). Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей, брюшной аорты. Критериями прогрессирования субклинического МФА являлись: 1) появление новой атеросклеротической бляшки (АСБ); 2) увеличение степени стенозирования ранее имеющегося стеноза $\geq 10\%$; 3) увеличение суммарной площади каротидных АСБ более чем на 0,106

см². Анализ полученных данных проводили с использованием пакетов статистического анализа данных MedCalc (версия 20.215) и IBM SPSS Statistics (версия 18).

Результаты. Диаметр БА прямо коррелировал с уровнем гликированного гемоглобина ($r = 0,298$; $p = 0,003$) и ММП-2 ($r = 0,240$; $p = 0,041$), индекс размера БА – с уровнем ММП-9 ($r = 0,319$; $p = 0,029$). Повторное дуплексное сканирование (ДС) периферических артерий было проведено 120 (76,4%) пациентам. Медиана периода между двумя исследованиями составляла 14,4 (12,3; 20,8) месяца. По результатам повторного ДС сонных артерий и артерий нижних конечностей прогрессирование МФА было установлено у 26 (21,6%) пациентов. По данным ROC-анализа, увеличение диаметра БА более 1,64 см позволяло прогнозировать прогрессирование МФА с чувствительностью 53,8% и специфичностью 74,1% (PPV 36,8%, NPV 85,2%). По данным регрессионного анализа Кокса, увеличение диаметра БА более 1,64 см ассоциировалось с увеличением ОР прогрессирования МФА в 2,31 раза (95% ДИ 1,06–5,00; $p = 0,034$).

Заключение. Прогрессирование МФА за 14,4 месяца среди пациентов 40–64 лет наблюдалось в 21,6% случаев. Увеличение диаметра

Для цитирования:

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Долгушина А. И., Савочкина А. Ю., Никушкина К. В., Сумеркина В. А., Пыхова Л. Р., Смоленский А. И., Шапошник И. И. Диаметр брюшной аорты как предиктор прогрессирования субклинического мультифокального атеросклероза у пациентов 40–64 лет различного сердечно-сосудистого риска. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 26–36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-26-36>

*Корреспонденцию адресовать:

Генкель Вадим Викторович, 454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, E-mail: henkel-07@mail.ru
© Генкель В.В. и др.

БА более 1,64 см ассоциировалось с увеличением ОР прогрессирования МФА в 2,31 раза (95% ДИ 1,06–5,00; $p = 0,034$; чувствительность 53,8%, специфичностью 74,1%).

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз; диаметр брюшной аорты; сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер госрегистрации 121020800023–9).

ORIGINAL RESEARCH

ABDOMINAL AORTIC DIAMETER AS A PREDICTOR OF PERIPHERAL ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION IN 40-64-YEAR-OLD PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Vadim V. Genkel*, Alla S. Kuznetsova, Anastasia I. Dolgushina, Albina Yu. Savochkina, Karina V. Nikushkina, Veronika A. Sumerkina, Lyubov R. Pykhova, Anton I. Smolensky, Igor I. Shaposhnik

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the prognostic significance of abdominal aorta (AA) diameter in progression of peripheral atherosclerosis in patients aged 40-64 years and without abdominal aortic dilation.

Materials and Methods. The study included 157 outpatients aged 40-64 years who underwent Doppler ultrasonography of brachiocephalic arteries, lower extremity arteries, and abdominal aorta in order to assess cardiovascular risk. Upon the serum collection, we measured lipid fractions, creatinine, glycated hemoglobin, high-sensitivity C-reactive protein, pentraxin-3 and matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9, and MMP-10). The criteria for the progression of peripheral atherosclerosis were: 1) the appearance of a new atherosclerotic plaque; 2) stenosis increase by $\geq 10\%$; 3) carotid plaque area increase by $\geq 0.106 \text{ cm}^2$.

Results. We found that 116 (73.9%) patients initially had low to moderate cardiovascular risk. Abdominal aortic diameter directly correlated with the level of glycated hemoglobin ($r = 0.298$; $p = 0.003$) and serum MMP-2 ($r = 0.240$; $p = 0.041$), whilst aor-

tic size index directly correlated with serum MMP-9 ($r = 0.319$; $p = 0.029$). Repeated Doppler ultrasonography was performed in 120 (76.4%) patients, with the median period between two examinations was 14.4 (12.3; 20.8) months, and progression of peripheral atherosclerosis was identified in 26 (21.6%) patients. An increase in abdominal aortic diameter $> 1.64 \text{ cm}$ could predict atherosclerosis progression with sensitivity of 53.8% and specificity of 74.1%. According to Cox regression analysis, an increase in abdominal aortic diameter $> 1.64 \text{ cm}$ was associated with a 2.31-fold increased risk of atherosclerosis progression (95% CI = 1.06 – 5.00, $p = 0.034$).

Conclusion. Abdominal aortic diameter can be considered as a predictor of peripheral atherosclerosis progression.

Keywords: peripheral atherosclerosis, abdominal aortic diameter, cardiovascular risk.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The work was carried out in accordance with the state assignment (state registration number 121020800023-9).

◀ English

For citation:

Vadim V. Genkel, Alla S. Kuznetsova, Anastasia I. Dolgushina, Albina Yu. Savochkina, Karina V. Nikushkina, Veronika A. Sumerkina, Lyubov R. Pykhova, Anton I. Smolensky, Igor I. Shaposhnik. Abdominal aortic diameter as a predictor of peripheral atherosclerosis progression in 40-64-year-old patients with cardiovascular risk factors. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 26-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-26-36>

*Corresponding author:

Vadim V. Genkel, 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation, E-mail: henkel-07@mail.ru
© Vadim V. Genkel, et al.

Введение

В настоящее время известно, что традиционные факторы риска (ФР), детерминирующие развитие атеросклероза и связанных с ним заболеваний, оказывают воздействие на процессы ремоделирования артерий, в т. ч. брюшной аорты (БА), с увеличением их диаметра [1, 2]. Активно исследуется роль атеросклероза в увеличении диаметра БА и формировании аневризмы БА, однако данные о взаимосвязи между диаметром БА и атеросклерозом других сосудистых бассейнов противоречивы [2–4]. Кроме того, ряд авторов предполагают, что диаметр артерий может репрезентировать кумулятивное бремя кардиоваскулярных ФР и выступать в качестве маркера сосудистого старения [5].

Тесный характер взаимосвязей между диаметром артерий, бременем кардиоваскулярных ФР и атеросклерозом подтверждается результатами крупных проспективных исследований, в которых диаметр различных артерий демонстрировал независимую прогностическую значимость в отношении развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин [6, 7]. Так, в 2018 году были опубликованы результаты мета-анализа четырёх крупных когортных исследований, в общей сложности включавших 4887 участников (средний возраст 67 ± 9 лет; 54% женщины) [8]. Пациенты с диаметром общей сонной артерии >8 мм, что соответствовало четвёртому квартилю, в сравнении с пациентами с диаметром общей сонной артерии <7 мм, что соответствовало первому квартилю, имели относительный риск (ОР) развития инсульта 1,48 (95% ДИ 1,09–2,00) и любого сердечно-сосудистого события (инсульт, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность) 1,33 (95% ДИ 1,08–1,64) после поправки на все потенциальные вмешивающиеся факторы. Более того, у пациентов с диаметром общей сонной артерии >8 мм наблюдалось увеличение ОР смерти от всех причин в 1,28 раза (9% ДИ 1,10–1,48). Ранее нами было установлено, что увеличение диаметра БА позволяло диагностировать наличие стенозов сонных артерий $\geq 50\%$ с чувствительностью 71,4% и специфичностью 73,0% [9]. Принимая во внимание наличие взаимосвязей между диаметром БА и субклиническим атеросклерозом, а также предиктивную ценность диаметра различных отделов артериальной системы в отношении развития сердечно-сосудистых событий, требует

изучения потенциальная значимость диаметра БА в качестве предиктора прогрессирования субклинического атеросклероза.

Цель исследования

Изучение прогностической значимости диаметра БА при отсутствии патологического расширения БА в отношении прогрессирования субклинического мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов 40–64 лет.

Материалы и методы

В исследование включали амбулаторных пациентов 40–64 лет ($n=157$), направленных лечащим врачом на ультразвуковое исследование периферических артерий с целью уточнения сердечно-сосудистого риска (ССР). Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критериями не включения в исследование и/или исключения из исследования являлись следующие клинические состояния: установленная ранее аневризма БА; диаметр БА ≥ 25 мм.

Лабораторное исследование

Определяли следующие лабораторные показатели: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), гликированный гемоглобин, креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) определяли с использованием наборов «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (АО «Вектор-Бест», Россия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание в сыворотке пентраксина-3 определяли с использованием наборов для ИФА Human Pentraxin 3/PTX3 ELISA Kit (ab214570, Abcam, Великобритания). ИФА проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Adaltis, Италия).

Определение концентрации матриксных металлопротеиназ (МПП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-10) проводили с помощью мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитны-

ми частицами MILLIPLEX MAP Human MMP Magnetic Bead Panel 2 (HMMP2MAG-55K, Merck-Millipore, Германия). Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Lumiplex MAGPIX-100 (Lumipex, США).

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование БА проводили на ультразвуковом сканере Canon Aplio 400 (Япония) конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц. Исследование проводили в В-режиме, цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии. Все ультразвуковые исследования выполнены одним опытным сертифицированным оператором. БА осматривалась на всем протяжении в продольном и поперечном сечении – от проксимального отдела ниже диафрагмы до бифуркации. Максимальный диаметр БА измеряли в инфраренальном отделе на уровне между местом отхождения нижней почечной артерии и бифуркацией в поперечном сечении [10]. Измерение передне-заднего размера проводили от наружного края до наружного края (outer-to-outer (ОТО) [11]. Площадь поверхности тела (ППТ) определяли по формуле Du Bois and Du Bois (ППТ [м²] = вес [кг]^{0,425} × рост [см]^{0,725} × 0,007184). Далее определяли нормализованный по отношению к ППТ диаметра БА (индекс размера БА), используя полученные значения ППТ, индекс размера БА = диаметр БА [см]/ ППТ [м²].

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (АНК). Протокол исследования был подробно описан нами ранее [12]. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 10 МГц на ультразвуковом сканере Canon Aplio 400 (Япония). Исследование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей проводили на первом визите и на втором визите через 12–24 месяца.

Определение критериев прогрессирования субклинического МФА

С целью оценки прогрессирования каротидного атеросклероза по динамике изменения суммарной площади атеросклеротической бляшки (АСБ) и минимизации влияния погрешности в измерениях, проводили расчёт ошибки измерения. Ошибка измерения (σ) была равна трём стандартным отклонениям разницы между двумя измерениями, проведёнными с интервалом 24–48 часов [13].

Ошибка измерения суммарной площади АСБ составляла 0,053 см². Прогрессированием считали увеличение суммарной площади АСБ >2 σ , т.е. более чем на 0,106 см² (10,6 мм²).

Таким образом, критериями прогрессирования субклинического МФА являлись:

- 1) появление новой АСБ;
- 2) увеличение степени стенозирования ранее имеющегося стеноза $\geq 10\%$;
- 3) увеличение суммарной площади каротидных АСБ более чем на 0,106 см²

Для отнесения пациента в категорию прогрессирования МФА было необходимо наличие первого и/или второго критерия для артерий нижних конечностей и одного из трёх критериев для артерий каротидного бассейна.

Статистический анализ

Анализ полученных результатов исследования проводили с использованием пакетов статистической обработки данных MedCalc (версия 20.215) и IBM SPSS Statistics (версия 18). Значения качественных параметров представили абсолютными частотами и процентами. Для описания количественных переменных использовали расчёт медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для определения характера связи между показателями использовали расчёт коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий между двумя подгруппами (выборками) применялся U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05.

С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчётом площади под характеристической кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ). С целью выявления факторов риска прогрессирования МФА использовали регрессионный пошаговый анализ Кокса. Зависимым (прогнозируемым) признаком при этом считали время до наступления исхода, независимым – изучаемый фактор.

Результаты

В исследование были включены 157 пациентов. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов представлены в **таблицах 1 и 2**.

Таблица 1.
Данные клинико-демографического статуса участников исследования.

Table 1.
Clinical and demographic status of study participants.

Показатели <i>Parameters</i>	Пациенты <i>Patients</i> (n =157)
Возраст, лет (ИИ) <i>Age, years, median (25%; 75%)</i>	49,0 (44,0; 56,0)
Мужчины/женщины, n (%) <i>Male/Female, n (%)</i>	73 (46,5) / 84 (53,5)
Исходный сердечно-сосудистый риск (ССР), n (%) <i>Baseline cardiovascular risk, n (%)</i>	
Низкий/Low	43 (27,4)
Умеренный/Middle	73 (46,5)
Высокий/ High	31 (19,7)
Очень высокий/ Very High	10 (6,37)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² , Ме (ИИ) <i>Body mass index (BMI), kg/m², median (25%; 75%)</i>	27,0 (26,2; 28,1)
Рост, см, Ме (ИИ) <i>Height, cm, median (25%; 75%)</i>	170,0 (164,0; 178,0)
Вес, кг, Ме (ИИ) <i>Weight, kg, median (25%; 75%)</i>	79,5 (65,0; 93,0)
Окружность талии, см, Ме (ИИ) <i>Waist circumference, cm, median (25%; 75%)</i>	86,0 (78,0; 97,0)
Площадь поверхности тела (ППТ) по Du Bois, м ² , Ме (ИИ) <i>Body surface area (Du Bois method), m², median (25%; 75%)</i>	1,90 (1,72; 2,09)
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	43 (27,4)
Абдоминальное ожирение, n (%) <i>Abdominal obesity n (%)</i>	87 (55,4)
Курение, n (%) <i>Smoking, n (%)</i>	35 (22,3)
Индекс пачка-лет, ед., Ме (ИИ) <i>Pack-year index, units, median (25%; 75%)</i>	0,00 (0,00; 10,0)
Сахарный диабет (СД) 2 типа, n (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	4 (2,50)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%) <i>Arterial hypertension, n (%)</i>	72 (45,9)
Дезагреганты, n (%) <i>Antiplatelet drugs, n (%)</i>	21 (13,4)
Бета-адреноблокаторы, n (%) <i>Beta blockers, n (%)</i>	24 (15,3)
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), n (%) <i>Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, n (%)</i>	46 (29,3)
Диуретики, n (%) <i>Diuretics, n (%)</i>	14 (8,90)
Статины, n (%) <i>Statins, n (%)</i>	33 (21,0)

Таким образом, 73,9% пациентов исходно относились к категории низкого и умеренного ССР.

Таблица 2.
Результаты лабораторных исследований

Table 2.
Laboratory test results.

Показатели <i>Parameters</i>	Результаты <i>Results</i>	Референсный диапазон <i>Reference range</i>
Общий холестерин (ОХС), ммоль/л, Ме (ИИ) <i>Total cholesterol, mmol/L, median (25%; 75%)</i>	5,81 (4,90; 6,60)	до 5,0
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ммоль/л, Ме (ИИ) <i>Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, median (25%; 75%)</i>	3,64 (2,90; 4,39)	до 3,0

Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), ммоль/л, Ме (ИИ) <i>High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, median (25%; 75%)</i>	1,38 (1,17; 1,58)	м: > 1,0 ж: > 1,2
Триглицериды (ТГ), ммоль/л, Ме (ИИ) <i>Triglycerides, mmol/L, median (25%; 75%)</i>	1,19 (0,90; 1,75)	до 1,7
Высокочувствительный С-реактивный белок (ВчСРБ), мг/дл, Ме (ИИ) <i>High-sensitivity C-reactive protein, mg/dL</i>	1,90 (0,94; 2,94)	< 3,0
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ) <i>Glycated hemoglobin, %, median (25%; 75%)</i>	5,66 (5,30; 6,00)	до 6%
Скорость клубочковой фильтрации СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ) <i>Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m², median (25%; 75%)</i>	73,0 (63,0; 89,0)	> 90
Пентраксин-3, пг/мл <i>Pentraxin-3, pg/mL</i>	9,58 (5,52; 13,3)	15,6 – 1000*
Матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), пг/мл, Ме (ИИ) <i>Matrix metalloproteinase-1, pg/mL, median (25%; 75%)</i>	11126,0 (6660,8; 16747,0)	27 – 20,000
Матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2), пг/мл, Ме (ИИ) <i>Matrix metalloproteinase-2, pg/mL, median (25%; 75%)</i>	133794,5 (121310,1; 150984,6)	68 – 50,000*
Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), пг/мл, Ме (ИИ) <i>Matrix metalloproteinase-9, pg/mL, median (25%; 75%)</i>	113490,2 (75849,9; 156053,8)	14 – 10,000*
Матриксная металлопротеиназа-10 (ММП-10), пг/мл, Ме (ИИ) <i>Matrix metalloproteinase-10, pg/mL, median (25%; 75%)</i>	0,00 (0,00; 750,1)	27 – 20,000*

Примечание: * Допустимый диапазон значений стандартной калибровочной кривой

Note: *Calibration curve range

Показатели Indicators	Пациенты Patients (n = 157)
Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях АСБ в СА, n (%) Carotid atherosclerosis, n (%)	111 (70,7)
Максимальный стеноз сонных артерий (МаксСтСА), %, Ме (ИИ) Maximum carotid artery stenosis, %, median (25%; 75%)	25,0 (0,00; 30,0)
Суммарная площадь атеросклеротической бляшки (АСБ), мм ² , Ме (ИИ) Total area of atherosclerotic plaque, mm ² , median (25%; 75%)	21,0 (13,0; 37,5)
Атеросклеротическая бляшка в артериях нижних конечностей (АСБ в АНК), n (%) Peripheral arterial disease, n (%)	87 (55,4)
Максимальный стеноз артерий нижних конечностей (МаксСтАНК), %, Ме (ИИ) Maximum lower extremity arterial stenosis, %, median (25%; 75%)	30,0 (20,0; 35,0)
Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях и артериях нижних конечностей (АСБ в СА и АНК), n (%) Combined carotid atherosclerosis and peripheral artery disease, n (%)	70 (44,6)
Диаметр брюшной аорты (БА), см, Ме (ИИ) Abdominal aortic diameter, cm, median (25%; 75%)	1,58 (1,44; 1,70)
Индекс размера брюшной аорты, см/м ² , Ме (ИИ) Aortic size index, cm/m ² , median (25%; 75%)	0,82 (0,77; 0,88)

Таблица 3.
Результаты ДС артерий каротидного бассейна, АНК и БА.

Table 3.
Results of DS of the arteries of the carotid basin, ANC and BA.

Результаты ультразвукового исследования периферических артерий и БА представлены в **таблице 3**. С целью оценки взаимосвязей размера БА и клинико-лабораторных показателей был проведен корреляционный анализ. По результатам корреляционного анализа, индекс размера БА (но не диаметр БА) прямо коррелировал с возрастом ($r=0,306$; $p<0,0001$), диаметр БА – с ростом ($r=0,565$; $p<0,0001$), весом ($r=0,547$; $p<0,0001$), ИМТ ($r=0,346$; $p<0,0001$) и индексом пачка-лет ($r=0,157$; $p=0,049$). Диаметр БА, но не индекс размера БА, прямо коррелировал с суммарной площадью каротидных АСБ ($r=0,234$; $p=0,013$), максимальной степенью стенозирования АНК ($r=0,234$; $p=0,013$). Среди лабораторных показателей диаметр БА прямо коррелировал с уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,298$; $p=0,003$) и ММП-2 ($r=0,240$; $p=0,041$), а индекс размера БА – с уровнем ММП-9 ($r=0,319$; $p=0,029$). Не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между размером БА, вч-СРБ и пентраксином-3. С другой стороны, концентрация ММП-1 прямо коррелировала с суммарной площадью каротидных АСБ ($r=0,354$; $p=0,002$), МаксСтСА ($r=0,286$; $p=0,014$) и МаксСтАНК ($r=0,302$; $p=0,033$), **таблица 3**.

Повторное ДС периферических артерий было проведено 120 (76,4%) пациентам. Медиана периода между двумя исследованиями состав-

ляла 14,4 (12,3; 20,8) месяцев. По результатам повторного ДС сонных артерий и артерий нижних конечностей прогрессирование МФА было установлено у 26 (21,6%) пациентов.

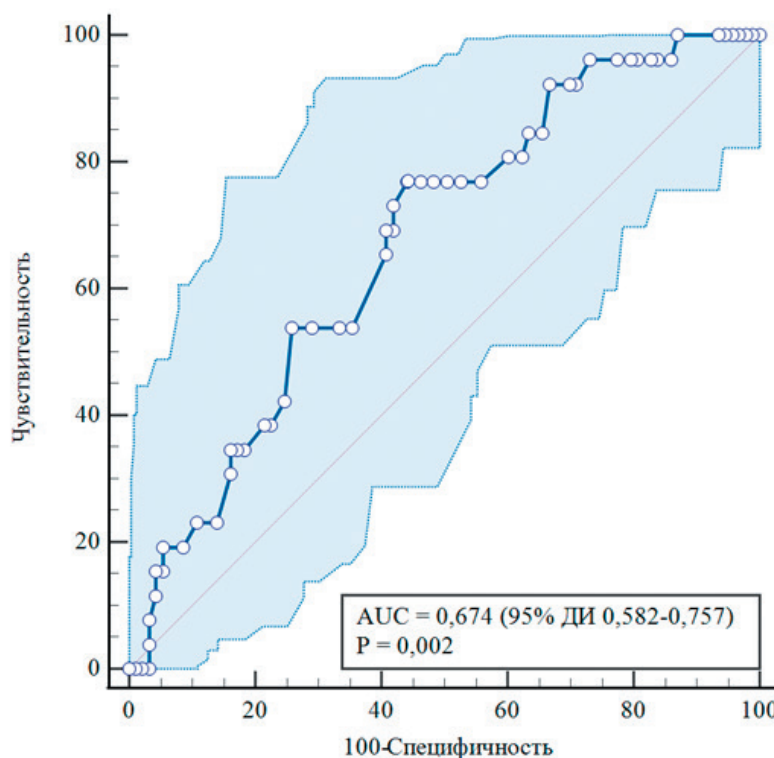
Пациенты с прогрессированием МФА отличались значимо большими исходными значениями МаксСтСА ($p=0,002$), МаксСтАНК ($p=0,001$) и суммарной площади АСБ ($p<0,0001$), а также ТГ ($p=0,002$). Кроме того, среди пациентов с прогрессированием МФА доля мужчин была значимо выше (73,1% против 38,7%; $p=0,002$). Диаметр БА у пациентов с прогрессированием МФА также был значимо выше в сравнении с пациентами без прогрессирования МФА (1,65 см (1,58; 1,75) против 1,53 мм (1,49; 1,60); $p=0,007$).

С целью определения потенциальной диагностической значимости диаметра БА в отношении прогрессирования субклинического МФА был проведен ROC-анализ (**рисунок 1**).

Так, увеличение диаметра БА более 1,64 см позволяло прогнозировать прогрессирование МФА с чувствительностью 53,8% и специфичностью 74,1% (PPV 36,8%, NPV 85,2%). Увеличение порогового значения диаметра БА более 1,80 см позволяло повысить специфичность до 94,6% ценой снижения чувствительности до 19,2% (PPV 50%, NPV 80,7%). По данным регрессионного анализа Кокса, увеличение диаметра БА более 1,64 см ассоциировалось с уве-

Рисунок 1.
ROC-кривая, демонстрирующая диагностическую ценность диаметра БА в отношении прогрессирования МФА.

Figure 1.
ROC curve demonstrating the diagnostic value of abdominal aortic diameter in relation to the progression of peripheral atherosclerosis.



личением ОР прогрессирования МФА в 2,31 раза (95% ДИ 1,06–5,00; $p=0,034$). Однако после поправки на пол и возраст ассоциации диаметра БА и прогрессирования МФА становились статистически незначимыми (ОР 1,88; 95% ДИ 0,84–4,22; $p=0,122$), что, вероятно, может быть связано с существенным преобладанием лиц мужского пола в подгруппе пациентов с прогрессированием МФА.

Обсуждение

Одной из целей поиска предикторов прогрессирования субклинического атеросклероза является улучшение выявления пациентов, имеющих больший ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, который может быть недооценен при однократной оценке ССР [14]. Так, результаты ряда клинических исследований продемонстрировали, что прогрессирование субклинического атеросклероза в краткосрочной перспективе может быть связано с увеличением ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде [15, 16].

Основными результатами представленного исследования являются: 1) прогрессирование МФА за 14,4 месяца (12,3; 20,8) среди пациентов 40–64 лет наблюдалось в 21,6% случаев; 2) увеличение диаметра БА более 1,64 см позволяло прогнозировать прогрессирование МФА с чувствительностью 53,8% и специфичностью 74,1% (PPV 36,8%, NPV 85,2%); 3) размер БА прямо коррелировал с рядом антропометрических показателей, ультразвуковыми маркерами бремени атеросклероза периферических артерий и сывороточной концентрацией ММП-2 и ММП-9.

Оценка частоты прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах являлась предметом целого ряда клинических исследований, сравнительный анализ которых осложняется разнообразием подходов к оценке прогрессирования атеросклероза и большим диапазоном времени наблюдения (от 1 года до 5 лет). В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) прогрессирование МФА, по данным динамического двухмерного ДС с интервалом три года, было выявлено в 26,4% случаев [14]. В исследовании Безденежных А.В. и соавт. среди пациентов, перенесших коронарное шунтирование, прогрессирование атеросклероза периферических артерий через один год после вмешательства наблюдалось в

25,6% случаев [17]. Таким образом, полученные нами данные, с учетом различий с приведенными выше исследованиями (исследуемая популяция, длительность наблюдения), согласуются с данными других исследований.

По имеющимся у нас данным, в проведенном исследовании впервые продемонстрирована прогностическая значимость диаметра БА в отсутствие её патологического расширения в отношении прогрессирования субклинического МФА в краткосрочной перспективе. Ранее в исследовании Tromsø Study было показано, что процессы прогрессирования каротидного атеросклероза и увеличения диаметра БА протекают синхронно [18]. За период наблюдения, медиана которого составляла 6,3 года, процент увеличения суммарной площади каротидных АСБ прямо коррелировал с процентом увеличения диаметра инфраренальной БА ($p<0,0001$). Авторы исследования предполагают, что важным общим механизмом прогрессирования атеросклероза и расширения БА является ремоделирование соединительной ткани, включающее в себя процессы синтеза и биodeградации экстрацеллюлярного матрикса. В представленном нами исследовании концентрация ММП в сыворотке, с одной стороны, прямо коррелировала с показателями тяжести атеросклероза периферических артерий (ММП-1), а с другой – с размером БА (ММП-2, ММП-9). На сегодняшний день ММП-2 и ММП-9 рассматриваются как ключевые ММП, участвующие в ремоделировании БА, развитии аневризмы БА и диссекции аорты [19,20]. С другой стороны, ММП-1, ММП-2 и ММП-9 участвуют в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки и могут репрезентировать бремя «нестабильных» атером и выраженность кальциноза коронарных артерий [21, 22].

Это обуславливает потенциальную значимость определения ММП в сыворотке крови как биомаркёров патологического расширения БА и прогрессирующего субклинического атеросклероза.

В течение последних нескольких лет ведётся дискуссия о целесообразности расширения показаний к скринингу аневризмы БА [23]. В то же время пациенты, прошедшие скрининг аневризмы БА и не имеющие её патологического расширения, могут быть дополнительно стратифицированы в зависимости от превышения диаметра БА значений, ассоциированных с наличием атеросклеро-

тического заболевания периферических артерий, прогрессирующего субклинического МФА и увеличением ОР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [9, 24]. Персонифицированная программа дальнейшего скрининга ССЗ в данной категории пациентов позволит оптимизировать проводимые мероприятия в рамках кардиоваскулярной профилактики, а также может увеличить эффективность программ скрининга аневризмы БА за счёт потенциального снижения риска всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а не только риска событий, непосредственно связанных с аневризмой БА.

Заключение

Прогрессирование МФА за 14,4 месяца среди пациентов 40–64 лет наблюдалось в 21,6% случаев. Увеличение диаметра БА более 1,64 см ассоциировалось с увеличением ОР прогрессирования МФА в 2,31 раза (95% ДИ 1,06–5,00; $p=0,034$; чувствительность 53,8%, специфичность 74,1%).

Ограничения исследования. 1) небольшой объём выборки; 2) гетерогенность исследуемой группы пациентов, обусловленная смешанным гендерным составом участников, а также различным профилем факторов сердечно-сосудистого риска.

Литература :

1. Glauser F, Mazzolai L, Darioli R, Depairon M. Interaction between widening of diameter of abdominal aorta and cardiovascular risk factors and atherosclerosis burden. *Intern. Emerg. Med.* 2014;9(4):411-417. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0941-y>
2. Canton G., Hippe D.S., Chen L., Waterton J.C., Liu W., Watake H., Balu N., Sun J., Hatsukami T.S., Yuan C. Atherosclerotic Burden and Remodeling Patterns of the Popliteal Artery as Detected in the Magnetic Resonance Imaging Osteoarthritis Initiative Data Set. *J. Am. Heart. Assoc.* 2021;10(11):e018408. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018408>
3. Toghiani B.J., Saratzis A., Bown M.J. Abdominal aortic aneurysm-an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc. Pathol.* 2017;27:71-75. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.01.008>
4. Laughlin G.A., Allison M.A., Jensky N.E., Aboyans V., Wong N.D., Detrano R., Criqui M.H. Abdominal aortic diameter and vascular atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011;41(4):481-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.12.015>
5. Thijssen D.H., Carter S.E., Green D.J. Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries? *J. Physiol.* 2016;594(8):2275-2284. <https://doi.org/10.1113/JP270597>
6. Maruhashi T., Soga J., Fujimura N., Idei N., Mikami S., Iwamoto Y., Iwamoto A., Kajikawa M., Matsumoto T., Oda N., Kishimoto S., Matsui S., Hashimoto H., Aibara Y., Yusoff F.M., Hidaka T., Kihara Y., Chayama K., Noma K., Nakashima A., Goto C., Tomiyama H., Takase B., Kohro T., Suzuki T., Ishizu T., Ueda S., Yamazaki T., Furumoto T., Kario K., Inoue T., Koba S., Watanabe K., Takemoto Y., Hano T., Sata M., Shibashi Y., Node K., Maemura K., Ohya Y., Furukawa T., Ito H., Ikeda H., Yamashina A., Higashi Y. Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J study. *Atherosclerosis.* 2018;268:92-98. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.022>
7. Fritze F., Groß S., Ittermann T., Völzke H., Felix S.B., Schminke U., Dörr M., Bährs M. Carotid Lumen Diameter Is Associated With All-Cause Mortality in the General Population. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020;9(16):e015630. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015630>
8. Sedaghat S., van Sloten T.T., Laurent S., London G.M., Pannier B., Kavousi M., Mattace-Raso F., Franco O.H., Boutouyrie P., Ikram M.A., Stehouwer C.D.A. Common Carotid Artery Diameter and Risk of Cardiovascular Events and Mortality: Pooled Analyses of Four Cohort Studies. *Hypertension.* 2018;72(1):85-92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11253>
9. Genkel V., Kuznetsova A., Shaposhnik I. Relationship between the abdominal aortic diameter and carotid atherosclerosis in middle-aged patients without established atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int. Angiol.* 2021;40(2):131-137. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04493-X>
10. Joh J.H., Ahn H.J., Park H.C. Reference diameters of the abdominal aorta and iliac arteries in the Korean population. *Yonsei Med. J.* 2013;54(1):48-54. <https://doi.org/10.3349/yymj.2013.54.1.48>
11. Guideline developed in collaboration with the American College of Radiology; Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM Practice Guideline for the Performance of Diagnostic and Screening Ultrasound Examinations of the Abdominal Aorta in Adults. *J. Ultrasound. Med.* 2015;34(8):1-6. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.8.15.13.0003>
12. Kuznetsova A., Dolgushina A., Savochkina A., Pykhova L., Sumerkina V., Selyanina A., Kudrinskaya Y., Genkel V. Liver Stiffness Is Associated with the Burden of Carotid and Systemic Atherosclerosis in an Unorganized Cohort of Patients 40-64 Years Old. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2336. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102336>
13. Školoudík D., Kešnerová P., Hrbáč T., Netuka D., Vomáčka J., Langová K., Herzig R., Belšan T. Risk factors for carotid plaque progression after optimising the risk factor treatment: substudy results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUÉ). *Stroke Vasc. Neurol.* 2022;7(2):132-139. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001068>
14. López-Melgar B., Fernández-Friera L., Oliva B., García-Ruiz J.M., Sánchez-Cabo F., Bueno H., Mendiguren J.M., Lara-Pezzi E., Andrés V., Ibáñez B., Fernández-Ortiz A., Sanz J., Fuster V. Short-Term Progression of Multiterritorial Subclinical Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(14):1617-1627. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.026>
15. Chen P.C., Jeng J.S., Hsu H.C., Su T.C., Chien K.L., Lee Y.T. Carotid Atherosclerosis Progression and Risk of Cardiovascular Events in a Community in Taiwan. *Sci. Rep.* 2016;6:25733. <https://doi.org/10.1038/srep25733>
16. van Rosendaal A.R., Lin F.Y., van den Hoogen I.J., Ma X., Gianni U., Al Hussein Alawamlh O., Al'Aref S.J., Peña J.M., Andreini D., Budoff M.J., Cademartiri F., Chinnaiyan K., Choi J.H., Conte E., Marques H., de Araújo Gonçalves P., Gottlieb I., Hadamitzky M., Leipsic J., Maffei E., Pontone G., Raff G.L., Shin S., Kim Y.J., Lee B.K., Chun E.J., Sung J.M., Lee S.E., Han D., Berman D.S., Virmani R., Samady H., Stone P., Narula J., Bax J.J., Shaw L.J., Min J.K., Chang H.J. Progression of whole-heart Atherosclerosis by coronary CT and major adverse cardiovascular events. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2021;15(4):322-330. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.12.007>
17. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Осокина А.В., Кондрикова Н.В., Байракова Ю.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Факторы риска и критерии оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(5):117-125. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-117-125>
18. Johnsen S.H., Forsdahl S.H., Solberg S., Singh K., Jacobsen B.K. Carotid atherosclerosis and relation to growth of infrarenal aortic diameter and follow-up diameter: the Tromsø Study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013;45(2):135-140. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.11.019>
19. Maguire E.M., Pearce S.W.A., Xiao R., Oo A.Y., Xiao Q. Matrix Metalloproteinase in Abdominal Aortic Aneurysm and Aortic Dissection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019;12(3):118. <https://doi.org/10.3390/ph12030118>

20. Li T., Jiang B., Li X., Sun H.Y., Li X.T., Jing J.J., Yang J. Serum matrix metalloproteinase-9 is a valuable biomarker for identification of abdominal and thoracic aortic aneurysm: a case-control study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018;18(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0931-0>
21. Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Murashov I.S., Striukova E.V., Kurguzov A.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Maslatov N.A., Chernyavsky A.M., Ragino Y.I. Association of Matrix Metalloproteinases with Coronary Artery Calcification in Patients with CHD. *J. Pers. Med.* 2021;11(6):506. <https://doi.org/10.3390/jpm11060506>
22. Ezhov M., Safarova M., Afanasieva O., Mitroshkin M., Matchin Y., Pokrovsky S. Matrix Metalloproteinase 9 as a Predictor of Coronary Atherosclerotic Plaque Instability in Stable Coronary Heart Disease Patients with Elevated Lipoprotein(a) Levels. *Biomolecules.* 2019;9(4):129. <https://doi.org/10.3390/biom9040129>
23. Paraskevas KI. The rationale for extending screening guidelines for abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2021;73(3):1113. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.157>
24. Sidloff D.A., Saratzis A., Thompson J., Katsogridakis E., Bown M.J. Editor's Choice - Infra-Renal Aortic Diameter and Cardiovascular Risk: Making Better Use of Abdominal Aortic Aneurysm Screening Outcomes. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2021;62(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.03.013>

References:

1. Glauser F, Mazzolai L, Darioli R, Depairon M. Interaction between widening of diameter of abdominal aorta and cardiovascular risk factors and atherosclerosis burden. *Intern Emerg Med.* 2014;9(4):411-417. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0941-y>
2. Canton G, Hippe DS, Chen L, Waterton JC, Liu W, Watae H, Balu N, Sun J, Hatsukami TS, Yuan C. Atherosclerotic Burden and Remodeling Patterns of the Popliteal Artery as Detected in the Magnetic Resonance Imaging Osteoarthritis Initiative Data Set. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(11):e018408. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018408>
3. Toghiani BJ, Saratzis A, Bown MJ. Abdominal aortic aneurysm-an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol.* 2017;27:71-75. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.01.008>
4. Laughlin GA, Allison MA, Jensky NE, Aboyans V, Wong ND, Detrano R, Criqui MH. Abdominal aortic diameter and vascular atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(4):481-487. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.12.015>
5. Thijssen DH, Carter SE, Green DJ. Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries? *J Physiol.* 2016;594(8):2275-84. <https://doi.org/10.1113/JP270597>
6. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J study. *Atherosclerosis.* 2018;268:92-98. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.022>
7. Fritze F, Groß S, Itermann T, Völzke H, Felix SB, Schminke U, Dörr M, Bahls M. Carotid Lumen Diameter Is Associated With All-Cause Mortality in the General Population. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e015630. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015630>
8. Sedaghat S, van Sloten TT, Laurent S, London GM, Pannier B, Kavousi M, Mattace-Raso F, Franco OH, Boutouyrie P, Ikram MA, Stehouwer CDA. Common Carotid Artery Diameter and Risk of Cardiovascular Events and Mortality: Pooled Analyses of Four Cohort Studies. *Hypertension.* 2018;72(1):85-92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.118.11253>
9. Genkel V, Kuznetsova A, Shaposhnik I. Relationship between the abdominal aortic diameter and carotid atherosclerosis in middle-aged patients without established atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int Angiol.* 2021;40(2):131-137. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04493-X>
10. Joh JH, Ahn HJ, Park HC. Reference diameters of the abdominal aorta and iliac arteries in the Korean population. *Yonsei Med J* 2013;54(1):48-54. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.1.48>
11. Guideline developed in collaboration with the American College of Radiology; Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM Practice Guideline for the Performance of Diagnostic and Screening Ultrasound Examinations of the Abdominal Aorta in Adults. *J Ultrasound Med.* 2015;34(8):1-6. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.8.15.13.0003>
12. Kuznetsova A, Dolgushina A, Savochkina A, Pykhova L, Sumerkina V, Selyanina A, Kudrinskaya Y, Genkel V. Liver Stiffness Is Associated with the Burden of Carotid and Systemic Atherosclerosis in an Unorganized Cohort of Patients 40-64 Years Old. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2336. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102336>
13. Školoudík D, Kešnerová P, Hrbáč T, Netuka D, Vornáčka J, Langová K, Herzig R, Belšan T. Risk factors for carotid plaque progression after optimising the risk factor treatment: substudy results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQU). *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(2):132-139. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001068>
14. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Sánchez-Cabo F, Bueno H, Mendiguren JM, Lara-Pezzi E, Andrés V, Ibáñez B, Fernández-Ortiz A, Sanz J, Fuster V. Short-Term Progression of Multiteritorial Subclinical Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(14):1617-1627. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.026>
15. Chen PC, Jeng JS, Hsu HC, Su TC, Chien KL, Lee YT. Carotid Atherosclerosis Progression and Risk of Cardiovascular Events in a Community in Taiwan. *Sci. Rep.* 2016;6:25733. <https://doi.org/10.1038/srep25733>
16. van Rosendaal AR, Lin FY, van den Hoogen IJ, Ma X, Gianni U, Al Hussein Alawamlh O, Al'Aref SJ, Peña JM, Andreini D, Budoff MJ, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Choi JH, Conte E, Marques H, de Araújo Gonçalves P, Gottlieb I, Hadamitzky M, Leipsic J, Maffei E, Pontone G, Raff GL, Shin S, Kim YJ, Lee BK, Chun EJ, Sung JM, Lee SE, Han D, Berman DS, Virmani R, Samady H, Stone P, Narula J, Bax JJ, Shaw LJ, Min JK, Chang HJ. Progression of whole-heart Atherosclerosis by coronary CT and major adverse cardiovascular events. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021;15(4):322-330. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.12.007>
17. Bezdenezhnykh AV, Sumin AN, Kazacek YV, Osokina AV, Kondrikova NV, Bayrakova YV, Ivanov SV, Barbarash OL. The risk factors and evaluation criteria for progression of atherosclerosis in one year post coronary bypass. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;5(5):117-125. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-117-125>
18. Johnsen SH, Forsdahl SH, Solberg S, Singh K, Jacobsen BK. Carotid atherosclerosis and relation to growth of infrarenal aortic diameter and follow-up diameter: the Tromsø Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(2):135-140. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.11.019>
19. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao R, Oo AY, Xiao Q. Matrix Metalloproteinase in Abdominal Aortic Aneurysm and Aortic Dissection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019;12(3):118. <https://doi.org/10.3390/ph12030118>
20. Li T, Jiang B, Li X, Sun HY, Li XT, Jing JJ, Yang J. Serum matrix metalloproteinase-9 is a valuable biomarker for identification of abdominal and thoracic aortic aneurysm: a case-control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0931-0>
21. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Murashov IS, Striukova EV, Kurguzov AV, Stakhneva EM, Shramko VS, Maslatov NA, Chernyavsky AM, Ragino YI. Association of Matrix Metalloproteinases with Coronary Artery Calcification in Patients with CHD. *J Pers Med.* 2021;11(6):506. <https://doi.org/10.3390/jpm11060506>
22. Ezhov M, Safarova M, Afanasieva O, Mitroshkin M, Matchin Y, Pokrovsky S. Matrix Metalloproteinase 9 as a Predictor of Coronary Atherosclerotic Plaque Instability in Stable Coronary Heart Disease Patients with Elevated Lipoprotein(a) Levels. *Biomolecules.* 2019;9(4):129. <https://doi.org/10.3390/biom9040129>
23. Paraskevas KI. The rationale for extending screening guidelines for abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2021;73(3):1113. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.157>
24. Sidloff DA, Saratzis A, Thompson J, Katsogridakis E, Bown MJ. Editor's Choice - Infra-Renal Aortic Diameter and Cardiovascular Risk: Making Better Use of Abdominal Aortic Aneurysm Screening Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.03.013>

Сведения об авторах

Генкель Вадим Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64)

Вклад в статью: написание статьи, концепция и дизайн исследования

ORCID: 0000-0001-5902-3803

Кузнецова Алла Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64)

Вклад в статью: написание статьи

ORCID: 0000-0002-1136-7284

Долгушина Анастасия Ильинична, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64)

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования

ORCID: 0000-0003-2569-1699

Савочкина Альбина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64)

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования

ORCID: 0000-0002-0536-0924

Никушкина Карина Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64)

Вклад в статью: выполнение лабораторных исследований, написание статьи

ORCID: 0000-0002-3900-9278

Сумеркина Вероника Андреевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64)

Вклад в статью: выполнение лабораторных исследований, написание статьи

ORCID: 0000-0003-4842-0875

Пыхова Любовь Романовна, старший лаборант ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64).

Вклад в статью: выполнение лабораторных исследований, написание статьи

ORCID: 0000-0003-0658-7626

Смоленский Антон Игоревич, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64).

Вклад в статью: написание статьи

ORCID: 0000-0003-4270-2951

Шапошник Игорь Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования

ORCID: 0000-0002-7731-7730

Authors

Dr. Vadim V. Genkel, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, South-Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5902-3803

Dr. Alla S. Kuznetsova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy, South-Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1136-7284

Prof. Anastasia I. Dolgushina, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Therapy, South-Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0003-2569-1699

Prof. Albina Yu. Savochkina, MD, DSc, Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South-Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-0536-0924

Dr. Karina V. Nikushkina, MD, PhD, Leading Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: performed clinical laboratory analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3900-9278

Dr. Veronika A. Sumerkina, MD, PhD, Leading Researcher, Central Research Laboratory, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: performed clinical laboratory analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4842-0875

Dr. Lyubov R. Pykhova, MD, Senior Technician, Central Research Laboratory, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: performed clinical laboratory analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0658-7626

Dr. Anton I. Smolensky, MD, Senior Technician, Department of Internal Medicine, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4270-2951

Prof. Igor I. Shaposhnik, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-7731-7730

Статья поступила: 06.02.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Received: 06.02.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

УДК 618.14-003.92-06:618.5-089.888.61

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-37-43>

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ И СОСТОЯНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

ИГИТОВА М.Б.¹, ДМИТРИЕНКО К.В.^{1*}, БОРОВКОВ В.А.², НЕСТЕРОВ Ю.Н.²¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия²КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства (перинатальный центр)», г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Сопоставить клинико-анамнестические особенности, течение беременности и ее исходы с результатами морфологического исследования рубца на матке у женщин с однократным кесаревым сечением в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено сопоставление морфологической характеристики рубцово-измененного миометрия и клинико-анамнестических параметров 48 беременных с однократным кесаревым сечением в анамнезе в возрасте от 19 до 40 лет, разделённых на две группы в зависимости от гистологических параметров состояния рубца. Забор ткани нижнего сегмента матки для гистологического исследования выполняли в процессе кесарева сечения из зоны предшествующего разреза после извлечения плода. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version. Эффект воздействия факторов на риск неполноценности рубца оценивали по отношению шансов (Odds ratio, OR) с расчетом 95% доверительного интервала (95%, ДИ). Критический уровень значимости различий определен как $\leq 0,05$.

Результаты. У 26 женщин рубец расценен как состоятельный, у 22 – как неполноценный

на основании значительного преобладания соединительной ткани над мышечной и признаков дезорганизации соединительной ткани. Клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с наличием морфологически неполноценного рубца, являются интергенетический интервал 2 года и менее (OR = 6,85, 95%, ДИ [1,27–36,9], $p = 0,025$) и ожирение (OR = 3,5, 95%, ДИ [0,97–12,7], $p = 0,056$), а основным проявлением при беременности – плацентарная дисфункция, в том числе с гемодинамическими нарушениями (OR = 4,75, 95% ДИ [1,39–16,2], $p = 0,013$).

Заключение. Выявление факторов риска, ассоциированных с неполноценным рубцом на матке, может оказать помощь в выборе метода родоразрешения беременных с предшествующим кесаревым сечением.

Ключевые слова: рубец на матке, кесарево сечение, морфологическое исследование.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Игитова М. Б., Дмитриенко К. В., Боровков В. А., Нестеров Ю. Н. Клинико-морфологическое сопоставление течения гестации и состояния рубца на матке после однократного кесарева сечения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 37-43. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-37-43>

*Корреспонденцию адресовать:

Дмитриенко Ксения Владимировна, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 4, E-mail: tishkovakseni@mail.ru
© Игитова М. Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF GESTATION COURSE ASSOCIATED WITH UTERINE SCAR DEHISCENCE IN WOMEN WITH A PAST MEDICAL HISTORY OF A SINGLE CAESAREAN SECTION

MARINA B. IGILOVA¹, KSENIA V. DMITRIENKO¹ *, VLADIMIR A. BOROVKOV², YURI N. NESTEROV²

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

²Altai Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Care (Perinatal Center), Barnaul, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To compare the clinicopathological features, the course of pregnancy and its outcomes with the results of histological examination of the uterine scar in women with a past medical history of a single caesarean section.

Materials and Methods. We analysed the associations between histological features of scarred myometrium and clinicopathological parameters of 48 pregnant women aged 19 to 40 years with a past medical history of a single caesarean section. All women were divided into two groups depending on the uterine scar condition. Tissue sampling for histological examination was performed during lower segment caesarean section from the scar area after fetal extraction.

Results. 26 women had non-defective uterine scar and 22 women had uterine scar dehiscence (an overstretched inferior uterine segment with little or

no muscle fiber and disorganised connective tissue at histological examination). Clinicopathological parameters associated with a uterine scar dehiscence were: ≤ 2 -year interval between deliveries (OR = 6.85, 95% CI = 1.27-36.90, $p = 0.025$) and obesity (OR = 3.5, 95% CI = 0.97-12.70, $p = 0.056$). Typical pregnancy complication in patients with uterine scar dehiscence was placental insufficiency (OR = 4.75, 95% CI = 1.39-16.2, $p = 0.013$).

Conclusion. Identification of the risk factors for uterine scar dehiscence may assist in selecting a method of delivery for women with a past medical history of caesarean section.

Keywords: uterine scar, cesarean section, histological examination

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Marina B. Igitova, Ksenia V. Dmitrienko, Vladimir A. Borovkov, Yuri N. Nesterov. Clinicopathological features of gestation course associated with uterine scar dehiscence in women with a past medical history of a single caesarean section. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 37-43. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-37-43>

***Corresponding author:**

Dr. Ksenia V. Dmitrienko, 40, Kirova Street, Barnaul, 656038, Russian Federation E-mail: tishkovakseni@mail.ru

© Marina B. Igitova, et al.

Введение

Глобальная тенденция роста частоты кесарева сечения спровоцировала стремительное увеличение числа беременных с рубцом на матке, выбор оптимального метода родоразрешения которых представляет значительные трудности. В последние годы прослеживается устойчивая тенденция к проведению у них консервативных родов, хотя доля успешных случаев из числа попыток естественного родоразрешения составляет около 50% [1, 2, 3]. Неуверенность в полноценности рубца,

обусловленная отсутствием объективных критериев оценки его состояния во время беременности, является наиболее существенным препятствием для самостоятельных родов. Несмотря на возможности визуализации рубца на матке во время беременности, многие исследователи подвергают сомнению точность ультразвуковой диагностики для определения риска разрыва матки, и проблема взаимосвязи толщины нижнего сегмента матки и функциональной состоятельности рубца не находит своего решения [4,5]. Поскольку

клинические симптомы несостоятельности рубца на матке регистрируются относительно редко, многие авторы считают, что наличие неполноценного рубца на матке можно предположить на основе анализа клинико-анамнестических данных, технических особенностей предшествующей операции и течения послеоперационного периода, но достоверную информацию возможно получить только посредством морфологического исследования [6, 7].

Цель исследования

Сопоставить клинико-анамнестические особенности, течение беременности и ее исходы с результатами морфологического исследования рубца на матке у женщин с однократным кесаревым сечением в анамнезе.

Материалы и методы

Выполнено проспективное исследование биоптатов рубца в процессе оперативного родоразрешения при доношенной одноплодной беременности у 48 женщин с однократным нижнесегментарным кесаревым сечением в анамнезе в возрасте от 19 до 40 лет. В процессе диспансеризации все беременные были обследованы в полном объёме, в рамках стандартной скрининг-программы было проведено трёхкратное ультразвуковое исследование с доплерометрией на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Philips iu22, Accuvix V-10, на этапе дородовой госпитализации – на аппаратах Samsung (UGEO H60, Medison Accuvix V20-RUS). В исследование были включены только те женщины, которые, согласно клиническим рекомендациям «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» (2021), могут быть родоразрешены через естественные родовые пути [8].

Забор ткани нижнего сегмента матки для гистологического исследования выполняли в процессе кесарева сечения из зоны предшествующего разреза после извлечения плода, фрагменты фиксировали в 10% растворе формалина. После промывания, спиртовой проводки и парафиновой заливки биоптаты заключали в парафин, окрашивали гематоксилин-эозином. Для микроскопического исследования срезов толщиной 4 мкм использовались бинокулярные световые микроскопы Leica DM 1000 LED и БИМAM P-11.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического про-

граммного обеспечения MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902). Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й квартили). Для оценки качественных признаков указывали абсолютное значение и относительную величину в %. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента и U Манна-Уитни. Эффект воздействия факторов на риск неполноценности рубца оценивали по отношению шансов (Odds ratio, OR) с расчётом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Критический уровень значимости различий определен как $\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гистологические параметры оценки состояния рубца, согласно литературным данным, включают такие признаки, как упорядоченность либо хаотичность расположения мышечных пучков, дисбаланс в соотношении мышечных волокон и соединительной ткани, степень разобщённости гладкомышечных клеток за счет диффузного межмышечного стромального отека, наличие вакуольной дистрофии миоцитов. Следует отметить, что полная мускуляризация рубца не описывается ни в одном исследовании, а в качестве критериев полноценного рубца указывается наличие небольших прослоек зрелой соединительной ткани между гладкомышечными пучками и типичное расположение мышечных волокон, хотя мнения относительно доли соединительной ткани в полноценном рубце противоречивы. Описание неполноценного рубца включает такие признаки, как наличие крупных очагов незрелой соединительной ткани, снижение мышечной плотности миометрия и значительное увеличение экспрессии коллагена [9, 10, 11]. В рамках нашего исследования при гистологической оценке состояния рубца определяли не только соотношение в биоптате мышечной с соединительной ткани (полной мускуляризации рубца не было ни в одном случае), но и качество васкуляризации, а также наличие признаков дезорганизации соединительной ткани.

По результатам морфологического исследования материала, полученного при биопсии, пациенток разделили на две группы. В I группу вошли 22 женщины с несостоятельным рубцом, II группу составили 26 пациенток, рубец которых по гистологическим признакам расценен как полноценный, поскольку в биоптатах наблюдалось преобладание

Таблица 1.
Удельный вес гистологических признаков неполноценности рубца.

Table 1.
Prevalence of uterine scar dehiscence histological signs.

Гистологические признаки <i>Histological signs</i>	Пациенты с признаками неполноценного рубца <i>Patients with uterine scar dehiscence</i> (n = 22)		Пациенты без признаков неполноценного рубца <i>Patients without uterine scar defects</i> (n = 26)		P
	n	%	n	%	
Очаги дезорганизации соединительной ткани <i>Connective tissue disorganisation</i>					
Диффузный межмышечный стромальный отёк <i>Diffuse muscle edema</i>	21	95,5	10	38,5	< 0,0001
Фокусы гиалиноза <i>Foci of hyalinosis</i>	0	0	1	3,8	0,361
Фокусы миксоматоза <i>Foci of myxomatosis</i>	1	4,5	0	0	0,279
Сосудистые изменения <i>Vascular disorders</i>					
Диapedезные кровоизлияния <i>Diapedesis and haemorrhages</i>	3	13,6	3	11,5	0,828
Полнокровие микроциркуляторного русла <i>Abundant microvasculature</i>	15	68,2	7	26,9	0,004
Сосудистый тромбоз <i>Vascular thrombosis</i>	6	27,3	0	0	0,005
Неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла <i>Uneven blood supply of the microvasculature</i>	7	31,8	9	34,6	0,839
Ангиоматоз, неоангиогенез <i>Angiomatosis and neoangiogenesis</i>	1	4,5	5	19,2	0,128
Продуктивное воспаление <i>Productive inflammation</i>					
Лимфогистиоцитарная инфильтрация межмышечной стромы <i>Lymphohistiocytic infiltration of the intermuscular stroma</i>	13	59,1	12	46,2	0,378

мышечной ткани, пучки мышечных волокон были упорядоченными и разделены тонкими соединительнотканскими прослойками. У женщин I группы было установлено преобладание соединительной ткани над мышечной, область рубца в большинстве наблюдений выглядела в виде обширных (трансмуральных) участков разрастания плотной (грубой) волокнистой соединительной ткани, в 95,5% случаев регистрировался диффузный отёк межмышечной стромы, который свидетельствует о высокой степени разобщенности гладкомышечных клеток (**таблица 1**). Сосудистые изменения краткосрочного характера, такие как полнокровие микроциркуляторного русла, в том числе с тромбозами части сосудов, выявлены в I группе достоверно чаще, чем во II группе. У двух женщин I группы описана вакуольная дистрофия миоцитов, и в одном случае верифицировано обилие коллагеновых волокон среди хаотично расположенных пучков миометрия. Данные признаки морфологиче-

ской неполноценности рубца имели место только у пациенток I группы (13,6%, $p = 0,05$).

Морфологическое состояние рубца было сопоставлено с клинико-анамнестическими особенностями женщин, течением и исходами беременности.

Возраст женщин сравниваемых групп был практически одинаковым: в I группе медиана показателя составила 29,5 года (интерквартильный размах 27,0 – 33,0 года), во II группе – 30,0 лет (интерквартильный размах 28,5 – 34,0 года, $p = 0,612$). В I группе было 5 женщин с никотиновой зависимостью (22,7%), во II группе – 3 пациентки (11,5%, $p = 0,304$). Интергенетический интервал 2 года и менее значительно чаще наблюдался у пациенток с гистологическими признаками несостоятельности рубца на матке: у 8 беременных I группы (36,4%) и у двух женщин II группы (7,7%, $p = 0,016$).

Особенностью соматического статуса пациенток I группы являлся высокий удельный вес паци-

енток с ожирением (45,5%, во II группе – 19,2%, $p = 0,05$). Другие соматические заболевания в группах сравнения регистрировались с сопоставимой частотой: удельный вес хронической артериальной гипертензии составил 27,3% и 11,5% ($p = 0,167$), инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей – 19,2% и 34,6% соответственно ($p = 0,239$).

Удельный вес гинекологических заболеваний в анамнезе не имел существенных различий. Случаи прерывания беременности до 22 недель в анамнезе (самопроизвольные и искусственные) также регистрировались в группах сравнения одинаково часто (50,0% и 65,4%, $p = 0,286$).

Первое кесарево сечение было выполнено в плановом порядке у 9 женщин I группы (40,9%) и у 11 (38,5%) – II группы ($p = 0,867$). Анализ показаний к предшествующему абдоминальному родоразрешению не выявил существенных различий: в обеих группах основными показаниями являлись аномалии родовой деятельности (31,8% и 34,6%, $p = 0,839$), тазовое предлежание (9,1% и 15,4%, $p = 0,515$) и интранатальный дистресс плода (18,2% и 15,4%, $p = 0,797$).

Интраоперационных осложнений и послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний после первого кесарева сечения в сравниваемых группах не было.

Настоящая беременность протекала без осложнений у 4 женщин I группы (18,2%) и в 2 раза чаще – у пациенток II группы (у 9 беременных, что составляет 34,6%, $p = 0,207$). Удельный вес основных осложнений гестации в группах сравнения был сопоставим, но в обеих группах установлена высокая частота маточно-плацентарных гемодинамических нарушений (54,5% и 26,9% соответственно, $p = 0,05$), что согласуется с результатами предшествующих исследований [11]. При этом нарушения маточно-плацентарного кровотока выявлялись достоверно чаще в I группе женщин ($p = 0,05$). Кроме того, плацентарные нарушения в виде задержки роста плода и маловодия регистрировались только в группе женщин с морфологически неполноценным рубцом на матке (у трех беременных, что составляет 13,6%, $p = 0,05$). В целом плацентарная дисфункция значительно чаще регистрировалась у женщин I группы (63,6%, во II группе – 26,9%, $p = 0,012$).

На основании клинического обследования у всех беременных было установлено отсутствие признаков неполноценности рубца (локальной болезненности при пальпации рубца, кровянистых выделений из половых путей и гипоксии

плода по данным кардиотокографии).

Определение толщины нижнего сегмента матки в области рубца не выявило существенных различий: в 32–34 недели медиана показателя у женщин I группы составила 2,15 мм (интерквартильный размах 1,9 – 2,5 мм), в группе сравнения – 2,05 мм (интерквартильный размах 2,0 – 2,3 мм, $p = 0,868$). При доношенной беременности в обеих группах медиана составила 2,0 мм, интерквартильный размах 1,9 – 2,1 мм и 2,0 – 2,2 мм соответственно ($p = 0,184$). Ни в одном случае по результатам УЗИ не было выявлено неравномерного критического истончения зоны рубца, признаков деформации и явлений болезненности при надавливании ультразвуковым датчиком. Таким образом, на основе клинического и ультразвукового обследования, а также в соответствии с критериями исключения из исследования, все обследованные беременные имели потенциальную возможность для самостоятельных родов.

Повторное кесарево сечение в 39 случаях было выполнено в плановом порядке, у 9 женщин – в экстренном (в том числе у трех пациенток I группы и у 6 – II группы). У большинства женщин I группы (14 случаев, что составляет 63,6%) показаниями к повторному кесареву сечению было отсутствие биологической готовности к родам («незрелая» шейка матки) в сроке 39–40 недель гестации, а в родах – аномалии родовой деятельности (3 случая, что составляет 13,6%). Показания со стороны плода (синдром задержки роста, крупный плод) имели место у 5 (22,7%) женщин.

У женщин II группы также часто регистрировалась «незрелая» шейка матки при доношенной беременности (у 16 беременных, что составляет 61,5%, $p = 0,882$ в сравнении с I группой), в 5 случаях (19,2%) наблюдалось преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие спонтанной родовой деятельности в течение 6 часов. Следует отметить, что 5 женщин (19,2%) отказались от самопроизвольных родов, несмотря на наличие условий.

Осложнения в процессе повторного оперативного родоразрешения имели место в обеих группах пациенток: в одном случае была патологическая кровопотеря (1500 мл) и в одном – травма мочеочника. Медиана кровопотери в I группе составила 650 мл (интерквартильный размах 600–700 мл), II группе – 600 мл (интерквартильный размах 600 – 700 мл, $p = 0,780$). Инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде среди обследованных женщин не было.

В то же время перинатальные исходы в группах сравнения существенно различались: медиана массы тела новорождённых в I группе была ниже и составила 3290 г (интерквартильный размах 3050 г – 3525 г), во II группе – 3515 г (интерквартильный размах 3330 г – 3660 г, $p = 0,056$). На первой минуте после рождения оценку по шкале Апгар менее 7 баллов имели 3 новорождённых I группы (13,6%) и два ребёнка (7,7%) – II группы ($p = 0,509$), но в раннем неонатальном периоде в I группе новорождённых в 2 раза чаще регистрировалось поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза (59,1% и 26,9%, $p = 0,026$). Задержка роста плода по гипотрофическому типу I степени наблюдалась только в I группе новорождённых (9,1%, $p = 0,120$). На второй этап лечения и реабилитации были переведены 6 детей I группы (27,3%) и один новорождённый II группы (3,8%, $p = 0,023$).

Таким образом, оценка клиничко-анамнестических данных, сопряжённых с неполноценным рубцом, показала, что значимыми факторами несостоятельности рубца являются интергенетический интервал 2 года и менее (OR = 6,85, 95% ДИ [1,27-36,9], $p = 0,025$) и ожирение (OR = 3,5, 95% ДИ [0,97-12,7], $p = 0,056$), а основным проявлением при беременности – плацентарная дисфункция, в том числе с гемодинамическими нарушениями (OR = 4,75, 95% ДИ [1,39-16,2], $p = 0,013$).

Сопряженность несостоятельности рубца с коротким интергенетическим интервалом подтверждается многими исследователями, поскольку временной интервал после кесарева сечения имеет определяющее значение для созревания со-

единительной ткани [12]. Можно предположить, что наличие метаболических нарушений на фоне ожирения также влияет на регенерацию миометрия и формирование рубца. В рамках нашего исследования установлен высокий удельный вес плацентарной дисфункции у женщин с морфологически несостоятельным рубцом. Вероятно, нарушение иннервации и трофики матки при наличии неполноценного рубца существенным образом определяет формирование плаценты и состояние фетоплацентарной системы. В то же время в процессе проведённого исследования было отмечено несоответствие морфологических и эхографических признаков состоятельности рубца.

В настоящее время всё большую актуальность приобретают вопросы консервативного родоразрешения женщин после перенесенного кесарева сечения. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности дифференцированного подхода к родоразрешению женщин с рубцом на матке с учетом клиничко-анамнестических данных и состояния фетоплацентарной системы.

Заключение

Факторами, ассоциированными с неполноценностью рубца на матке, являются: интергенетический интервал 2 года и менее (OR = 6,85, 95% ДИ [1,27–36,9], $p = 0,025$) и наличие у пациентки ожирения (OR = 3,5, 95% ДИ [0,97–12,7], $p = 0,056$).

Основным проявлением несостоятельности рубца на матке в течение настоящей беременности являются плацентарные нарушения (OR = 4,75, 95% ДИ [1,39–16,2], $p = 0,013$).

Литература :

1. Вученович Ю.Д., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Альтернатива повторному кесареву сечению. *Доктор. Ру.* 2020;19(6):15-22. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-15-22>
2. Леонова М.Д., Фредерикс Е.В., Дымарская Ю.Р. Опыт ведения родов с рубцом на матке в родильном доме № 13 г. Санкт-Петербурга. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017;66(3):82-88. <https://doi.org/10.17816/JOWD66382-88>
3. Denham S.H., Humphrey T., deLabrusse C., Dougall N. Mode of birth after caesarean section: individual prediction scores using Scottish population data. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2226-6>
4. Jastrow N., Demers S., Chaillet N., Girard M., Gauthier R.J., Pasquier J.Ch., Abdous B., Vachon-Marceau Ch., Marcoux S., Olivier IO., Brassard N., Boulvain M., Bujold E. Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes: a multicenter prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215(5):604.e1-604.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.018>
5. Uharček P., Brešťanský A., Ravinger J., Máňová A., Zajacová M. Sonographic assessment of lower uterine segment thickness at term in women with previous cesarean delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015;292(3):609-612. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3687-0>
6. Жаркин Н.А., Прохвятилов С.А., Бурова Н.А., Гаврильчук Т.К., Граматикова О.А., Мудрая Е.В., Снигур Г.Л. Хирургическая реконструкция рубца на матке во время беременности. Показания, условия и риски. *Акушерство и гинекология.* 2018;10:142-147. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.142-147>
7. Brahmalakshmy B.L., Kushtagi P. Variables influencing the integrity of lower uterine segment in post-caesarean pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015;291(4):755-762. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3455-6>
8. Российское общество акушеров-гинекологов. *Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде.* Клинические рекомендации. 2021. Ссылка активна на 30.04.2023. <https://minzdrav.midural.ru/uploads/2021/07/Послеоперационный%20рубец%20на%20матке.pdf>
9. Енькова Е.В., Атякшин Д.А., Вуколова В.А., Рыжиков Ю.С. Прогнозирование несостоятельности рубца на матке путем оценки популяции тучных клеток. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(2):86-95. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-9>
10. Zhou X., Yang X., Chen H., Fang X., Wang X. Obstetrical outcomes after vaginal repair of caesarean scar diverticula in reproductive-aged women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):407. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2015-7>

11. Боровков В.А., Черкасова Т.М., Пачковская О.Ю., Сафарова Г.А., Гуревич Н.Л. Оценка перинатального риска у беременных с рубцом на матке. *Бюллетень медицинской науки*. 2019;2(14):50-56. [https://doi.org/10.31684/2541-8475.2019.2\(14\).50-55](https://doi.org/10.31684/2541-8475.2019.2(14).50-55)
12. Перепелова Т.А., Газазян М.Г., Бежин А.И., Ишунина Т.А. Диагностика состояния нижнего сегмента матки после кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):61-65. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616561-65>

References:

1. Vuchonovich YuD, Novikova VA, Radzynsky VE. An Alternative to Repeat Cesarean Section. *Doctor.RU*. 2020;19(6):15-22 (In Russ). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-15-22>
2. Leonova MD, Frederiks EV, Dymarskaya YR. The experience of vaginal birth after cesarean delivery in the Maternity home No 13 of Saint Petersburg. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):82-88. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/JOWD66382-88>
3. Denham SH, Humphrey T, deLabrusse C, Dougall N. Mode of birth after caesarean section: individual prediction scores using Scottish population data. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19(84):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2226-6>
4. Jastrow N, Demers S, Chaillet N, Girard M, Gauthier RJ, Pasquier JCh, Abdous B, Vachon-Marceau Ch, Marcoux S, Olivier IO, Brassard N, Boulvain M, Bujold E. Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes: a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):604.e1-604.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.018>
5. Uharček P, Brešťanský A, Ravinger J, Máňová A, Zajacová M. Sonographic assessment of lower uterine segment thickness at term in women with previous cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):609-612. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3687-0>
6. Zharkin NA, Prokhvatilov SA, Burova NA, Gavrilchuk TK, Grammatikova OA, Mudraya EV, Snigur GL. Surgical reconstruction of the scar on the uterus during pregnancy. Indications, conditions and risks. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:142-147 (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.142-147>
7. Brahmakshmy BL, Kushtagi P. Variables influencing the integrity of lower uterine segment in post-cesarean pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):755-762. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3455-6>
8. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Posleoperatsionnyy rubets na matke, trebuyushchiy predostavleniya meditsinskoy pomoshchi materi vo vremya beremennosti, rodov i v poslerodovom periode*. Clinical guidelines. 2021. (In Russ). Available at: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/2021/07/Послеоперационный%20рубец%20на%20матке.pdf>. Accessed: 10 March 2023.
9. Enkova EV, Atyakshin DA, Vukolova VA, Rijikov YuS. Forecasting a uterine scar failure through the assessment of mast cells. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(2):86-95. (In Russ). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-9>
10. Zhou X, Yang X, Chen H, Fang X, Wang X. Obstetrical outcomes after vaginal repair of caesarean scar diverticula in reproductive-aged women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):407. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2015-7>
11. Bоровков В.А., Черкасова Т.М., Пачковская О.Ю., Сафарова Г.А., Гуревич Н.Л. Assessment of perinatal risk in pregnant women with a uterine scar. *Bulletin of Medical Science*. 2019;2(14):50-56 (In Russ). [https://doi.org/10.31684/2541-8475.2019.2\(14\).50-55](https://doi.org/10.31684/2541-8475.2019.2(14).50-55)
12. Perepelova TA, Gazazian MG, Bezhin AI, Ishunina TA. Diagnosis of the lower uterine segment after cesarean section. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):61-65. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616561-65>

Сведения об авторах

Игитова Марина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: написание статьи, разработка дизайна.
ORCID: 0000-0003-1267-4179

Дмитриенко Ксения Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 4).

Вклад в статью: перевод англоязычных источников, написание обзора литературы.
ORCID: 0000-0003-0886-4471

Боровков Владимир Анатольевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (659019, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Гуцуна, д. 179).

Вклад в статью: сбор материала, статистическая обработка
ORCID: 0000-0003-2628-9319

Нестеров Юрий Николаевич, заведующий патологоанатомическим отделением КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (656019, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Гуцуна, д. 179).

Вклад в статью: проведение гистологического исследования материала.
ORCID: 0009-0008-2448-9679

Authors

Prof. Marina B. Igitova, MD, DSc, Professor, Altai State Medical University (40, Kirova Street, Barnaul, 656038, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-1267-4179

Dr. Ksenia V. Dmitrienko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Kirova Street, Barnaul, 656038, Russian Federation)

Contribution: performed a literature review.
ORCID: 0000-0003-0886-4471

Dr. Vladimir A. Borovkov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health (179, Gushchina Street, Barnaul, 659019, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0003-2628-9319

Dr. Yuri N. Nesterov, MD, Head of the Pathology Unit, Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health (179, Gushchina Street, Barnaul, 659019, Russian Federation)

Contribution: examined the histological samples.
ORCID: 0009-0008-2448-9679

Статья поступила: 09.03.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 09.03.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

УДК 616.132.2-072-06:616.379-008.64

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-44-52>

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА К ПЛАНОВОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

КОЧЕРГИНА А.М.^{1,2*}, ХОРЛАМПЕНКО А.А.¹, КАРЕТНИКОВА В.Н.^{1,2}, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить качество подготовки пациентов с сахарным диабетом к плановому чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) в отношении достижения целевых значений основных модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного выборочного исследования было проанализировано 100 электронных медицинских карт стационарного больного у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, поступивших для проведения планового ЧКВ в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с 2021-го по 2022 год. Для анализа использовались основные клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных исследований, информация о принимаемой кардиотропной и сахароснижающей терапии. Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft, США).

Результаты. Средний возраст составил 65,19±8,69 лет, женщин – 59%. Анамнез курения имели 22% пациентов, ожирение диагностировано у 55% (ИМТ составила 30,38 [27,66;34,87] кг/м²). Гипертоническую болезнь в анамнезе имели 100% пациентов, инфаркт миокарда – 55%, фибрилляцию предсердий – 15%. Длительность СД 2-го типа составила 10 [3;12] лет. Целевое артериальное давление при поступлении было достигнуто у 40% пациентов. Усреднённые лабораторные показатели общего холестерина и глюкозы составили 4,15 [3,50; 5,10] ммоль/л и 7,85

[6,15; 11,00] ммоль/л соответственно. Бета-блокаторы получали 90%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны – 89%, статины – 97% пациентов. Прием статинов в максимальной дозировке отмечен у 27%, комбинированная терапия (статины+эзетимиб) – у 4%. 14% пациентов не принимали сахароснижающих препаратов, ПССП получали регулярно 65% (в большинстве случаев бигуаниды и аналоги сульфонилмочевины), в комбинации с инсулином – 7%, ингибиторы натрий-зависимого глюкозного котранспортера (SGLT2) – 19% пациентов.

Заключение. Пациенты с СД 2-го типа, поступающие для планового ЧКВ, имеют неудовлетворительный профиль в отношении целей вторичной профилактики: индекса массы тела, курения, артериального давления, гликемии, уровня общего холестерина. На амбулаторном этапе не уделяется достаточного внимания титрации антигипертензивных препаратов, усиления терапии сахароснижающей и гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, чрескожное коронарное вмешательство, факторы сердечно-сосудистого риска

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской под-

Для цитирования:

Кочергина А.М., Хорлампенко А.А., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.

Подготовка пациентов с сахарным диабетом 2-го типа к плановому чрескожному коронарному вмешательству в реальной практике. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 44-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-44-52>

*Корреспонденцию адресовать:

Кочергина Анастасия Михайловна, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, E-mail: noony88@mail.ru

© Кочергина А.М. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PREPARATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS FOR ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

ANASTASIA M. KOCHERGINA^{1, *}, ALINA A. KHORLAMPENKO¹, VIKTORIA N. KARETNIKOVA^{1,2}, OLGA L. BARBARASH^{1,2}¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the quality of preparation of patients with type 2 diabetes mellitus for elective percutaneous coronary intervention, which is aimed to achieving the target values of the modifiable cardiovascular risk factors.

Materials and Methods. We retrospectively analysed 100 electronic medical records of patients with type 2 diabetes mellitus who were admitted for elective percutaneous coronary intervention at Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases from 2021 to 2022. We analysed clinicopathological data, the data from clinical laboratory tests, and pharmacological anamnesis.

Results. The average age was 65.19 ± 8.69 years, and the proportion of women was 59%. Smoking history and obesity were reported in 22% and 55% of patients, respectively, with average body mass index of $30.38 [27.66; 34.87]$ kg/m². All patients suffered from arterial hypertension, 55% had past medical history of myocardial infarction, and 15% had atrial fibrillation. The duration of type 2 diabetes mellitus was 10 [3; 12] years. Target blood pressure at the admission was achieved in 40% patients. Average total cholesterol and blood glucose were $4.15 [3.50; 5.10]$ mmol/L

and $7.85 [6.15; 11.00]$ mmol/L, respectively. Beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, and statins were received by 90%, 89%, and 97% of patients. Maximum statin dose was registered in 27% patients, combined therapy (statin + ezetimibe) was documented in 4% patients. 14% of patients did not take hypoglycemic drugs. Oral hypoglycemic agents were received in 65% (in most cases biguanides and sulphonylureas, in 7% patients they were combined with insulin). Sodium-dependent glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors have been taken by 19% of patients.

Conclusion. Patients with type 2 diabetes mellitus recommended for elective percutaneous coronary intervention typically suffer from arterial hypertension and frequently had increased body mass index, total cholesterol, and blood glucose. The prevalence of using antihypertensive drugs, oral hypoglycemic agents, and lipid-lowering drugs should be increased.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention, cardiovascular risk factors.

Conflict of Interest

None declared

Funding

None declared

◀ English

For citation:

Anastasia M. Kochergina, Alina A. Khorlampenko, Viktoria N. Karetnikova, Olga L. Barbarash. Preparation of patients with type 2 diabetes mellitus for elective percutaneous coronary intervention. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 44-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-44-52>

***Corresponding author:**

Dr. Anastasia M. Kochergina, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: noony88@mail.ru

© Anastasia M. Kochergina, et al.

Введение

С начала 2000-х годов в клиническую практику внедрены стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием, а также медикаментозное сопровождение эндоваскулярной ангио-

пластики коронарных артерий в виде назначения двойной антитромбоцитарной терапии, по крайней мере, на 6–12 месяцев, что привело к снижению частоты тромботических осложнений, а также открыло новые возможности для малоин-

вазивной реваскуляризации у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1, 2].

В ряде последних работ не продемонстрировано преимуществ чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией в снижении частоты наступления неблагоприятных событий (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда) по сравнению с только оптимальной медикаментозной терапией. Тем не менее, стратегия выполнения ЧКВ значительно улучшает качество жизни пациентов в виду уменьшения симптомов стенокардии на фоне подобранной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [3–5]. Таким образом, контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, а также назначение ОМТ с высокой приверженностью пациентов к её приёму, играют ключевую роль независимо от выбранной стратегии ведения пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), а в случае выполнения реваскуляризации миокарда позволяют улучшить результаты процедуры. Оптимизация медикаментозной терапии в период подготовки пациента к ЧКВ также даёт возможность достоверно оценить её эффективность и, следовательно, объективнее подходить к целесообразности реваскуляризации миокарда, а также способна положительно влиять на отдалённые результаты вмешательства.

Цель исследования

Представить «портрет пациента» с сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированного для выполнения планового ЧКВ в реальной клинической практике; оценить качество подготовки пациентов с сахарным диабетом к плановому ЧКВ в отношении достижения целевых значений артериального давления, общего холестерина, гликемии и ряда других модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска; изучить возможности для повышения приверженности к медикаментозной терапии в период подготовки к плановому ЧКВ.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое, выборочное исследование включались пациенты с ранее установленным СД 2-го типа, госпитализированные для выполнения планового ЧКВ на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с 2021 по 2022 гг. Данные получены с

помощью анализа 100 случайно выбранных электронных медицинских карт стационарного больного из медицинской информационной системы. Оценивались следующие параметры:

- 1). пол и возраст;
- 2). антропометрические данные, включающие массу тела (кг), рост (см), индекс массы тела (ИМТ);
- 3). статус курения (в настоящее время или в анамнезе);
- 4). наличие следующих диагностированных заболеваний: гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу в анамнезе;
- 5). показатели систолического и диастолического артериального давления (АД), оцененные лечащим врачом при первичном осмотре. В качестве целевого АД принимали уровень <140/90 мм рт.ст. согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых [6];
- 6). длительность времени СД/ год установления диагноза СД;
- 7). анализ принимаемой кардиотропной и сахароснижающей терапии (классы и препараты) на догоспитальном этапе и терапии, рекомендованной в выписном эпикризе;
- 8). лабораторные показатели: общий холестерин, глюкоза венозной крови натощак, сывороточный креатинин, гликозилированный гемоглобин. Для оценки фильтрационной функции почек использовали расчётную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2021 г.).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные величины с нормальным распределением представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), количественные величины с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25 и 75 квартилей Me ($Lq; Uq$). Номинальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных значений ($n, \%$). Для сравнения долей в зависимых выборках использовали критерий Мак-Немара. Величину

уровня статистической значимости p принимали равной 0,05.

Результаты

В анализ включено 100 пациентов с ИБС и ранее установленным СД 2-го типа с определенной тактикой реваскуляризации миокарда в пользу чрескожного коронарного вмешательства на основании выполненной коронароангиографии и коллегиального заключения HeartTeam. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $65,19 \pm 8,69$ лет, мужчин – 41%, женщины – 59%. Частота курения среди участников исследования была 22%. Ожирение диагностировано у 55% пациентов, только 9% имели нормальную массу тела (ИМТ не более 25 кг/м^2), медиана ИМТ составила $30,38 [27,66; 34,87] \text{ кг/м}^2$. У всех пациентов ранее была диагностирована гипертоническая болезнь, целевое значение АД при

поступлении отмечено только у 40% пациентов. Сведения о перенесенном ранее инфаркте миокарда имелись у 55% участников, о нарушении мозгового кровообращения в анамнезе – 9%, нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий отмечены у 15%. Средняя рСКФ составила $70,1 \pm 18,9 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Снижение фильтрационной функции почек отмечено у 79% пациентов, среди них хроническая болезнь почек (ХБП) С2 стадии имела у 46%, у оставшихся пациентов имелось резкое снижение рСКФ с развитием ХБП С3а стадии – у 22%, ХБП С3б стадии – у 9%, ХБП С4 – у 2%.

Анализ принимаемой медикаментозной терапии (таблица 1) у пациентов перед ЧКВ показал, что бета-блокаторы получали 90%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны – 89%, антагонисты кальция – 46%, петлевые диуретики – 34%.

	Догоспитально <i>Taken before hospitalization</i>	Рекомендовано в выписке <i>Prescribed at hospital discharge</i>	p
Бета-блокаторы, n (%) <i>Beta blockers, n (%)</i>	90%	94%	0,22
Статины, n (%) <i>Statins, n (%)</i>	97%	100%	0,25
Максимальная доза статина <i>Maximum statin dose</i>	29%	48%	0,0001
Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента / сартаны, n (%) <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, n (%)</i>	89%	95%	0,15

Таблица 1.
Принимаемая терапия у обследованных пациентов на момент включения в исследование.

Table 1.
Medications regularly taken by patients with percutaneous coronary intervention before the hospitalization and those prescribed to them at hospital discharge.

В период нахождения пациентов в стационаре до и после эндоваскулярного вмешательства лечащим врачом производилась коррекция медикаментозной терапии. Для пациентов, демонстрировавших недостижение целевого АД, дозы указанных препаратов были скорректированы. Доля пациентов, которым были рекомендованы бета-блокаторы после ЧКВ, увеличилась до 94%, иАПФ/сартаны – до 95%, антагонистов кальция – до 51%. Изменения терапии не достигли статистической значимости. Среди всех поступающих для планового ЧКВ статины принимали 97% пациентов, прием статинов в максимальной дозировке отмечен у 27%, 4% пациентов получали комбинированную гиполипидемическую терапию статином в сочетании с эзетемибом. Оценка общего холестерина на госпитальном этапе выполнена у 90% пациентов, медиана общего холестерина со-

ставляла $4,15 [3,50; 5,10] \text{ ммоль/л}$. Прием статинов после ЧКВ рекомендован 100% пациентов, доля пациентов, которым была назначена максимальная доза статинов, статистически значимо увеличилась и составила 48% ($p < 0,0001$).

Длительность СД 2-го типа составила $10 [3; 12]$ лет. Обращает на себя внимание, что несмотря на относительно длительный стаж заболевания, пациенты имеют недостаточную приверженность к медикаментозной терапии. Так, до поступления в стационар 14% пациентов не принимали сахароснижающих препаратов. Комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с инсулином получали 7%, ПССП получали регулярно 65%, среди них в большинстве случаев использовались бигуаниды и аналоги сульфонилмочевины, в то время как ингибиторы натрий-зависимого глюкозного котранспортера (SGLT2) регу-

лярно принимали 19% пациентов, а препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) – 1 пациент. Обращает на себя внимание отсутствие должного контроля гликемии у данной категории пациентов. Перед направлением на ЧКВ оценка гликированного гемоглобина выполнена только у 13% пациентов, медиана HbA1c составила 6,9 [6,4; 9,8]%, исследование уровня глюкозы проведено у всех пациентов, медиана гликемии составила 7,85 [6,15; 11,00] ммоль/л. В целом статистически значимых изменений гипогликемической терапии, рекомендованной в выписке, по сравнению с исходной не отмечено. Доля лиц, которым был рекомендован прием ингибиторов SGLT2, увеличилась до 24%, а только диетотерапия – уменьшилась до 10%.

Обсуждение

Контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, направляемых на ЧКВ, должен проводиться как в период подготовки к реваскуляризации миокарда, так и после ее выполнения. Регулярная физическая активность, соблюдение сбалансированной диеты, отказ от курения, контроль артериального давления, показателей липидного профиля и гликемии, профилактика прогрессирования почечной дисфункции имеют важное значение в отношении ранней и отдаленной эффективности процедуры [7, 8].

Проведенный анализ позволил сформировать клинический портрет пациента с установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа и ИБС, госпитализированного для выполнения планового ЧКВ: это лица с наличием артериальной гипертензии, в большинстве случаев избыточным весом или ожирением, умеренным снижением фильтрационной функции почек, у части из них в анамнезе имеются сведения о перенесенном ранее инфаркте миокарда (55%), ОНМК (9%) и фибрилляции предсердий (15%), пятая часть пациентов являются курильщиками (в настоящее время или в анамнезе). При изучении половозрастной структуры пациентов, включенных в исследование, показано преобладание женщин (59%) средний возраст пациентов составил 65,19±8,69 лет.

В отношении принимаемой терапии на догоспитальном этапе стоит отметить, что 92% пациентов, включенных в исследование, принимали рациональную комбинированную антигипертензивную терапию, оставшиеся пациенты использовали монотерапию, наиболее часто

пациенты принимали препараты из группы бета-блокаторов (90%) и иАПФ/сартанов (89%). Следует признать, что факт приёма назначенного лечения не приводит к достижению целевых показателей АД. Как описано выше, удовлетворительный контроль АД при поступлении имели только 40% участников.

Несмотря на то, что целевые показатели АД для пациентов перед плановой реваскуляризацией в актуальных рекомендациях не регламентированы, существуют данные, что «жесткий» контроль АД, в том числе пульсового АД, перед плановым ЧКВ приводит к улучшению отдаленных результатов вмешательства, а сам показатель пульсового давления может быть рассмотрен в качестве предиктора для оценки прогноза [9]. Таким образом, контроль артериального давления в пред- и постоперационном периодах является важным фактором, ассоциированным с прогнозом у пациентов с ЧКВ.

Большинство исследований показали, что у пациентов со стабильной ИБС и СД2, независимо от вида выполненной реваскуляризации, имеется худший прогноз послеоперационного периода по сравнению с пациентами без диабета.

В проведенном исследовании абсолютное большинство пациентов были привержены к приему статинов, однако только у трети пациентов использовались максимальные дозы. Полной оценки достижения показателей липидного профиля не проводилось. Нарушения липидного обмена являются неоспоримым фактором кардиоваскулярного риска, а также независимым предиктором как ранних, так и поздних осложнений реваскуляризации миокарда. Контроль за уровнем ХС ЛПНП играет важную роль в снижении этих рисков. Согласно Российским рекомендациям 2019 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза всем пациентам со стабильной ИБС показан приём статинов с проведением контроля уровня ХС ЛПНП через 8±4 недели после начала лечения и/или его коррекции. При недостижении целевых показателей липидного профиля необходимо проводить эскалацию липидснижающей терапии путем повышения дозы статина до максимальной переносимой в монотерапии или в комбинации с эзетемибом или ингибитором PCSK9. В последующем контроль эффективности липидснижающей терапии необходимо проводить каждые 8±4 недель вплоть до достижения целей по липидам, а затем 1 раз в год [10].

В период подготовки пациента к реваскуляризации назначение статинов является простым, доступным и вместе с этим действенным способом улучшения результатов вмешательства. Кроме того, согласно европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда, назначение высоких доз статинов (розувастатин 20/40 мг, аторвастатин 80 мг) эффективно в отношении профилактики контраст-индуцированного острого почечного повреждения, риск которого наиболее высок у лиц, страдающих ХБП и сахарным диабетом [7].

В недавно опубликованном исследовании проводилась оценка влияния достижения целевого значения ХС ЛПНП на частоту сердечно-сосудистых событий у 4050 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые были распределены на три группы: подвергнутые реваскуляризации миокарда методом ЧКВ или аортокоронарного шунтирования (АКШ), либо получающие только ОМТ. Пациенты, у которых в течение 1 года уровень ХС ЛПНП оставался $\geq 2,8$ ммоль/л, имели более высокий 4-летний совокупный риск неблагоприятных событий по сравнению с пациентами, у которых уровень ХС ЛПНП находился в диапазоне от 1,8 ммоль/л до 2,8 ммоль/л, и тех, у кого отмечено снижение ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (17,2% против 13,3% против 13,1% соответственно; $p=0,016$). У пациентов, подвергнутых ЧКВ, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была ниже по сравнению с пациентами из группы ОМТ только при условии снижения уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (отношение рисков: 0,61; 95% доверительный интервал: от 0,40 до 0,91; $p=0,016$), в то время как клинические исходы у пациентов, перенесших АКШ, не зависели от уровня ХС ЛПНП [11].

По данным проведенного нами анализа, на догоспитальном этапе 14% пациентов не получали медикаментозное лечение СД 2-го типа. Следует отметить, что наиболее часто из сахароснижающих препаратов использовались бигуаниды (54%), аналоги сульфонилмочевины (38%) и инсулины в монотерапии или в комбинации с ПССП (21%). Препараты из группы иSGLT-2 и агПП-1, рекомендуемые в настоящее время в качестве терапии первой линии у пациентов с СД и установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза, использовались у 20%. Оценка достижения индивидуального целевого значения гликированного гемоглобина у большинства пациентов не выполнялась.

Оценка влияния глюкозы крови и гликированного гемоглобина на клинические и ангиографи-

ческие исходы ЧКВ проводилась в многочисленных исследованиях, в большинстве из которых доказана необходимость тщательного гликемического контроля до, во время и после процедуры реваскуляризации для профилактики ранних и отдаленных осложнений процедуры. В одном из недавних регистровых исследований проводилась оценка годовых исходов после ЧКВ в зависимости от качества контроля гликемии. Всего в анализ было включено 13543 пациента (81,3% с установленным СД), которые были разделены на 5 групп в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, оцененного в день выполнения ЧКВ: менее 5,5%, от 5,6 до 6,0%, от 6,1 до 7,0%, от 7,1 до 8,0% и более 8,0%. Средний период наблюдения составил 384 дня, в качестве конечных точек исследования использовались смерть от всех причин и развитие инфаркта миокарда в течение 1 года наблюдения. Согласно результатам исследования, наиболее высокий риск неблагоприятных событий после ЧКВ имеют пациенты из группы с более низким (менее 5,5%) и высоким (более 8,0%) уровнями гликированного гемоглобина, при этом низкий уровень ассоциирован с большим риском смерти от всех причин, а высокий – с риском развития инфаркта миокарда [12]. Основываясь на действующих клинических рекомендациях, сахароснижающая терапия у коморбидного пациента с СД, ИБС, ХБП, должна включать препараты из группы иSGLT-2 и агПП-1, учитывая имеющиеся в настоящее время данные о доказанном преимуществе этих препаратов в отношении снижения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной дисфункции [13].

Результаты когортного многоцентрового исследования, включившего 324 706 пациентов с СД 2-го типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза, показали, что статины были назначены 58,6% пациентов, в высокоинтенсивной дозировке – только 26,8%, иАПФ/сартаны использовались у 45,5% пациентов, назначение агПП было отмечено в 3,9% случаев, а иSGLT2 – только в 2,8%. Терапия, включающая статины в высокоинтенсивной дозе, иАПФ/сартан и иSGLT2 или агПП, была назначена только 4,6% участников исследования [14].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится ретроспективный характер и относительно небольшое число включенных пациентов.

Заключение

Качество подготовки пациентов с сахарным диабетом к плановому ЧКВ недостаточное: целевого АД достигают 40%, контроль гликированного гемоглобина выполнен у 13%, имеют нормальную массу тела только 9% пациентов.

Приверженность к терапии у пациентов с СД 2-го типа на амбулаторном этапе низкая. 19% пациентов не получали никакой медикаментозной терапии, средний показатель гликемии при направлении на госпитализацию составил более 9 ммоль/л, целевые значения гликемии в подавляющем большинстве случаев не достигались. Частота догоспитального применения ингибиторов SGLT2, оказывающих влияние на прогноз у пациентов с сочетанием атеросклеротического поражения коронарных артерий и сахарного диабета, составила 19%.

Изучены литературные данные о возможных путях повышения приверженности пациентов с применением современных технологий.

Полученные результаты демонстрируют, что пациенты с СД, поступающие для планового ЧКВ, имеют неудовлетворительный профиль в отношении целей вторичной профилактики: индекса массы тела, курения, артериального давления, гликемии, уровня общего холестерина.

Отмечено, что на амбулаторном этапе не уделяется достаточного внимания титрации антигипертензивных препаратов, усиления терапии СД. Не нашли широкого применения ингибиторы SGLT2, имеет место инертность в отношении гиполипидемической терапии [15].

Перспективным представляется применение телемедицинских технологий для повышения приверженности пациентов в период подготовки и ожидания ЧКВ [16].

Литература :

- Sharma A.N., Deyell J.S., Sharma S.N., Barseghian A. Role of and Recent Evidence for Antiplatelet Therapy in Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019;21(8):78. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1168-y>
- Hoole S.P., Bambrough P. Recent advances in percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2020;106(18):1380-1386. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315707>
- ISCHEMIA Trial Research Group; Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M., Reynolds H.R., Boden W.E., Stone G.W., Bangalore S., Spertus J.A., Mark D.B., Alexander K.P., Shaw L., Berger J.S., Ferguson T.B. Jr., Williams D.O., Harrington R.A., Rosenberg Y. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am. Heart J.* 2018;201:124-135. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.04.011>
- Shah R., Nayyar M., Le F.K., Labroo A., Nasr A., Rashid A., Davis D.A., Weintraub W.S., Boden W.E. A meta-analysis of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2022;33(2):91-97. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001041>
- Lerman T.T., Witberg G., Kornowski R. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy in stable obstructive coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2021;32(7):618-624. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001022>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллеуальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козилова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kasrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
- Warren J., Nanayakkara S., Andrianopoulos N., Brennan A., Dinh D., Yudi M., Clark D., Ajani A.E., Reid C.M., Selkrig L., Shaw J., Hiew C., Freeman M., Kaye D., Kingwell B.A., Dart A.M., Duffy S.J.; Melbourne Interventional Group Investigators. Impact of Pre-Procedural Blood Pressure on Long-Term Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(22):2846-2855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.493>
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7-40. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.000>
- Farkouh M.E., Godoy L.C., Brooks M.M., Mancini G.B.J., Vlachos H., Bittner V.A., Chaitman B.R., Siami F.S., Hartigan P.M., Frye R.L., Boden W.E., Fuster V. Influence of LDL-Cholesterol Lowering on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(19):2197-2207. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.536>
- Baber U., Azzalini L., Masoomi R., Johal G., Barman N., Sweeny J., Krishnan P., Dangas G., Vijay P., Jahveri V.B., Mehran R., Fuster V., Kini A.S., Sharma S.K. Hemoglobin A_{1c} and Cardiovascular Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Large Single-Center Registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021;14(4):388-397. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.008>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(1S):1-148 <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Nelson A.J., O'Brien E.C., Kaltenbach L.A., Green J.B., Lopes R.D., Morse C.G., Al-Khalidi H.R., Aroda V.R., Cavender M.A., Gaynor T., Kirk J.K., Lingvay I., Magwire M.L., McGuire D.K., Pak J., Pop-Busui R., Richardson C.R., Senyucel C., Kelsey M.D., Pagidipati N.J., Granger C.B. Use of Lipid-, Blood Pressure-, and Glucose-Lowering Pharmacotherapy in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(2):e2148030. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.48030>
- Кочергина А.М., Кочергин Н.А. Эффекты блокаторов рецепторов к ангиотензину II у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(1):124-134. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-124-134>

16. Choi W.S., Kim N.S., Kim A.Y., Woo H.S. Nurse-Coordinated Blood Pressure Telemonitoring for Urban Hypertensive Patients: A System-

atic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2021;18(13):6892. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136892>

References:

- Sharma AN, Deyell JS, Sharma SN, Barseghian A. Role of and Recent Evidence for Antiplatelet Therapy in Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):78. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1168-y>
- Hoole SP, Bambrough P. Recent advances in percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2020;106(18):1380-1386. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315707>
- ISCHEMIA Trial Research Group; Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, Stone GW, Bangalore S, Spertus JA, Mark DB, Alexander KP, Shaw L, Berger JS, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Rosenberg Y. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018;201:124-135. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.04.011>
- Shah R, Nayyar M, Le FK, Labroo A, Nasr A, Rashid A, Davis DA, Weintraub WS, Boden WE. A meta-analysis of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2022;33(2):91-97. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001041>
- Lerman TT, Witberg G, Kornowski R. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy in stable obstructive coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2021;32(7):618-624. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001022>
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinshtein YI, Drapkina OM, Zhernakova YU V, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YUV, Libis RA, Lopatin YUM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni 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. *Eur Heart J*. 2019; 40(2):87-165. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ). <https://doi.org/DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076>
- Warren J, Nanayakkara S, Andrianopoulos N, Brennan A, Dinh D, Yudi M, Clark D, Ajani AE, Reid CM, Selkirk L, Shaw J, Hiew C, Freeman M, Kaye D, Kingwell BA, Dart AM, Duffy SJ; Melbourne Interventional Group Investigators. Melbourne Interventional Group Investigators. Impact of Pre-Procedural Blood Pressure on Long-Term Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2846-2855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.493>
- Kuharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020;1(38):7-40 (In Russ). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.000>
- Farkouh ME, Godoy LC, Brooks MM, Mancini GBJ, Vlachos H, Bitner VA, Chaitman BR, Siami FS, Hartigan PM, Frye RL, Boden WE, Fuster V. Influence of LDL-Cholesterol Lowering on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(19):2197-2207. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.536>
- Barber U, Azzalini L, Masoomi R, Johal G, Barman N, Sweeny J, Krishnan P, Dangas G, Vijay P, Jahveri VB, Mehran R, Fuster V, Kini AS, Sharma SK. Hemoglobin A_{1c} and Cardiovascular Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Large Single-Center Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(4):388-397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.008>
- Standards of specialized diabetes care. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov Ayu, editors. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Nelson AJ, O'Brien EC, Kaltenbach LA, Green JB, Lopes RD, Morse CG, Al-Khalidi HR, Aroda VR, Cavender MA, Gaynor T, Kirk JK, Lingvay I, Magwire ML, McGuire DK, Pak J, Pop-Busui R, Richardson CR, Senyucel C, Kelsey MD, Pagidipati NJ, Granger CB. Use of Lipid-, Blood Pressure-, and Glucose-Lowering Pharmacotherapy in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2148030. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.48030>
- Kochergina AM, Kochergin NA. Effects of angiotensin II receptor blockers on the course of the disease in patients with stable ischemic heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):124-134. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-124-134>
- Choi WS, Kim NS, Kim AY, Woo HS. Nurse-Coordinated Blood Pressure Telemonitoring for Urban Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):6892. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136892>

Сведения об авторах

Кочергина Анастасия Михайловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6); ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: анализ литературы, сбор материала, написание и редактирование статьи.

ORCID: 0000-0003-3998-7028

Хорлампенко Алина Альбертовна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения кардиохирургии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Authors

Dr. Anastasia M. Kochergina, MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3998-7028

Dr. Alina A. Khorlampenko, MD, PhD, Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002 Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5194-762X

Вклад в статью: анализ литературы, сбор материала, написание и редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-5194-762X

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6); профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: написание и редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-9801-9839

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6); заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: написание и редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Prof. Viktoria N. Karetnikova, MD, DSc, Professor, Head of Circulatory System Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002 Russian Federation); Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9801-9839

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation), Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 04.03.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 04.03.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК: 616.124.2-008-092.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА С ВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЭКТОПИЕЙ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ОЛЕСИН А.И.^{1*}, КОНСТАНТИНОВА И.В.¹, ТЮТЕЛЕВА Н.Н.¹, ИВАНОВ В.С.²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургское городское учреждение здравоохранения «Больница Св. Елизаветы», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка значения комплексного определения предикторов возникновения дисфункции левого желудочка у пациентов с желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний сердечно-сосудистой системы при проспективном исследовании.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование. Проводилось моделирование ЖЭ у животных: на крысах по механизму ранней постдеполяризации (аконитиновая аритмия) и задержанной постдеполяризации (адреналиновая аритмия), на кроликах и кошках – задержанной постдеполяризации (хлоридбариевая и строфантинная аритмии соответственно), на собаках – ге-энтри перекисная аритмия. При электрокардиографии (ЭКГ) помимо общепринятых параметров анализировался предэктопический интервал, его вариабельность, индекс внутреннего отклонения ЖЭ (ИВОжэ). Клиническое исследование. Наблюдалось 514 пациентов в возрасте от 16 до 34 лет (в среднем 21,2±0,2 лет), количество ЖЭ за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем 19706±656 ЖЭ). По ЭКГ определялись те же параметры, что и при экспериментальных аритмиях, рассчитывались они отдельно для моно- и по-

лиморфной лево- и правожелудочковых экстрасистол (ЛЖЭ и ПЖЭ). Длительность наблюдения за пациентами составила до 10 лет. Конечной точкой наблюдения было выявление или отсутствие патологии сердечно-сосудистой и/или экстракардиальных систем.

Результаты. Экспериментальное исследование. При моделировании желудочковых аритмий по механизму задержанной постдеполяризации регистрировалась полиморфная ЖЭ, ранней постдеполяризации – ранняя мономорфная ЖЭ, ге-энтри – ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. При моделировании перекисной и строфантинной аритмий наблюдались достоверно большие значения QRSжэ, ИВОжэ в сравнении ЖЭ, вызванных аконитином. Клиническое исследование. У 50,97% пациентов в течение всего периода наблюдения не регистрировалась патология сердечно-сосудистой и экстракардиальных систем (группа сравнения), у 7,98%, 16,73% и 2,92% - было выявлено развитие ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), пролапса митрального клапана (ПМК) соответственно, а у остальных – заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В группе сравнения ЭКГ признаки мономорфной ЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями при моделировании вентрику-

Для цитирования:

Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Иванов В.С. Клинико-прогностическое значение определения предикторов дисфункции левого желудочка у пациентов без структурных изменений сердца с вентрикулярной эктопией (клинико-экспериментальное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 53-67. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>

*Корреспонденцию адресовать:

Олесин Александр Иосифович, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, E-mail: olesin58@mail.ru

© Олесин А.И. и др.

лярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной – задержанной постдеполяризации, индуцированной хлоридом бария ($r = 0,94$), у пациентов с ИБС – re-entry ($r = 0,93$), ГБ и ПМК – задержанной постдеполяризации, вызванной строфантинном ($r = 0,92$) и адреналином ($r = 0,89$) соответственно. У этих пациентов величины как для мономорфной, так и полиморфной ЖЭ ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. не превышали 0,42 ед., 149 мс и 1,44 ед. соответственно. Развитие ИБС и ГБ высоко коррелировало с увеличением ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс. Формирование ПМК ассоциировалось с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс полиморфной ЖЭ. **Заключение.** У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплек-

са QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. $\geq 0,43$ ед., ≥ 149 мс и $\geq 1,45$ ед. соответственно, определяет группу риска формирования патологии кардиоваскулярной системы. У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ развитие ИБС и ГБ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс мономорфной ЛЖЭ и полиморфной ЖЭ, а ПМК – с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс полиморфной ЖЭ.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, предикторы развития органической патологии сердца

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ORIGINAL RESEARCH

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION PREDICTORS IN PATIENTS WITH VENTRICULAR ECTOPY AND WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE

ALEXANDER I. OLESIN^{1*}, IRINA V. KONSTANTINOVA¹, NATALIA N. TYUTELEVA¹, VLADIMIR S. IVANOV²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg City Healthcare Institution «St. Elizabeth's Hospital», St. Petersburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the predictors of left ventricular dysfunction in patients with ventricular ectopic beats without structural heart disease.

Material and Methods. We modeled ventricular ectopy in rats through early afterdepolarization (aconitine-induced arrhythmia) and delayed afterdepolarization (adrenaline arrhythmia). In addition, we modeled ventricular ectopy in rabbits and cats by delayed afterdepolarization (barium chloride-induced and strophanthin arrhythmias,

respectively) and also modeled ventricular ectopy in dogs by re-entry hydrogen peroxide-induced arrhythmia. In addition to conventional electrocardiography parameters, we analyzed pre-ectopic interval, its variability, and the internal deviation index. Further, the study included 514 patients aged 16 to 34 years (mean 21.2 ± 0.2 years), and the number of premature ventricular contractions (PVCs) per day of observation ranged from 6,157 to 37,254 (mean $19,706 \pm 656$ PVCs). We registered the same parameters as in experimental ar-

For citation:

Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova, Natalia N. Tyuteleva, Vladimir S. Ivanov. Clinical and prognostic significance of left ventricular dysfunction predictors in patients with ventricular ectopy and without structural heart disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 53-67. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>

*Corresponding author:

Dr. Alexander I. Olesin, 41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation, E-mail: olesin58@mail.ru

© Alexander I. Olesin, et al.

rhythmias but calculated them separately for monomorphic and polymorphic, left and right ventricular outflow tract arrhythmias. The duration of follow-up of patients was up to 10 years. The endpoint was the detection or absence of cardiovascular and/or extracardiac pathology.

Results. We recorded polymorphic PVCs and early monomorphic PVCs when modeling ventricular arrhythmias by the mechanism of delayed post-depolarization and early post-depolarization, respectively. Both early and late monomorphic PVCs were documented when inducing ventricular arrhythmias by re-entry. When modeling hydrogen peroxide-induced and strophanthin arrhythmias, we observed significantly higher values of PVC-QRS complex and ventricular arrhythmia internal deviation index in comparison with aconitine-induced arrhythmia. Favourable outcome was registered in 50.97% of patients, whilst coronary artery disease, arterial hypertension, and mitral valve prolapse were documented in 7.98%, 16.73% and 2.92% patients. The rest of the patients had gastrointestinal diseases. In patients with favourable outcome, the signs of monomorphic PVCs correlated with those revealed during the modeling of ventricular ectopy by early afterdepolarization ($r = 0.92$), whereas those signs of polymorphic PVCs correlated with those observed at barium chloride-induced delayed afterdepolarization ($r = 0.94$). In patients with CAD, signs of PVCs correlated with those registered during re-entry hydrogen peroxide-induced arrhythmia ($r = 0.93$). Finally, in patients with arterial hypertension and mitral valve prolapse signs of PVCs

correlated with those documented at strophanthin- ($r = 0.92$) and adrenaline-induced delayed afterdepolarization ($r = 0.89$). In these patients, the values for both monomorphic and polymorphic PVCs, ventricular arrhythmia internal deviation index, duration of PVC-QRS complex and PVC-QRS/QRS_{average} did not exceed 0.42 units, 149 ms and 1.44 units, respectively. The development of coronary artery disease and arterial hypertension well correlated with an increase in ventricular arrhythmia internal deviation index ≥ 0.56 units and QRS complex duration ≥ 157 ms. Mitral valve prolapse was associated with the duration of the QRS complex ≥ 159 ms of polymorphic PVCs.

Conclusion. In patients with ventricular ectopy but without structural heart disease, an increase in the values of ventricular arrhythmia internal deviation index and the duration of PVC-QRS complex was ≥ 0.48 units and 149 ms, respectively, associated with the development of cardiovascular pathology. Development of coronary artery disease and hypertension correlated with ventricular arrhythmia internal deviation index ≥ 0.56 units, and QRS complex duration ≥ 157 ms in monomorphic and polymorphic PVCs, whereas development of mitral valve prolapse correlated QRS complex duration ≥ 159 ms in polymorphic PVCs.

Keywords: ventricular ectopic beats, predictors, structural heart disease

Conflict of Interest

None declared

Funding

None declared

Введение

В настоящее время известно, что, несмотря на доброкачественное течение желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов без структурных заболеваний сердца, частая вентрикулярная эктопия может способствовать развитию дисфункции левого желудочка, проявляющейся клиническими симптомами сердечной недостаточности, причем подавление преждевременных желудочковых комплексов, как правило, приводит к улучшению функции сердца [1, 2]. В большинстве случаев она протекает благоприятно, однако ЖЭ может быть одним и единственным проявлением начала развития различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), пролапс митрального клапана (ПМК) и т. д. [1, 2].

У этих пациентов для оценки риска развития дисфункции левого желудочка, обозначаемой как «аритмогенная кардиомиопатия», помимо определения количества преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения (например, более 15% внеочередных вентрикулярных эктопий от всех сокращений сердца, включающих парные, групповые ЖЭ, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии [2, 3]), используются такие предикторы, как определение продолжительности комплекса QRS ЖЭ и синусового ритма (QRS_{жэ} и QRS_{ср.}), индекса внутреннего отклонения ЖЭ (ИВО_{жэ}), продолжительность скорректированного предэктопического интервала вентрикулярной эктопии (ПДИ_{кор. ЖЭ}), его вариабельности путем определения линейного отклонения (ЛО) ПДИ_{кор. ЖЭ}, а также выявление интерполированных

преждевременных желудочковых комплексов, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных желудочковых сокращений и т. д. [1, 3]. Гипотетически можно предположить, что при экспериментальном моделировании ЖЭ можно оценить частоту выявления и значимость предикторов возникновения дисфункции левого желудочка в зависимости от механизма развития индуцированной вентрикулярной аритмии. В доступной нам литературе не было обнаружено сведений о возможности использования предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы, в том числе в зависимости от механизма ее развития.

Цель исследования

Оценка значения комплексного определения предикторов возникновения дисфункции левого желудочка у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование. Проведены опыты на 32 крысах линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180–240 г), 24 кроликах, 23 кошках и 24 беспородных собаках массой 1,2–2,4 кг (в среднем $1,7 \pm 1,4$ кг) и 5,5–12,3 кг (в среднем $9,2 \pm 1,3$ кг). ЖЭ моделировались по механизму ранней постдеполяризации с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации – хлорида бария, адреналина, строфантина, а re-entry – перекиси водорода [4]. Адреналиновая и аконитиновая модели аритмии индуцировались на 16 наркотизированных крысах, строфантинная – на 23 кошках (этамилал натрия 35–50 мг/кг, внутривенно). Адреналин гидрохлорид и аконитин гидробромид вводились внутривенно болюсно в стартовой дозе 0,03 мг/кг (0,005% раствор) и 3 мкг/кг соответственно. При отсутствии регистрации аритмии последовательно через каждую минуту вводили адреналин по 0,02 мг/кг, а аконитин – 2 мкг/кг до появления ЖЭ [4]. На кроликах ЖЭ моделировалась путем внутривенного введения хлорида бария в начальной дозе 2 мг/кг с последующим титрованием по 1 мг/кг/минуту до развития преждевременных желудочковых сокращений [4]. Строфантинную модель арит-

мии воспроизводили с помощью внутривенного введения строфантина К (0,01% раствор) в дозе 0,05 мг/кг, затем, при отсутствии ЖЭ, через каждые 10 минут по 0,01 мг/кг до возникновения вентрикулярной эктопии [4]. На собаках желудочковые аритмии моделировались путем инъекции аритмогена (0,03% перекись водорода) в миокард желудочков на открытом сердце после удаления перикарда под гексеналовым наркозом [4]. После введения перекиси водорода вначале наблюдается повреждение сосудов с последующим развитием «оксидативного стресса», прогрессирующая гиперполяризация мембран приводит к удлинению потенциала действия миокардиоцитов и возникновению ЖЭ по механизму re-entry [4, 5, 6, 7]. У всех собак оценка механизма развития аритмий проводилась путем эндо- и эпикардального многоканального картирования проведения возбуждения путем расположения электродов вокруг аппликации аритмогена [4, 7]. При моделировании аритмий регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в стандартных и усиленных отведениях осуществлялась на цифровом электрокардиографе «Поли-спектр» (фирма «Нейрософт», г. Иваново). После индуцирования желудочковой эктопии на ЭКГ рассчитывались ПДДикор. ЖЭ и его ЛО отдельно для лево- и правоЖЭ (ЛЖЭ и ПЖЭ), соотношение ПДИ ЖЭ к QT синусового ритма (QTср.), ИВОжэ, определяемый как отношение времени от начала внеочередного желудочкового сокращения до верхушки максимального зубца R или S преждевременного вентрикулярного комплекса к продолжительности QRSжэ, включая выявление при их регистрации интерполированных преждевременных желудочковых комплексов, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений [4, 8]. Параметры синусового ритма и индуцированных у животных аритмий соотносились с аналогичными показателями ЭКГ человека [8].

Клиническое исследование. Наблюдалось 514 пациентов в возрасте от 16 до 34 лет (в среднем $21,2 \pm 0,2$ лет). Критериями включения являлись: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV–V классов по классификации М. Раун (1985) [1], субъективное ощущение аритмии, фракция выброса левого желудочка $\geq 54\%$, хроническая сердечная недостаточность I–II класса по NYHA [1,9], информированное согласие пациента на проведение исследования и лече-

ния. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектrolитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящих к развитию ЖЭ. Другие критерии исключения, в том числе включающие использование различных стресс-тестов, инвазивной и неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца описаны ранее [1, 9].

Всем больным помимо общеклинического обследования проводили 1–3-х суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет гемодинамических показателей, фракции выброса левого желудочка, а также определение топической локализации преждевременных желудочковых комплексов описаны ранее [8, 9]. Как и при экспериментальном исследовании, на ЭКГ рассчитывался ПДИкор.ЖЭ и его ЛО отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, соотношение ПДИ ЖЭ к QTср., ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ, выявление, при их регистрации, интерполированных преждевременных желудочковых комплексов, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений.

На первом этапе всем пациентам для устранения ЖЭ в течение 1–3 месяцев проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д. [1, 9]. При отсутствии эффекта выбор дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ проводился на основании выделения потенциально эффективных противоаритмических средств I–III классов, используемых в среднетерапевтических дозах [9]. Вначале использовались препараты II класса, а при их неэффективности – средства I или III классов, причем в последнюю очередь применялся амиодарон. При выборе противоаритмической терапии использовались метопролол в дозе 50–100 мг/сут., пропранолол – 80–160 мг/сут., карведиол – 25–50

мг/сут., соталол – 160–240 мг/сут., лаптаконитина гидробромид (аллапинин) – 50–75 мг/сут., диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (этагизин) – 100–150 мг/сут., пропafenон (пропанорм) – 300–600 мг/сут., амиодарон – 600–800 мг/сут. До и после применения противоаритмической терапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта являлось уменьшение числа экстрасистол на 75 % и более в сравнении с их исходным количеством, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1, 2]. При снижении эффекта при длительном (в течение нескольких лет) применении антиаритмических препаратов, используемых в качестве монотерапии, применялось комбинированное применение препаратов этих классов, в частности, I класс сочетался со II или III классом, а при негативном результате их применения проводилась радиочастотная катетерная абляция [1, 2, 10, 11, 12]. Продолжительность наблюдения пациентов после включения в исследование составила 10 лет. Конечной точкой наблюдения явилось выявление или отсутствие патологии кардиоваскулярной и/или экстракардиальных систем. Все исследования, включая контроль за состоянием пациентов и регистрацию ЭКГ, проводили 1 раз в месяц, суточное мониторирование ЭКГ – не реже 1 раза в 3–4 месяца.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение (σ), 95% доверительного интервала средних величин, критерии «t» Стьюдента, χ^2 , причем за статистически значимое различие показателей принимались значения $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по правилу $\pm 3\sigma$ (распределение Гаусса), использовались линейная парная и ранговая (для непараметрических показателей) корреляции (r) Пирсона и Спирмена соответственно, а также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось с помощью метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

Результаты

Экспериментальное исследование. При моделировании хлоридбариевой, строфантино-

вой аритмий регистрировалась полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ, аконитиновой, адреналиновой – ранняя мономорфная ЛЖЭ и ПЖЭ, при перекисной аритмии – ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. Развитие неустойчивой ЖТ наблюдалось у всех животных при моделировании аконитиновой аритмии, у 11 из 24 собак (45,83%) с перекисной аритмией. При моделировании хлоридбариевой аритмии достоверно больше было соотношение ПДИ ЖЭ/QTср. и значения ЛО ПДИкор. ЖЭ, адреналиновой аритмии – соотношение QRSжэ/QRScp. в сравнении с аконитиновой аритмией, в то время как все изучаемые показатели при моделировании строфантиновой аритмии и индуцировании ЖЭ по механизму ге-еп-ту были достоверно больше в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной

механизмом ранней постдеполяризации (воздействие аконитина). Достоверного изменения остальных изучаемых показателей на наблюдалось (таблица 1).

Интерполированные преждевременные желудочковые комплексы были выявлены у 22 из 25 кошек (84,00%) при моделировании строфантиновой аритмии, в то время как ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений при индуцировании всех экспериментальных аритмий не наблюдалось.

Клиническое исследование. У пациентов без структурных изменений сердца, включенных в исследование, количество преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем 19706 ± 656 ЖЭ в сутки). У 262 (50,97%) па-

Таблица 1.
ЭКГ показатели ЖЭ, индуцированных в эксперименте ($M \pm m$, в скобках – 95% доверительного интервала средних величин)

Table 1.
Electrocardiographic parameters registered during different types of experimental ventricular ectopy ($M \pm m$, 95% confidence interval for the mean)

Показатели <i>Indicators</i>	Аконити- новая аритмия [†] <i>Aconitine- induced arrhythmia[†]</i> <i>n = 16</i>	Хлоридбарие- вая аритмия [†] <i>Barium chloride- induced arrhythmia[†]</i> <i>n = 24</i>	Адренали- новая аритмия [†] <i>Epinephrine- induced arrhythmia[†]</i> <i>n = 16</i>	Строфанти- новая аритмия [†] <i>Strophanthin- induced arrhythmia[†]</i> <i>n = 25</i>	Перекисная аритмия [†] <i>Hydrogen peroxide- induced Arrhythmia[†]</i> <i>n = 24</i>
ПДИ ЖЭ / QTср., ед. <i>Pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats / QTmean, units</i>	$1,11 \pm 0,02$ (1,03-1,18)	$1,83 \pm 0,16^*$ (1,36-2,28)	$1,10 \pm 0,01$ (1,04-1,16)	$1,67 \pm 0,11^*$ (1,17-2,16)	$1,78 \pm 0,17^*$ (1,14-2,28)
ЛО ПДИкор. ЖЭ, мс <i>Linear deviation of the corrected pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats, ms</i>	$1,71 \pm 0,03$ (1,64-1,83)	$42,12 \pm 3,69^*$ (25,05-58,14)	$1,76 \pm 0,04$ (1,63-1,92)	$32,92 \pm 2,81^*$ (19,26-46,57)	$39,33 \pm 3,17^*$ (24,82-54,93)
ИВОжэ, ед. <i>Internal deviation index of ventricular ectopic beats, units</i>	$0,29 \pm 0,02$ (0,25-0,34)	$0,31 \pm 0,02$ (0,22-0,38)	$0,28 \pm 0,01$ (0,23-0,32)	$0,67 \pm 0,02^*$ (0,57-0,76)	$0,66 \pm 0,02^*$ (0,58-0,72)
QRSжэ/QRScp., ед <i>PVC-QRS / QRSaverage, units</i>	$1,36 \pm 0,03$ (1,25-1,44)	$1,37 \pm 0,03$ (1,27-1,48)	$1,98 \pm 0,08^*$ (1,57-2,38)	$1,87 \pm 0,05^*$ (1,61-2,12)	$1,91 \pm 0,09^*$ (1,56-2,23)

Примечание: [†]мономорфная, [‡]полиморфная ЖЭ; *достоверное различие показателей в сравнении с ЖЭ, вызванной аконитином (при $p < 0,05$).

Note: [†]monomorphic ventricular ectopy, [‡]polymorphic ventricular ectopy; *significant difference in comparison with aconitine-induced ventricular ectopy caused by ($p < 0.05$).

циентов в течение всего периода наблюдения не регистрировались заболевания кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем (группа сравнения), а у остальных была выявлена патология кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта (основная группа). У 41 из 252 пациентов (16,27%) основной группы через 5 - 10 лет (в среднем $7,2 \pm 0,5$ лет) после включения в исследования были выявлены различные клинические формы ИБС, в том числе 11 (26,83%) из них перенесли инфаркт миокарда, а у 22 (73,33%) из 30 больных диагноз был верифицирован с помощью коронарной ангиографии (был выявлен клинически значимый стеноз коронарных артерий). У 86 пациентов (34,13%) развилась ГБ, у 15 (5,95%) был обнаружен ПМК, у остальных - заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 26 (23,64%) из 110 последних пациентов была выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 77 (70,00%) – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), у остальных - грыжа пищевого отдела диафрагмы (ГПОД). Развитие ГБ, ПМК и заболеваний ЖКТ было выявлено после включения в исследование через 5 – 7 лет (в среднем $6,1 \pm 0,1$ лет), 2 – 4 года (в сред-

нем $3,2 \pm 0,3$ лет) и 1 – 4 года (в среднем $2,4 \pm 0,1$ лет) соответственно.

Группа сравнения была преимущественно представлена мономорфной ПЖЭ. У пациентов с развитием ИБС достоверно чаще регистрировались мономорфная ЛЖЭ и реже мономорфная ПЖЭ, с ГБ – полиморфная интерполированная ЛЖЭ, с ПМК - полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ с ретроградным возбуждением предсердий после преждевременных вентрикулярных комплексов, с формированием патологии ЖКТ – мономорфная и полиморфная ПЖЭ в сравнении в группой сравнения. Достоверного различия остальных изучаемых показателей основной группы при сопоставлении с группой сравнения выявлено не было (таблица 2). Через 3 года после начала терапии у 7 (3,03%) из 231 пациентов с мономорфной ПЖЭ группы сравнения в связи с неэффективностью применения препаратов I класса, а также их комбинации с противоаритмическими средствами II или III классов, была проведена радиочастотная катетерная абляция.

В группе сравнения ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями, характерными для моделирования аконитиновой вентрику-

Группы пациентов <i>Patient groups</i> Показатели <i>Indicators</i>	Группа сравнения <i>Favourable outcome</i> n = 262	Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary artery disease</i> n = 41	Гипертони- ческая болезнь <i>Arterial hypertension</i> n = 86	Пролапс митрального клапана <i>Mitral valve prolapse</i> n = 15	Заболевания желудочно- кишечного тракта <i>Gastrointestinal disease</i> n = 110
Количество ЖЭ от 6000 до 15000/сутки <i>Number of ventricular ectopic beats from 6000 to 15000 per day</i>	107 (40,84%)	17 (41,46%)	39 (45,35%)	7 (46,67%)	56 (50,91%)
Количество ЖЭ более 15000/сутки <i>Number of ventricular ectopic beats $\geq$ 15000 per day</i>	155 (59,16%)	24 (58,54%)	47 (54,65%)	8 (53,33%)	54 (49,09%)
Мономорфная ЛЖЭ <i>Monomorphic left ventricular ectopy</i>	5 (1,91%)	38 (92,68%)*	---	---	8 (7,27%)
Полиморфная ЛЖЭ <i>Polymorphic left ventricular ectopy</i>	10 (3,82%)	---	79 (91,86%)*	9 (60,00%)*	12 (10,91%)
Мономорфная ПЖЭ <i>Monomorphic right ventricular ectopy</i>	231 (88,16%)	3 (7,32%)*	---	---	46 (41,82%)*

Таблица 2.

Характеристика желудочковой экстрасистолии и эффективность противоаритмической терапии у пациентов без структурных изменений сердца.

Table 2.

Characteristics of ventricular ectopy and efficacy of antiarrhythmic therapy in patients without structural heart disease.

Полиморфная ПЖЭ <i>Polymorphic right ventricular ectopy</i>	16 (6,11%)	---	7 (8,14%)	6 (40,00%)*	44 (40,00%)*
Интерполированные ЖЭ <i>Interpolated ventricular extrasystoles</i>	6 (2,29%)	2 (4,88%)	81 (94,19%)*	2 (13,33%)	6 (5,45%)
Ретроградное возбуждение предсердий после ЖЭ <i>Retrograde atrial excitation after ventricular extrasystole</i>	7 (2,67%)	2 (4,88%)	3 (3,49%)	11 (73,33%)*	---
Препараты II класса <i>Class II drugs</i>	24 (9,76%)	4 (9,76%)	52 (60,47%)*	---	18 (16,36%)
Этализин <i>Ethacizine</i>	176 (71,54%)	---	---	---	---
Пропафенон <i>Propafenone</i>	42 (17,07%)	---	---	10 (66,67%)*	---
Аллапинин <i>Allapinin</i>	4 (1,63%)	---	---	---	68 (61,82%)*
Соталол <i>Sotalol</i>	---	32 (78,05%)	34 (39,54%)	5 (33,33%)	24 (21,82%)
Амиодарон <i>Amiodarone</i>	---	5 (12,19%)	---	---	---

Примечание: * — достоверное различие показателей с группой сравнения (при $p < 0,05$), прочерк — показатели не регистрировались.

Note: *significant differences between the patients with favourable outcome ($p < 0.05$), dash --- means indicators which were not recorded.

лярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной — хлоридбариевой аритмии, обусловленной механизмом задержанной постдеполяризации ($r = 0,94$). У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС ЭКГ параметры мономорфной ЖЭ соответствовали экспериментальной перекисной re-entry аритмии ($r = 0,96$). При развитии ГБ и ПМК ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальной строфантиновой и хлоридбариевой аритмиями по механизму задержанной постдеполяризации ($r = 0,96$ и $r = 0,89$ соответственно). Среди пациентов с патологией ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной и мономорфной ЛЖЭ, а также ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации с помощью хлорида бария и адреналина ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

В группе сравнения соотношение ПДИжэ мономорфной ЖЭ к QTср. были $\leq 1,35$ ед., ЛО ПДИкор.ЖЭ — ≤ 10 мс, величина ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ и соот-

ношение QRSжэ/QRScр. не превышали 0,42 ед., 148 мс и 1,44 ед. соответственно, в то время как полиморфная вентрикулярная эктопия у этих пациентов характеризовалась достоверно большей вариабельностью соотношения ПДИжэ/QTср. и ЛО ПДИкор. ЖЭ. Остальные ЭКГ — показатели достоверно не различались в сравнении с мономорфными внеочередными желудочковыми комплексами. При развитии ИБС все ЭКГ показатели мономорфной ЖЭ, такие как ПДИжэ/QTср. и ЛО ПДИкор. ЖЭ, ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ, соотношение QRSжэ/QRScр., были достоверно больше при сопоставлении с аналогичной мономорфной эктопией в группе сравнения. У пациентов с развитием ГБ отмечалось достоверно большие ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ, соотношение QRSжэ/QRScр., а у пациентов с формированием ПМК — продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScр. полиморфной ЖЭ при сопоставлении с аналогичной преждевременной желудочковой деполаризацией группы сравнения, в то время как достоверного различия остальных изучаемых показателей выявлено не было (таблица 3).

Группы пациентов <i>Patient groups</i>	Группа сравнения <i>Favourable outcome</i> n = 246	Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary artery disease</i> n = 41	Гипертоническая болезнь <i>Arterial hypertension</i> n = 86	Пролапс митрального клапана <i>Mitral valve prolapse</i> n = 15	Заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disease</i> n = 110
Показатели <i>Indicators</i>					
ПДИжэ/QTcp., ед. <i>Pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats/QTav., units</i>	1,27 ± 0,01 (1,18-1,35) 1,74 ± 0,11 [†] (1,23-2,19)	1,79 ± 0,07* (1,34-2,24) -----	----- 1,77 ± 0,04 (1,36-2,17)	----- 1,66 ± 0,11 (1,22-2,04)	1,22 ± 0,01 (1,14-1,24) 1,68 ± 0,05 [†] (1,18-2,15)
ЛО ПДИкор. ЖЭ, мс <i>Linear deviation of the corrected pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats, ms</i>	9,21 ± 0,08 (8,11-10,02) 82,53 ± 2,31 [†] (51-116)	85,37 ± 6,58* (44-122) -----	----- 83,54 ± 4,45 (43-119)	----- 77,54 ± 9,28 (39-116)	9,33 ± 0,21 (7-12) 83,45 ± 4,28 [†] (42-119)
ИВОжэ, ед. <i>Internal deviation index of ventricular ectopic beats, units</i>	0,35 ± 0,01 (0,24-0,42) 0,36 ± 0,02 (0,27-0,46)	0,67 ± 0,02* (0,56-0,78) -----	----- 0,66 ± 0,01* (0,58-0,76)	----- 0,34 ± 0,02 (0,28-0,42)	0,36 ± 0,01 (0,25-0,43) 0,37 ± 0,01 (0,26-0,48)
Продолжительность комплекса QRSжэ, мс <i>Duration of the PVC-QRS complex, ms</i>	134 ± 1 (125-148) 138 ± 1 (133-146)	185 ± 4* (157-210) -----	----- 186 ± 3* (159-212)	----- 189 ± 8* (159-226)	176 ± 2* (158-194) 137 ± 1 [†] (129-144)
QRSжэ/QRScp., ед. <i>PVC-QRS/QRSAverage, units</i>	1,32 ± 0,01 (1,25-1,43) 1,34 ± 0,01 (1,28-1,44)	1,95 ± 0,05* (1,62-2,20) -----	----- 1,88 ± 0,03* (1,59-2,16)	----- 1,86 ± 0,05* (1,57-2,06)	1,81 ± 0,02* (1,56-2,04) 1,33 ± 0,01 [†] (1,25-1,42)

Примечание: *достоверное различие показателей с группой сравнения, тс мономорфной ЖЭ (при $p < 0,05$); сверху, над изолинией, показатели, характеризующие мономорфную, внизу – полиморфную ЖЭ, прочерк – показатели не регистрировались.

Note: *significant differences as compared to patients with favourable outcome, † significant differences as compared

to patients with monomorphic ventricular ectopy ($p < 0,05$). At the top and above the isoline there are indicators characterizing monomorphic ventricular ectopy; at the bottom, there are indicators characterizing polymorphic ventricular ectopy; dash means indicators which were not recorded.

Таблица 3.

ЭКГ-показатели ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца ($M \pm m$, в скобках — 95% доверительного интервала средних величин).

Table 3.

Electrocardiographic parameters of ventricular ectopy in patients without structural heart disease ($M \pm m$, 95% confidence interval for the mean).

У пациентов с развитием патологии желудочно-кишечного тракта при выявлении мономорфной ЖЭ отмечалось достоверно больше продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp., в то время как ЭКГ-признаки полиморфных внеочередных желудочковых комплексов достоверно не различались при сопоставлении с аналогичной эктопией группы сравнения (см. таблицу 3).

У пациентов без развития патологии кардиальной и экстракардиальных систем купирование мономорфной ЖЭ высоко коррелировало с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином (ОШ = 10,2), а полиморфной ЖЭ, вызванной по механизму задержанной постдеполяризации, — с применением препаратов II класса (ОШ = 9,1). Формирование ИБС высоко коррелировало с

ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс (ОШ = 9,8), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,62$ ед. (ОШ = 8,9) мономорфной ЖЭ и использованием антиаритмических препаратов III класса (ОШ = 8,1). Развитие ГБ высоко коррелировало с интерполярированной вентрикулярной эктопией (ОШ = 16,7), ИВОжэ $\geq 0,58$ ед. (ОШ = 14,5), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 8,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,59$ ед. (ОШ = 8,5) полиморфной ЖЭ и использованием противоаритмических препаратов II и III классов (ОШ = 7,4 и ОШ = 5,4 соответственно). Развитие ПМК высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 10,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 8,6), ретроградным возбуждением предсердий по-

сле внеочередного вентрикулярного сокращения (ОШ = 7,5), полиморфной ЖЭ и эффективностью антиаритмических препаратов I класса, представленного пропафеноном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6). Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 158 мс (ОШ = 9,4), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 9,2) мономорфной ЖЭ, а ЭКГ – параметры полиморфной ЖЭ достоверно не различались с аналогичными показателями группы сравнения, причем для их купирования преимущественно использовался аллапинин (антиаритмическое средство I класса с ваготитическим действием), (ОШ = 10,3), в меньшей степени – препараты II и III классов (ОШ = 4,2).

Обсуждение

В настоящее время известно, что у 3–5% пациентов без структурной патологии сердца регистрируется частая ЖЭ [1]. Согласно классификации B. Bigger (1984), течение желудочковых аритмий у этой категории пациентов, как правило, доброкачественное [1]. Однако и у пациентов без структурной патологии сердца наблюдается риск развития «аритмогенной кардиомиопатии», обусловленный наличием таких предикторов, как выявление более 15% внеочередных желудочковых комплексов общего числа сердечных сокращений, увеличение продолжительности комплекса QRSжэ, ПДИкор. ЖЭ и его вариабельности, ИВОжэ и т.д. [1,3]. Гипотетически, у этих пациентов сама ЖЭ, а также различные предикторы развития дисфункции левого желудочка могут быть первыми симптомами «аритмической формы» начала формирования различных клинических форм ИБС, ГБ, миокардита, кардиомиопатии, ПМК или другой патологии [1, 12].

В эксперименте ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации моделировались с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации – хлорида бария, адреналина, строфантина, а re-entry – перекиси водорода [4].

При моделировании хлоридбариевой и строфантиновой аритмий регистрировалась полиморфная ЖЭ, аконитиновой – ранняя мономорфная, при перекисной и адреналиновой – ранняя и поздняя мономорфная ЖЭ. При индуцировании хлоридбариевой аритмии достоверно больше было соотношение ПДИ ЖЭ/QTср. и значения ЛО ПДИкор. ЖЭ; адреналиновой

аритмии – соотношение QRSжэ/QRScp. в сравнении с аконитиновой аритмией. При моделировании строфантиновой и перекисной аритмий все изучаемые показатели были достоверно больше в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом ранней постдеполяризации. Интерполированные преждевременные желудочковые комплексы были выявлены у 84,00% животных при моделировании строфантиновой аритмии, в то время как ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений при индуцировании всех экспериментальных аритмий не наблюдалось.

Аконитин угнетает или задерживает инактивацию системы натриевых каналов, искусственно повышая мембранный потенциал до уровня от 40 мВ до -10 мВ, что приводит к возникновению спонтанных потенциалов действия кардиомиоцитов по механизму ранней постдеполяризации [1, 4]. Бария хлорид в диастолу снижает проницаемость клеточных мембран для калия и повышает его для натрия, уменьшает выход кальция из кардиомиоцитов, вызывая тем самым гиперполяризацию клеточной мембраны в пределах – 60–70 мВ с последующим развитием ЖЭ по механизму задержанных постдеполяризаций [4]. Желудочковые аритмии, вызванные этим механизмом, в том числе в эксперименте, могут быть индуцированы с помощью адреналина или строфантина [4]. Аппликация перекиси водорода приводит к увеличению потенциала действия, развитию гетерогенности реполяризации, причем в этой области обычно выявляется однонаправленный и/или частотно-зависимый блок проведения и явления Венкебаха, что характерно для ЖЭ, вызванной механизмом re-entry [1, 14].

По эффективности купирования и/или предупреждения развития экспериментальных аритмий судят о классе антиаритмической активности препарата. Например, если используемое средство эффективно при аконитиновой аритмии, то его относят к I классу, при хлоридбариевой – к I или III классам, адреналиновой – к I или II, реже к IV классам, строфантиновой – II или III классам, re-entry – к I или III классам противояритмической активности [4].

У 49,03% пациентов без структурных заболеваний сердца в течение 1–10 лет наблюдения была выявлена патология кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта, представленная у 16,27% из них различ-

ными клиническими формами ИБС, у 34,13% – ГБ, у 5,95% – ПМК, у 43,65% – заболевания ЖКТ, такими, как язвенная болезнь 12-перстной кишки, ГЭРБ, ГПОД, а у остальных исследуемых заболевания кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем не регистрировались.

У пациентов без регистрации кардиальной и экстракардиальной патологии ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с индуцированной аритмией по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной – задержанной постдеполяризации ($r = 0,94$). У них соотношение ПДИжэ мономорфной ЖЭ к QTср. были $\leq 1,35$ ед., ЛО ПДИкор.ЖЭ – ≤ 10 мс, величины ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. не превышали 0,42 ед., 148 мс и 1,44 ед. соответственно, в то время как полиморфная вентрикулярная эктопия у этих пациентов характеризовалась достоверно большей вариабельностью ПДИкор. ЖЭ, а остальные ЭКГ показатели достоверно не различались в сравнении с мономорфными внеочередными желудочковыми комплексами. У этих пациентов положительный эффект купирования мономорфной вентрикулярной эктопии высоко коррелировал с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином, а полиморфной – препаратов II класса.

По-видимому, у пациентов без развития патологии кардиоваскулярной и экстракардиальных систем возникновение ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации, отражает обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов в результате местных метаболических изменений [1, 11, 12]. При нормализации функции кардиомиоцитов, например, при применении кардиопротективной терапии, количество ЖЭ в среднем у 40% пациентов в течение нескольких месяцев самостоятельно достоверно уменьшается или она купируется [1, 9, 10, 11]. Однако, согласно полученным результатам, у всех включенных в исследование больных кардиопротективная терапия ЖЭ на первом этапе лечения была неэффективна. У 3,26% пациентов без развития патологии кардиоваскулярной и экстракардиальных систем с мономорфной ПЖЭ из-за «ускользания» положительного эффекта применения препаратов I класса через 3 года после начала терапии, а также при их

использовании в комбинации со II или III классами противоаритмических средств, была проведена радиочастная катетерная абляция, что, вероятно, обусловлено формированием у этих пациентов эктопического очага.

У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС характер мономорфной ЖЭ соответствовал экспериментальной аритмии, вызванной механизмом re-entry ($r = 0,96$), а с ГБ и ПМК ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации при моделировании строфантиновой и хлоридбариевой аритмии ($r = 0,96$ и $r = 0,89$ соответственно). При развитии патологии ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной и мономорфной ЛЖЭ, а также ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации с помощью хлорида бария и адреналина ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

Формирование ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс (ОШ = 9,8) соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,62$ ед. мономорфной ЖЭ, использованием препаратов III класса (ОШ = 8,1).

Увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ мономорфной ЖЭ, вероятно, определяет эпикардальную или интрамуральную её локализацию, при которой отмечается замедленная деполяризация от эпикарда к эндокарду. Это связывают с окклюзией мелких ветвей эпикардиальных артерий с формированием мелких очагов фиброза или «немой» ишемии миокарда, не верифицируемых при общепринятых методах исследования [1, 11, 12], но представляющих органический анатомический субстрат формирования петли re-entry [14]. Следует отметить, что эффективность противоаритмических препаратов III класса косвенно подтверждает наличие мономорфных желудочковых аритмий, обусловленных механизмом re-entry [1, 4, 7, 11]. С другой стороны, у пациентов без структурных изменений сердца с ЛЖЭ и эпикардальной её локализацией отношение рисков для развития различных клинических форм ИБС, по данным разных авторов, составило в среднем от 1,7 до 2,8 [1, 12, 13, 14], что, вероятно, вызвано микрорповреждением эндотелия венечных артерий

при распространении преждевременного возбуждения желудочков от эпикарда к эндокарду, формированием в них турбулентного кровотока и ускорением атероматоза [1, 2, 12, 13, 14]. Поэтому пациенты без структурных изменений сердца с ЖЭ и высоким риском развития ИБС нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении [1, 2, 13].

Развитие ГБ высоко коррелировало с интерполированной вентрикулярной эктопией (ОШ = 16,7), ИВОж $\geq 0,58$ ед. (ОШ = 14,5), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 8,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,59$ ед. (ОШ = 8,5) полиморфной ЖЭ и использованием противоаритмических препаратов II и III классов (ОШ = 7,4 и ОШ = 5,4 соответственно).

У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ и последующим развитием ГБ возникновение этой аритмии может быть вызвано, во-первых, нарушением центральной нервной регуляции с функциональным преобладанием симпатического отдела, во-вторых, воздействием ассоциации пептидов, продуцируемых вентролатеральной частью продолговатого мозга (энкефалины, субстанция Р, соматостатин, нейротензин, вазоактивный интестинальный пептид и т.д.) [14]. Данные процессы вначале влияют на аритмогенез, вызывая желудочковые аритмии, а артериальная гипертензия появляется позже в связи с сохранением различных депрессорных механизмов, защищающих артериолы от стойкого повышения их тонуса. В-третьих, широкий пул медиаторов и регуляторных пептидов, вероятно, приводит к дисперсии реполяризации желудочков, вызванной развитием неоднородного ингибирования проницаемости клеточных мембран для калия, снижением плотности $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}\text{-ATP}$ -азы саркоплазматического ретикула, что в результате приводит к ухудшению захвата внутриклеточного кальция и создает условия для появления триггерной активности по механизму задержанной постдеполяризации, аналогичной, как при индукции строфантиновой аритмии, включая возникновение интерполированных желудочковых эктопий.

Формирование ПМК высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 10,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 8,6), ретроградным возбуждением предсердий после внеочередного вентрикулярного сокращения (ОШ = 7,5) полиморфной ЖЭ и эффективностью антиаритмических

препаратов I класса, представленных пропafenоном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6).

ЖЭ с локализацией в папиллярных мышцах митрального, реже трикуспидального клапана или в области митрального и/или трикуспидального кольца, выходного тракта левого желудочка встречаются у пациентов без структурных изменений сердца в 5% – 10% случаев. У этих пациентов отношение рисков формирования немиксоматозного ПМК составило 1,3, и обусловлено, вероятно, развитием поверхностного фиброза створок митрального клапана, истончением и/или удлинением хорд [1, 2, 13, 14]. У этих пациентов может регистрироваться ЛЖЭ и/или ПЖЭ с продолжительностью комплекса QRSжэ > 150 мс, причем в случае неэффективности ее устранения препаратами I класса им показано проведение радиочастотной абляции [1, 2]. Согласно полученным данным, косвенным критерием локализации ЖЭ в папиллярных мышцах митрального, реже – трикуспидального клапана или в области митрального и/или трикуспидального кольца является ретроградное возбуждение предсердий после внеочередного вентрикулярного сокращения.

Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 158 мс (ОШ = 9,4), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 9,2) мономорфной ЖЭ, а ЭКГ-параметры полиморфной ЖЭ достоверно не различались с аналогичными показателями группы сравнения.

Возникновение ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца с последующим развитием патологии ЖКТ (преимущественно ГЭРБ и ГПОД) связывают с висцеро-висцеральным воздействием на сердце со стороны желудка и пищевода в результате наличия функциональной диспепсии, например, при снижении среднесуточных значений pH, обусловленном избыточным воздействием симпатической системы в ответ на активацию парасимпатической [1, 2, 15]. Это косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: положительный клинический эффект терапии желудочковой эктопии у этих пациентов преимущественно отмечался при использовании аллапинина, являющегося антиаритмическим средством I класса с ваготоническим действием (ОШ = 10,3), в меньшей степени – противоаритмических препаратов II и III классов (ОШ = 4,2).

Заключение

У пациентов без развития кардиальной и экстракардиальной патологии ЭКГ-признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными желудочковыми аритмиями по механизму ранней постдеполяризации, а полиморфной – задержанной постдеполяризации, в то время как при формировании ИБС ЭКГ-параметры ЖЭ соответствовали индуцированным аритмиям, вызванным механизмом re-entry, а в случае развития ГБ, ПМК и патологии ЖКТ – задержанной постдеполяризации. У больных с ЖЭ без структурных изменений сердца формирование патологии кардиоваскулярной системы, помимо оценки количества желудочковых эктопий за сутки наблюдения, определяют увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. $\geq 0,43$ ед., ≥ 149 мс и $\geq 1,45$ ед. соответственно. Развитие ИБС у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс мономорфной ЛЖЭ,

использованием препаратов III класса. Развитие ГБ высоко коррелировало с интерполярированной желудочковой эктопией, ИВОжэ $\geq 0,58$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс ед. полиморфной ЖЭ и использованием противоаритмических препаратов II и III классов, а ПМК – с ретроградным возбуждением предсердий после внеочередного желудочкового сокращения, продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса и в меньшей степени – III класса. У пациентов без формирования патологии кардиальной и экстракардиальных систем купирование мономорфной ЖЭ высоко коррелировало с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином, а полиморфной – с применением препаратов II класса. При развитии патологии ЖКТ устранение полиморфной ЖЭ высоко коррелировало с применением аллапинина, относящегося к антиаритмическим средствам I класса с ваготоническим действием, в меньшей степени – противоаритмическими препаратами II и III классов.

Литература:

- Libby P, Braunwald P. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 11th ed. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charron P., Corrado D., Dagres N., Chillou C., Eckardt L., Friede T., Haugaa K.H., Hocini M., Lambiase P.D., Marijon E., Merino J.L., Peichl P., Priori S.G., Reichlin T., Schulz-Menger J., Sticherling C., Tzeis S., Verstrael A., Volterrani M. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eurp. Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- Lavallaz J.F., Mézier J., Mertz L., Mannhart D., Serban T., Knecht S., Abid Q., Nguyen T.T., Kühne M., Sticherling C., Huang H., Gold M.R., Badertscher P. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* Published Online: 21 November 2022. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01421-8>
- Varró A., Tomek J., Nagy N., Virág L., Passini E., Rodríguez B., Baczkó I. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. *Physiol Rev.* 2021;101(3):1083-1176. doi: 10.1152/physrev.00024.2019.
- Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;15(1):107-117. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).107-117](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117)
- Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4200. doi: 10.3390/ijms21124200.
- Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(11):2603-2617. <https://doi.org/10.1111/jce.14152>
- Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab. Anim. Res.* 2021;37(1):25-33. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-9>
- Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С., Козий А.В. Возможность выявления потенциально эффективных противоаритмических препаратов для индивидуализации терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(7):156-163. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3697>
- Царегородцев Д.А., Соколов А.В., Васюков С.С., Берая М.М., Ильич И.Л., Хамнагадаев И.А., Недоступ А.В. Лечение желудочковых аритмий при отсутствии структурной патологии сердца: от рекомендаций к клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(12):157-164. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912157-164>
- Callans D.J. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
- Muser D., Tritto M., Mariani M.V., Di Monaco A., Compagnucci P., Accogli M., De Ponti R., Guarracini F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics.* 2021;11(10):1840. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840>
- Gorenk B., Fisher J.D., Kudaiberdieva G., Baranchuk A., Burri H., Campbell K.B., Chung M.K., Enriquez A., Heidebuchel H., Kutiyafa V., Krishnan K., Leclercq C., Ozcan E.E., Patton K.K., Shen W., Tisdale J.E., Turagam M.K., Lakkireddy D. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J. Intervent. Card. Electrophysiol.* 2020;57(1):5-26. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3>
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Михайлов Е.Н., Баранова Е.И., Галавич А.С., Дупляков Д.В., Саласюк А.С., Галагудза М.М. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стра-

тегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5195>

15. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Козлова Л.С. Показатели вариабель-

ности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;157(9):10-17. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17>

References:

- Libby By Peter, Zipes Douglas P. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 11th ed. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraël A, Volterrani M. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europ Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- Lavallaz JF, Mézier J, Mertz L, Mannhart D, Serban T, Knecht S, Abid Q, Nguyen TT, Kühne M, Sticherling C, Huang H, Gold MR, Badertscher P. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. Published Online: 21 November 2022. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01421-8>
- Varró A., Tomek J., Nagy N., Virág L., Passini E., Rodriguez B., Baczkó I. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. *Physiol Rev*. 2021;101(3):1083-1176. doi: 10.1152/physrev.00024.2019.
- Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, Kraposhina AY, Gordeeva NV, Anikin DA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(1):107-117. (In Russ). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).107-117](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117)
- Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4200. doi: 10.3390/ijms21124200.
- Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2603-2617. <https://doi.org/10.1111/jce.14152>
- Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab Anim Res*. 2021;37(1):25-33. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-3>
- Olesin AI, Konstantinova IV, Zueva YuS, Koziy AV. Identification of potentially effective antiarrhythmic drugs to individualize premature ventricular contraction therapy in patients without structural cardiac changes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):156-163. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3697>
- Tsaregorodtsev DA, Sokolov AV, Vasyukov SS, Beraya MM, Ilich IL, Hamnagadaev IA, Nedostup AV. Treatment for ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease: from guidelines to clinical practice. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2017;89(12):157-164. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912157-164>
- Callans DJ. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
- Muser D, Tritto M, Mariani MV, Di Monaco A, Compagnucci P, Accogli M, De Ponti R, Guarracini F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics*. 2021;11(10):1840. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840>
- Gorenk B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, Baranchuk A, Burri H, Campbell KB, Chung MK, Enriquez A, Heidebuchel H, Kutiyafa V, Krishnan K, Leclercq C, Ozcan EE, Patton KK, Shen W, Tisdale JE, Turagam MK, Lakkireddy D. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J Intervent. Card Electrophysiol*. 2020;57(1):5-26. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3>
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, Nedogoda SV, Lopatin YuM, Sitnikova MYu, Mikhailov EN, Baranova EI, Galyavich AS, Duplyakov DV, Salasyuk AS, Galagudza MM. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5195>
- Eremina EYu, Zvereva SI, Kozlova LS. parameters of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157(9):10-17. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17>

Сведения об авторах

Олесин Александр Иосифович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41).

Вклад в статью: написание статьи, интерпретация данных.
ORCID: 0000-0001-7827-1052

Константинова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41).

Вклад в статью: получение и анализ данных литературы
ORCID: 0000-0003-3350-3088

Тютелева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный

Authors

Prof. Alexander I. Olesin, MD, PhD, Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7827-1052

Dr. Irina V. Konstantinova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: performed literature search and analysis.
ORCID: 0000-0003-3350-3088

Dr. Natalia N. Tyuteleva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after V.I. M.S. Kushakovskiy, Mechnikov North-West State Medical University (41, Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed the statistical analysis.
ORCID: 0000-0002-9083-8944

государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015,
Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41).

Вклад в статью: получение и статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-9083-8944

Иванов Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук,
заведующий кардиологическим отделением №2 Санкт-
Петербургского городского учреждения здравоохранения
«Больница Св. Елизаветы» (195257, Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Вавиловых, 14).

Вклад в статью: получение и анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5705-7057

Dr. Vladimir S. Ivanov, MD, PhD, Head of the Department of Cardiology,
St. Petersburg City Healthcare Institution «St. Elizabeth's Hospital» (14,
Vavilovskh Street, St. Petersburg, 195257, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed the data
analysis.

ORCID: 0000-0001-5705-7057

Статья поступила: 12.04.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 12.04.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК [613.288:616.1/8](571.1)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-68-79>

ПИЩЕВОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ЛИПИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

ТУРЧАНИНОВ Д.В., ШИРЛИНА Н.Г. *, ВИКТОРОВА И.А., СТАСЕНКО В.Л., ЧУБАРОВА А.Д., ВИЛЬМС Е.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Установить наличие и выраженность нарушений структуры фактического питания в части потребления липидов, способных формировать риск развития онкопатологии у населения региона Западной Сибири.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. проведено поперечное исследование структуры фактического питания взрослого населения Омской области ($n=441$) в возрасте 18–83 лет.

Материалы исследования собраны при проведении активного опроса по опроснику частоты потребления пищи, дополнительного опросника, касающегося пищевого статуса и состояния здоровья и сопровождавшегося соматометрическими исследованиями с определением индекса массы тела, окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер. Результаты расчётов среднесуточного потребления по 11 показателям оценивались индивидуально в соответствии с МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Оценивались следующие показатели: среднесуточное потребление энергии, жиров, холестерина, насыщенных, мононенасыщенных, полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, линолевой кислоты, альфа-линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты. Также анализировались соотношения в рационе жирных кислот семейств омега-6 / омега-3, удельный вес жиров растительного происхождения, энергетиче-

ческие квоты отдельных нутриентов. Данные обрабатывались с помощью приложения MS Excel и пакета Statistica 6.0.

Результаты. По результатам проведённого исследования, наибольшая доля взрослого населения с недостаточным потреблением (в сравнении с величиной физиологических потребностей) установлена для: альфа-линоленовой кислоты ($69,6 \pm 2,2\%$), арахидоновой кислоты ($55,3 \pm 2,4\%$), полиненасыщенных жирных кислот ($44,4 \pm 2,4\%$), потребления фосфолипидов ($37,6 \pm 2,3\%$). В то же время очень широко распространено избыточное потребление холестерина ($74,1 \pm 2,1\%$), общего количества жиров ($61,9 \pm 2,3\%$), насыщенных жирных кислот ($47,8 \pm 2,4\%$), мононенасыщенных жирных кислот ($37,6 \pm 2,3\%$), энергии ($34,7 \pm 2,1\%$), линолевой кислоты ($31,1 \pm 2,2\%$). Доля лиц с адекватным потреблением энергии и нутриентов по отдельным компонентам не превышала $59,2 \pm 2,3\%$.

Заключение. Рацион взрослого населения региона Западной Сибири характеризуется высокой распространённостью нерационального несбалансированного питания по жировому компоненту (более 60% населения). Установлено недостаточное содержание в рационе взрослого населения продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды. Отмечено избыточное потребление продуктов, содержащих холестерин, насыщенные жирные, мононенасыщенные жирные кислоты, линолевою кислоту. Выявлены во всех группах сравнения высокие значения соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК.

Для цитирования:

Турчанинов Д.В., Ширлина Н.Г., Викторова И.А., Стасенко В.Л., Чубарова А.Д., Вильмс Е.А. Пищевое потребление липидов как потенциальный фактор риска хронических неинфекционных заболеваний у населения региона Западной Сибири. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 68–79. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-68-79>

*Корреспонденцию адресовать:

Ширлина Наталья Геннадьевна, 644119, г. Омск, ул. Ленина ул., 12, E-mail: shirlina.n@yandex.ru

© Турчанинов Д.В и др.

Ключевые слова: пищевое потребление, фактическое питание, липиды, неинфекционные заболевания, Западная Сибирь.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования

Анализ материалов исследования и подготовка рукописи статьи осуществлены в рамках выполнения Государственного задания Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации №056-00044-23-00, проект «Разработка риск-ориентированных технологий многоуровневой профилактики алиментарно-зависимых социально-значимых болезней». Источник финансирования не участвовал в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты.

ORIGINAL RESEARCH

DIETARY CONSUMPTION OF LIPIDS AS A POTENTIAL RISK FACTOR FOR NON-COMMUNICABLE DISEASES IN WESTERN SIBERIA

DENIS V. TURCHANINOV, NATALIA G. SHIRLINA *, INNA A. VIKTOROVA, VLADIMIR L. STASENKO, ARINA D. CHUBAROVA, ELENA A. VILMS

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the profile of lipid consumption in the population of Omsk Region, located in Western Siberia.

Materials and Methods. During 2019-2020, we have performed a cross-sectional survey in the adult population of the Omsk region ($n = 441$, age 18-83 years). Questionnaires included an information regarding the food intake, nutritional status, and health status. In addition, we measured body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio. Among the parameters, we evaluated average daily consumption of energy, fats, cholesterol, saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids, phospholipids, linoleic acid, alpha-linolenic acid, and arachidonic acid. In addition, we assessed the ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids in the diet, specific weight of vegetable fats, and the energy quotas of individual nutrients.

Results. In the population of Western Siberia, we found insufficient intake of alpha-linolenic acid ($69.6 \pm 2.2\%$ population), arachidonic acid ($55.3 \pm 2.4\%$), polyunsaturated fatty acids ($44.4 \pm 2.4\%$),

and phospholipids ($37.6 \pm 2.3\%$), as well as excessive consumption of cholesterol ($74.1 \pm 2.1\%$), total fats ($61.9 \pm 2.3\%$), saturated fatty acids ($47.8 \pm 2.4\%$), monounsaturated fatty acids ($37.6 \pm 2.3\%$), energy ($34.7 \pm 2.1\%$), and linoleic acid ($31.1 \pm 2.2\%$). In all groups of respondents, we registered high values of the omega-6/omega-3 ratio. The proportion of respondents with adequate consumption of energy and nutrients did not exceed $59.2 \pm 2.3\%$.

Conclusion. The diet of the adult population in Western Siberia was characterized by dysbalanced lipid consumption (more than 60% of the population). We documented an insufficient consumption of polyunsaturated fatty acids and phospholipids in combination with excessive consumption of products containing cholesterol, saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, and linoleic acid.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The analysis of the research materials and the preparation of the manuscript of the article were carried out within the framework of the State Task

◀ English

For citation:

Denis V. Turchaninov, Natalia G. Shirлина, Inna A. Viktorova, Vladimir L. Stasenko, Arina D. Chubarova, Elena A. Vilms. Dietary consumption of lipids as a potential risk factor for non-communicable diseases in Western Siberia. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 68-79. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-68-79>

*Corresponding author:

Dr. Natalia G. Shirлина, 12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation, E-mail: shirlina.n@yandex.ru
© Denis V. Turchaninov, et al.

of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00044-23-00, the project "Development of risk-oriented technologies for multilevel prevention of alimentary-dependent socially sig-

nificant diseases". The source of funding was not involved in determining the structure of the study, collecting, analyzing and interpreting data, as well as deciding to publish the results.

Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), такие как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования (ЗНО), хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД), ожирение и когнитивные нарушения, являются ведущими причинами смерти и инвалидности во всем мире и затрагивают население как развитых, так и развивающихся стран [1]. Риск смерти от любого из четырёх основных ХНИЗ в возрасте от 30 до 70 лет уменьшился с 23% в 2000 г. до 19% в 2015 г. В последние годы в странах с высоким уровнем дохода стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний резко сократились, в то же время коэффициенты смертности от ЗНО снижались более медленными темпами. Наряду с известными генетическими и экологическими факторами риска ХНИЗ, большую роль в развитии заболеваний и прогнозе играют корректируемые факторы, связанные с образом жизни и характером питания.

Дисбаланс в характере питания способствует риску развития артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, гипергликемии, избыточной массы тела и ожирения, гиперурикемии и системного воспаления, что, в свою очередь, увеличивает риск социально-значимых заболеваний, таких как ССЗ, СД и ЗНО [1].

Согласно данным, представленным в исследовании глобального бремени болезней в 2017 году, с нарушением характера питания взрослого населения в 195 странах мира были связаны 11 млн. смертей и 255 млн лет жизни, скорректированных по преждевременной смертности и нетрудоспособности (Disability-Adjusted Life-Years – DALY). Во многих странах основными факторами риска были: повышенное потребление соли, недостаточное потребление цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей. Согласно расчётам, каждый пятый случай смерти в 2017 году был спровоцирован нездоровым питанием.

Уровень смертности от ХНИЗ напрямую связан с уровнем общего холестерина крови, холестерина (ХС) липопротеинов низкой плот-

ности (ЛНП) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Современные данные указывают, что происходящие изменения в фактическом питании населения сопровождаются увеличением потребления продуктов животного происхождения, насыщенных жиров и гидрогенизированных растительных масел, содержащих транс-изомеры жирных кислот (ТЖК), снижением потребления цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей [2]. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания могут быть преодолены диетологической коррекцией в рамках профилактического консультирования [3].

В исследованиях показано, что диета с высоким содержанием жиров как проблема общественного здравоохранения, коррелирует с различными заболеваниями и опухолями пищеварительной системы и может ускорить возникновение рака из-за воспаления и измененного метаболизма. Микробиом кишечника был в центре внимания исследований в последние годы и связан с повреждением клеток или изменениями иммунной микросреды опухоли посредством прямых или внекишечных эффектов, что может способствовать возникновению и развитию желудочно-кишечных опухолей. Это заключение основано на исследованиях, показывающих, что как диета с высоким содержанием жиров, так и кишечные микробы могут способствовать возникновению опухолей желудочно-кишечного тракта, и что диета с высоким содержанием жиров нарушает баланс кишечных микроорганизмов [4].

Метаболизм холестерина производит необходимые мембранные компоненты, а также метаболиты с различными биологическими функциями. В микроокружении опухоли клеточные внутренние и клеточные внешние сигналы перепрограммируют метаболизм холестерина и, следовательно, способствуют онкогенезу. Метаболиты холестерина играют сложную роль в поддержке прогрессирования рака и подавлении иммунных реакций. Доклинические и клинические исследования показали, что манипулирование метаболизмом холестерина подавля-

ет рост опухоли, изменяет иммунологический ландшафт и укрепляет противоопухолевый иммунитет [5, 6].

В свою очередь противовоспалительная активность пищевых ω -3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) обладает противораковыми свойствами и улучшает выживаемость больных раком. В настоящее время большинство исследований в области питания не проводят различий между ожирением и потреблением жирных кислот с пищей как медиаторами воспалительной клеточной экспансии и инфильтрации, инициации и прогрессирования микроокружения опухоли. Структура питания, в частности соотношение ω -3 и ω -6 ПНЖК, регулирует возникновение и прогрессирование опухоли, а также частоту и места метастазирования, которые в совокупности влияют на общую выживаемость (ОВ) [7, 8].

Определение региональных особенностей структуры питания дает возможность оценивать риски формирования алиментарно-зависимых болезней в различных группах населения, что определило круг задач настоящего исследования.

Цель исследования

Установить наличие и выраженность нарушений структуры фактического питания в части потребления липидов, способных формировать риск развития онкопатологии у населения региона Западной Сибири.

Материалы и методы

В 2019–2020 гг. проведено поперечное исследование структуры фактического питания взрослого населения Омской области.

Случайная выборка ($n=441$) из лиц в возрасте 18–83 лет была стратифицирована по полу, возрасту, физической активности и территориям проживания в соответствии с планом исследования и не отличалась от генеральной совокупности ($p>0,05$). Все респонденты проживали на территории региона не менее 2 лет и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Городское население составило 73,0% ($n=322$). Выборку составили лица с различными уровнями физической активности, разделенные на 4 группы в соответствии с профессиональной принадлежностью либо по результатам оценки хронограммы дня (в соответствии с [11]):

- 1 группа (очень низкая физическая активность, $n=116$),
- 2 группа (низкая физическая активность, $n=246$),
- 3 группа (средняя физическая активность, $n=69$),
- 4 группа (высокая физическая активность, $n=10$),

Выборка включала лиц четырех возрастных групп: 18–29 лет ($n=156$), 30–44 года ($n=123$), 45–64 года ($n=123$), 65 и старше ($n=39$), сформированных на основе рекомендаций [12]. Количество респондентов женского пола составило 257 человек (58,3%), тогда как мужчин – 184 человека (41,7%; **рисунок 1**).

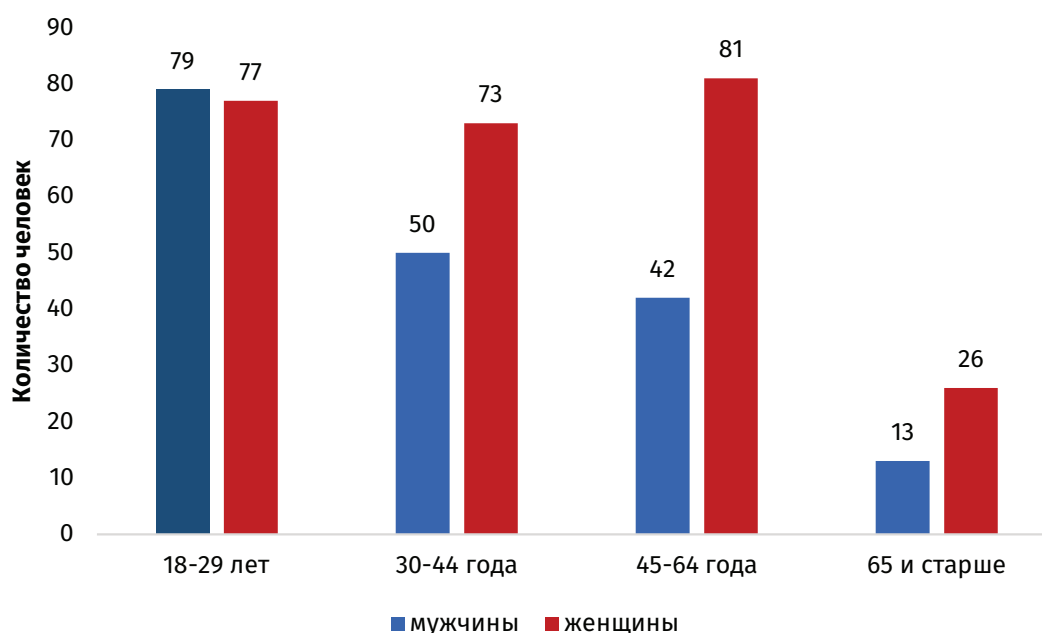


Рисунок 1. Половозрастное распределение участников исследования (абс.).

Figure 1. Sex and age distribution of study participants.

В мужской части выборки преобладали лица первой возрастной группы (42,9%), тогда как у женщин одинаково были представлены 1,2,3 возрастные группы (30%, 28,4% и 31,5 соответственно). Подавляющее большинство участников исследования среди мужчин и женщин по индивидуальной оценке их физической активности были отнесены к группам очень низкой и низкой физической активности (77,2% и 85,6%, соответственно), при этом 63,8% этих людей были в возрастной группе от 18 до 44 лет.

Материалы исследования собраны при проведении активного опроса (интервью) по опроснику частоты потребления пищи [9], дополнительного опросника, касающегося пищевого статуса и состояния здоровья и сопровождавшегося соматометрическими исследованиями с определением индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Метод анализа частоты потребления пищи позволяет оценивать среднесуточное потребление нутриентов за предшествовавшие 30 дней. Для расчета использована оригинальная, официально зарегистрированная база данных химического состава продуктов питания, употребляемых населением Омской области [10, 12]. Результаты расчетов среднесуточного потребления по 11 показателям оценивались индивидуально в соответствии с Методическими рекомендациями МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [11]. Оценивались следующие показатели: среднесуточное потребление энергии (ккал), жиров (г), холестерина (г), насыщенных (НЖК), мононенасыщенных (МНЖК), полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК, г), фосфолипидов (ФЛ, г), линолевой кислоты (г), альфа-линоленовой кислоты (АЛК, г), арахидоновой кислоты (г). Также анализировались соотношение в рационе жирных кислот семейств омега-6 / омега-3, удельный вес жиров растительного происхождения, энергетические квоты отдельных нутриентов, рекомендации по которым приведены в [11].

Для проведения оценки адекватности потребления нутриентов и энергии среди мужского и женского населения, по возрасту и физической активности, визуализации полученных результатов сравнительный анализ проводился не в абсолютных величинах потребления, а отно-

сительно индивидуально рассчитанных в соответствии с полом, возрастом, группой физической активности величин физиологической потребности (ВФП), иными словами – в процентах от ВФП.

Индекс массы тела оценивался по критериям ВОЗ [13]. На абдоминальную форму ожирения указывали значения $OT \geq 80$ см у женщин и $OT \geq 94$ см у мужчин [14].

Данные обрабатывались с помощью приложения MS Excel и пакета Statistica 6.0. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение значительной части признаков отличалось от нормального, для определения статистической значимости различий в независимых выборках применяли критерий Манна-Уитни. При сравнении количественных признаков в нескольких группах использован H -критерий Краскела-Уоллиса. Различия между выборочными долями оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Выражением вида $0,22 \pm 0,2$ обозначались показатель и стандартная ошибка показателя.

Результаты и обсуждение

Распределение участников исследования по уровням потребления энергии и нутриентов с оценкой их соответствия рекомендуемым величинам физиологической потребности приведены на **рисунке 2**.

По результатам проведенного исследования, наибольшая доля взрослого населения с недостаточным потреблением (в сравнении с величиной физиологических потребностей) установлена для: альфа-линоленовой кислоты ($69,6 \pm 2,2\%$), арахидоновой кислоты ($55,3 \pm 2,4\%$), полиненасыщенных жирных кислот ($44,4 \pm 2,4\%$), потребления фосфолипидов ($37,6 \pm 2,3\%$). В то же время очень широко распространено избыточное потребление холестерина ($74,1 \pm 2,1\%$), общего количества жиров ($61,9 \pm 2,3\%$), насыщенных жирных кислот ($47,8 \pm 2,4\%$), мононенасыщенных жирных кислот ($37,6 \pm 2,3\%$), энергии ($34,7 \pm 2,1\%$), линолевой кислоты ($31,1 \pm 2,2\%$). Доля лиц с адекватным потреблением энергии и нутриентов по отдельным компонентам не превышала $59,2 \pm 2,3\%$ (**рисунок 2**).

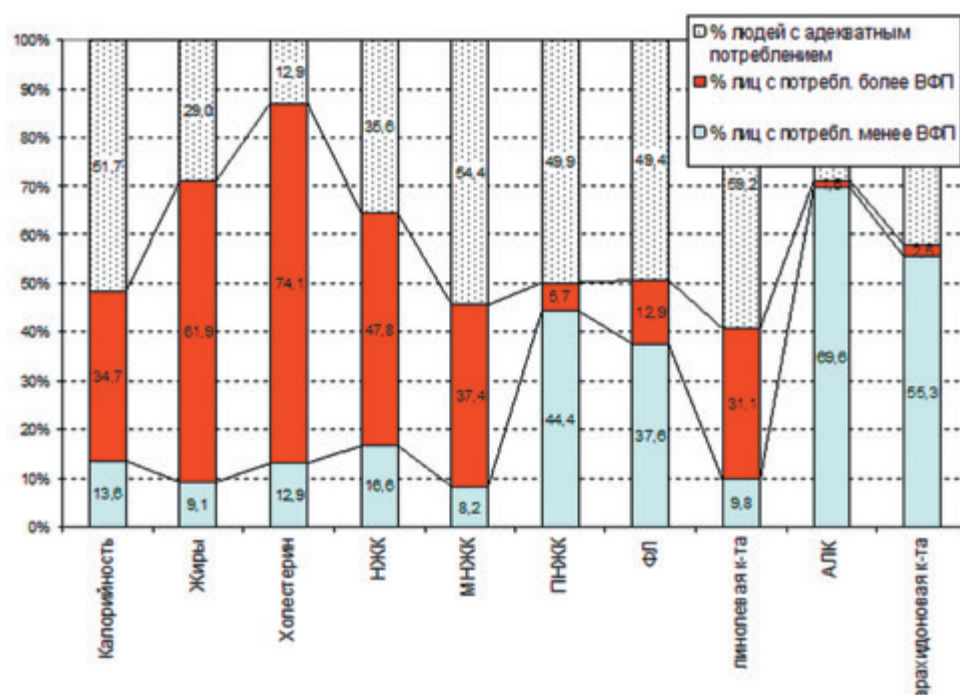


Рисунок 2.

Распределение респондентов по уровням потребления энергии и нутриентов (в %; [12]). Прим. НЖК – насыщенные жирные кислоты, МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, ФЛ – фосфолипиды, АЛК – альфа-линоленовая кислота, ВФП – величина физиологической потребности.

Figure 2.

Distribution of respondents by levels of energy and nutrient consumption (in %; [12]). SFAs – saturated fatty acids, MUFAs – monounsaturated fatty acids, PUFAs – polyunsaturated fatty acids, PLs – phospholipids, ALA – alpha-linolenic acid, IPN – individual physiological need.

Медиана суточного потребления липидов у участников исследования обоих полов составляла 101,11 г/сут (62,55–139,85), что оценивается как величина, находящаяся на верхней границе нормы. При чем эта тенденция сохраняется и у мужчин, и у женщин (112,16 и 93,20, соответственно) при нормах физиологических потребностей в 72 – 127 г/сутки для мужчин и 57 – 100 г/сутки для женщин.

У респондентов мужчин и женщин были выявлены различия среднесуточного потребления энергии и нутриентов (энергетическая ценность рациона, потребление холестерина, фосфолипидов, омега-3 и омега-6 жирных кислот, % жиров растительного происхождения; та-

блица 1). В группе мужчин были выше уровни потребления холестерина на 25,5% ($p=0,0054$), фосфолипидов на 34,3% ($p=0,0000$), линолевой на 16,1% ($p=0,0011$) и арахидоновой кислот на 12,1% ($p=0,0437$). В женской подгруппе была выше энергетическая ценность рациона (на 7,7%; $p=0,0348$), уровень потребления линоленовой кислоты на 17,8% ($p=0,0016$), а также доля жиров растительного происхождения в рационе (абс. прирост на 3,5%; $p=0,0015$).

С возрастом увеличивались энергетическая ценность рациона на 38,1% ($p=0,0000$), количество потребляемых жиров на 38,6% ($p=0,0000$), потребление насыщенных жирных кислот на 50,2% ($p=0,0000$), мононенасыщенных жирных

Нутриенты, энергия Nutrients and energy	Оба пола Both sexes (n = 441)	в том числе Including		
		мужчины Men (n = 184)	женщины Women (n = 257)	p*
Энергетическая ценность рациона Energy value of the diet	96,84 (79,15–122,16)	92,35 (76,53–117,02)	99,48 (80,58–125,55)	0,0348
Жиры Fats	121,00 (94,09–164,37)	125,56 (91,34–152,73)	120,86 (95,79–171,04)	0,1263
Холестерин Cholesterol	192,17 (105,75–303,07)	212,02 (119,28–336,85)	168,95 (99,97–285,91)	0,0054
Насыщенные ЖК (жирные кислоты) Saturated fatty acids	107,18 (76,15–141,52)	107,73 (76,38–135,69)	107,18 (76,15–145,03)	0,5181
Мононенасыщенные ЖК Monounsaturated fatty acids	126,35 (93,17–173,5)	134,51 (92,63–173,41)	122,91 (95,75–173,63)	0,9529

Таблица 1.

Среднесуточное потребление энергии и нутриентов у мужчин и женщин – участников исследования (указаны медиана и интерквартильный интервал; в % от ВФП).

Table 1.

Average daily energy and nutrient intake for male and female study participants (median and interquartile interval indicated; in % from individual physiological need).

Прим. ВФП – индивидуально определенная величина физиологической потребности
IPN – individual physiological need [12].

*использован U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

ПНЖК (полиненасыщенные ЖК) Polyunsaturated fatty acids	79,58 (55,59–108,72)	77,36 (53,74–99,85)	82,14 (57,36–112,74)	0,0827
Фосфолипиды Phospholipids	77,54 (56,05–111,31)	95,43 (65,43–131,26)	71,07 (50,44–97,99)	0,0000
Линолевая кислота (Омега-6) Linoleic acid (Omega-6)	155,16 (106,68–205,1)	168,46 (125,77–218,48)	145,13 (97,65–196,17)	0,0011
Линоленовая кислота (Омега-3) Linolenic acid (Omega-3)	56,42 (41,4–83,12)	52,2 (38,37–70,31)	61,48 (43,55–87,89)	0,0016
Арахидоновая кислота (Омега-6) Arachidonic acid (Omega-6)	68,61 (46,44–102,29)	74,24 (54,25–106,77)	66,25 (43,74–93,4)	0,0437
% жиров растительного происхождения % vegetable fats	43,86 (32,88–52,18)	41,94 (30,80–49,18)	45,45 (34,62–54,5)	0,0015

Таблица 2.

Среднесуточное потребление энергии и нутриентов по возрастным группам участников исследования (указаны медиана и интерквартильный интервал; в % от ВФП).

Table 2.

Average daily energy and nutrient consumption by age groups of study participants (median and interquartile range are indicated; in % of individual physiological need).

Прим. ВФП – индивидуально определенная величина физиологической потребности
IPN – individual physiological need [12].

*использован H-критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test).

Нутриенты, энергия Nutrients and energy	Возрастные группы Age groups				p*
	18–29 лет 18–29 years (n = 156)	30–44 года 30–44 years (n = 123)	45–64 года 45–64 years (n = 123)	65 и старше ≥ 65 years (n = 39)	
Энергетическая ценность рациона Energy value of the diet	83,91 (73,3–110,77)	95,26 (82,16–122,6)	102,2 (83,89–130,12)	115,86 (100,23–146,23)	0,0000
Жиры Fats	110,45 (85,45–143,23)	123,12 (88,2–163,5)	126,22 (102,82–182,48)	153,05 (118,49–200,68)	0,0000
Холестерин Cholesterol	183,98 (102,31–291,36)	183,72 (105,58–312,55)	198,97 (109,06–296,64)	237,57 (117,19–359,14)	0,6805
Насыщенные ЖК (жирные кислоты) Saturated fatty acids	93,91 (70,9–126,41)	108,69 (71,47–139,64)	114,88 (83,07–162,02)	141,08 (112,42–188,49)	0,0000
Мононенасыщенные ЖК Monounsaturated fatty acids	116,46 (87,17–161,94)	126,35 (90,8–173,85)	130,57 (98,93–190,94)	155,13 (113,12–199,62)	0,0105
ПНЖК (полиненасыщенные ЖК) Polyunsaturated fatty acids	72,16 (49,64–95,03)	81,7 (60,29–110,44)	85,97 (60,52–123,89)	94,4 (74,85–137,2)	0,0003
Фосфолипиды Phospholipids	77,3 (54,77–109,95)	76,65 (55,58–111,33)	77,54 (58,03–110,1)	84,47 (66,6–133,95)	0,3897
Линолевая кислота (Омега-6) Linoleic acid (Omega-6)	145,26 (87,8–194,31)	160,38 (119,9–217,63)	160,89 (113,2–208,55)	164,64 (119,71–198,29)	0,0992
Линоленовая кислота (Омега-3) Linolenic acid (Omega-3)	49,96 (33,02–80,92)	56,72 (41,82–82,09)	58,88 (44,18–83,79)	61,48 (49,17–91,43)	0,0600
Арахидоновая кислота (Омега-6) Arachidonic acid (Omega-6)	61,79 (43,99–88,48)	68,45 (47,27–90,72)	78,58 (49,92–109,03)	103,93 (45,06–139,24)	0,0121
% жиров растительного происхождения % vegetable fats	44,32 (32,62–51,97)	44,21 (33,76–54,51)	42,75 (33,91–50,75)	42,79 (31,84–50,44)	0,7584

кислот на 33,2% ($p=0,0105$), полиненасыщенных жирных кислот на 30,8% ($p=0,0003$), линоленовой кислоты на 23,1% ($p=0,0600$); **таблица 2**.

Выявлены различия по группам физической активности по энергоценности рациона ($p=0,0000$), потреблению жиров ($p=0,0002$), насыщенных жирных кислот ($p=0,0004$), мононенасыщенных жирных кислот ($p=0,0001$), полиненасыщенных кислот ($p=0,0347$), характеризующиеся снижением показателей с увеличением физической активности (**таблица 3**).

Соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК составило 15,55 (11,55 – 21,86), что существенно выше рекомендованного уровня потребления (5–10). Высокие значения данного показателя связаны, в основном, с недостаточным потреблением аль-

фа-линоленовой кислоты, относящейся к омега-3 – семейству, на фоне избыточного количества в рационе омега-6. Обращает внимание значительное превышение соотношения омега-6/омега-3 во всех группах сравнения при отсутствии различий показателя по полу, возрасту, группам физической активности.

Параметры пищевого статуса различались в группах сравнения – по полу, возрасту, группам физической активности (**таблицы 4 – 6**).

У респондентов мужчин и женщин были выявлены различия по ИМТ, окружности талии, отношению окружности талии к окружности бёдер (**таблица 4**). Медиана индекса массы тела у обследованных составила 24,22 кг/м² (21,71–28,04), отношения окружности талии к окруж-

Нутриенты, энергия Nutrients and energy	Группы физической активности Physical activity groups				p*
	1 группа Very low physical activity (n = 116)	2 группа Low physical activity (n = 246)	3 группа Moderate physical activity (n = 69)	4 группа High physical activity (n = 10)	
Энергетическая ценность рациона Energy value of the diet	107,01 (84,06–139,56)	94,83 (79,21–120,02)	92,86 (70,09–106,43)	76,96 (62,26–92,1)	0,0000
Жиры Fats	145,82 (106,65–185,69)	119,2 (92,88–157,88)	108,79 (79,47–145,94)	104,97 (78,91–141,55)	0,0002
Холестерин Cholesterol	201,28 (128,95–323,53)	180,67 (93,64–292,47)	180,55 (102,26–303,07)	218,81 (118,47–365,82)	0,4232
Насыщенные ЖК (жирные кислоты) Saturated fatty acids	122,24 (89,52–169,99)	102,28 (75,9–140,21)	90,42 (70,6–126,87)	89,24 (58,13–117,26)	0,0004
Мононенасыщенные ЖК Monounsaturated fatty acids	159,02 (109,44–196,23)	122,96 (94,25–163,34)	106,91 (84,37–157,29)	117,63 (72,12–163,37)	0,0001
ПНЖК (полиненасыщенные ЖК) Polyunsaturated fatty acids	87,6 (64,49–130,01)	79,35 (55,41–107,97)	72,05 (49,03–99,36)	82,13 (61,38–93,2)	0,0347
Фосфолипиды Phospholipids	80,3 (59,7–108,45)	76,82 (54,12–111,94)	80,27 (56,85–111,14)	107,97 (56,41–155,32)	0,7822
Линолевая кислота (Омега-6) Linoleic acid (Omega-6)	151,42 (106–199,11)	152,11 (102,55–199,77)	164,98 (121,6–220,82)	245,36 (150,06–343,17)	0,1309
Линоленовая кислота (Омега-3) Linolenic acid (Omega-3)	52,89 (40,9–77,26)	56,47 (41,99–86,07)	57,5 (40,17–82,81)	60,52 (34,29–70,16)	0,6639
Арахидоновая кислота (Омега-6) Arachidonic acid (Omega-6)	66,56 (44,26–89,69)	66,87 (47,23–104,71)	80,85 (56,16–108,49)	57,13 (30,83–103,91)	0,2980
% жиров растительного происхождения % vegetable fats	43,2 (30,53–52,02)	43,88 (34,45–52,09)	43,4 (33,91–50,65)	50,92 (34,61–59,23)	0,7083

Таблица 3.

Среднесуточное потребление энергии и нутриентов по группам физической активности участников исследования (указаны медиана и интерквартильный интервал; в % от ВФП).

Table 3.

Average daily energy and nutrient consumption by physical activity groups of study participants (median and interquartile range are indicated; in % of individual physiological need).

Прим. ВФП – индивидуально определенная величина физиологической потребности IPN – individual physiological need [12].

*использован H-критерий Краскала-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test)

Таблица 4.

Медианы антропометрических показателей пищевого статуса в группах мужчин и женщин участников исследования (Ме и интерквартильный интервал).

Table 4.

Medians of anthropometric indicators of nutritional status in groups of male and female study participants (median and interquartile range).

Показатели пищевого статуса Indicators of nutritional status	Оба пола Both sexes (n = 441)	В том числе Including		
		мужчины Men (n = 184)	женщины Women (n = 257)	p
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² Body mass index (BMI), kg/m ²	24,22 (21,71–28,04)	24,68 (22,55–28,05)	23,81 (21,2–28,02)	0,0462
Окружность талии, см Waist circumference, cm	80,00 (73,00–90,00)	84,00 (77,5–93,00)	76,00 (70,00–90,00)	0,0000
Отношение окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ), ед. Waist-to-hip ratio, units	0,81 (0,73–0,89)	0,86 (0,80–0,94)	0,78 (0,72–0,84)	0,0000

Таблица 5.

Медианы антропометрических показателей пищевого статуса в возрастных группах участников исследования (Ме и интерквартильный интервал).

Table 5.

Medians of anthropometric indicators of nutritional status in age groups of study participants (median and interquartile range).

Показатели пищевого статуса Indicators of nutritional status	Возрастные группы Age groups				p*
	18–29 лет 18–29 years (n = 156)	30–44 года 30–44 years (n = 123)	45–64 года 45–64 years (n = 123)	65 и старше ≥ 65 years (n = 39)	
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² Body mass index (BMI), kg/m ²	22,66 (20,67–25,1)	23,86 (20,97–26,33)	26,26 (23,43–30,61)	29,3 (25,48–31,81)	0,0000
Окружность талии, см Waist circumference, cm	75,00 (67,00–85,00)	77,50 (70,00–89,25)	84,00 (76,50–95,00)	92,00 (82,25–101,25)	0,0000
Отношение окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ), ед. Waist-to-hip ratio, units	0,78 (0,71–0,86)	0,79 (0,73–0,89)	0,83 (0,76–0,89)	0,86 (0,78–0,97)	0,0017

Прим. * – использован H-критерий Краскела-Уоллиса

*Kruskal-Wallis test

Таблица 6.

Медианы антропометрических показателей пищевого статуса в группах физической активности участников исследования (Ме и интерквартильный интервал).

Table 6.

Medians of anthropometric indicators of nutritional status in the physical activity groups of study participants (median and interquartile range).

Показатели пищевого статуса Indicators of nutritional status	Группы физической активности Physical activity groups				p*
	1 группа Very low physical activity (n = 116)	2 группа Low physical activity (n = 246)	3 группа Moderate physical activity (n = 69)	4 группа High physical activity (n = 10)	
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² Body mass index (BMI), kg/m ²	24,97 (22,18–29,42)	24,05 (21,54–26,88)	24,22 (21,01–27,06)	28,14 (22,02–29,9)	0,0767
Окружность талии, см Waist circumference, cm	82,00 (73,00–92,00)	78,00 (71,50–90,00)	83,00 (74,00–90,00)	83,50 (79,50–93,75)	0,0368
Отношение окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ), ед. Waist-to-hip ratio, units	0,82 (0,74–0,9)	0,79 (0,72–0,87)	0,84 (0,77–0,91)	0,84 (0,81–1,04)	0,0152

Примечание: * – использован H-критерий Краскела-Уоллиса

*Kruskal-Wallis test

ности бёдер 0,81 (0,73–0,89). Данные показатели были выше в группе мужчин (p = 0,0462 и p = 0,0000).

В целом 42,6% участников исследования имели избыточную массу тела или ожирение по показателю ИМТ (согласно критериям ВОЗ; рисунок 3). Абдоминальное ожирение установлено у 36,4%, причём среди мужчин с ожирени-

ем 24,5% имели абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 94 см), а среди женщин – 44,1% (ОТ ≥ 80 см).

С возрастом увеличивались индекс массы тела на 29,3% (p = 0,0000), отношение окружность талии / окружность бёдер на 10,3% (p = 0,0017; таблица 5). В «старших» возрастных группах ИМТ увеличился на 25%, достигнув максимального значения в группе 65 и более лет. Участни-

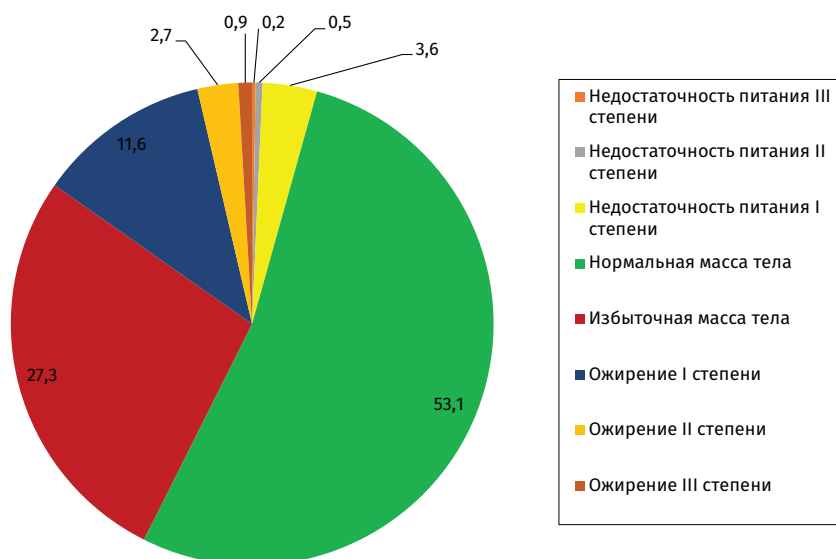


Рисунок 3. Распределение участников исследования по показателю индекса массы тела (в %).

Figure 3. Distribution of study participants by body mass index (in %).

ки исследования 18–29 и 30–44 лет имели ИМТ в пределах нормы, в то время как лица 45 и более лет имели избыточную массу тела.

В группах с различной физической активностью выявлены различия по соотношению окружности талии к окружности бедра ($p=0,0152$), характеризующиеся увеличением показателя с ростом двигательной нагрузки. Наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ с ростом физической активности ($p=0,0767$; **таблица 6**).

Обсуждение

Выявленная в исследовании выраженность нарушений структуры фактического питания респондентов в части потребления липидов свидетельствуют о нерациональном несбалансированном питании населения региона Западной Сибири по жировым компонентам. Потребление жиров и энергии свыше ВФП наблюдалось в группах с низкой физической активностью, что является фактором риска развития ХНИЗ. При несомненной пользе ПНЖК для организма очень важно соблюдать правильное соотношение омега-3/омега-6 в рационе. Достаточное потребление омега-3 связано с более низким риском общей смертности, развития патологии сердца и мозга [15]. Повышенное соотношение омега-6/омега-3 может приводить к усилению в организме процесса воспаления, развитию артрита [16], невропатии, опухолей и полипов, усилению болевого синдрома, мигрени [17].

Нарушения пищевого статуса являются этапом развития алиментарно-зависимых заболеваний, в число которых входят актуальные ХНИЗ. При абдоминальном ожирении и даже при минимальной избыточной массе повышаются по-

казатели заболеваемости и смертности, главным образом, за счет сердечно-сосудистых заболеваний: увеличивается вероятность ИБС, а также ее главных факторов риска – артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и нарушения липидного обмена – дис- и гиперлипидемии [18]. Окружность талии и показатель ОТ/ОБ достаточно эффективно прогнозируют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Окружность талии также является основным критерием для диагностики метаболического синдрома. У лиц с метаболическим синдромом показатели смертности в 4 раза выше в целом, и в 5 раз выше – от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным четырёхлетнего проспективного наблюдения за жизненным статусом лиц, обследованных в 2017 году в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ2, абдоминальное ожирение и биохимические показатели метаболического синдрома значимо ассоциированы с новыми случаями ССЗ и сердечно-сосудистой смертностью [19].

Заключение

1. Рацион взрослого населения региона Западной Сибири характеризуется высокой распространенностью нерационального несбалансированного питания по жировому компоненту (более 60% населения).
2. Установлено недостаточное содержание в рационе взрослого населения продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды. В то же время отмечена высокая частота избыточного потребления продуктов, содержащих холестерин, насыщенные жирные, мононенасыщенные жирные кислоты, линолевою кислоту.

3. Выявленные во всех группах сравнения высокие значения соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК свидетельствуют о сохраняющемся негативном влиянии дисбаланса жиров на формирование потерь здоровья населением (заболеваемость, смертность) в регионе, обусловленных болезнями системы кровообращения и рядом других ХНИЗ.
4. Увеличение с возрастом ИМТ, распространенности абдоминального ожирения у населения Западной Сибири и корреляция этих параметров с несбалансированным по липидам питанием свидетельствуют о существенном риске для здоровья с учетом имеющихся доказательств роли пищевых факторов, в частности, жирового компонента питания, в развитии актуальных ХНИЗ.
5. Полученные результаты предназначены для использования в регионально-ориентированном комплексе профилактических мероприятий, направленных на формирование приверженности населения рациональному питанию.

Литература:

1. WHO. *Noncommunicable Diseases: Mortality* (2019). Ссылка активна на 24.06.2023. https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
2. Kolb H., Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>
3. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Горный Б.Э., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Еганян Р.А., Елиашевич С.О., Измайлова О.В., Лавренова Е.А., Лищенко О.В., Скрипникова И.А., Швабская О.Б., Шишкова В.Н. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):273-334. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2952>
4. Tong Y., Gao H., Qi Q., Liu X., Li J., Gao J., Li P., Wang Y., Du L., Wang C. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer. *Theranostics*. 2021;11(12):5889-5910. <https://doi.org/10.7150/tno.56157>
5. Huang B., Song B.L., Xu C. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat. Metab.* 2020;2(2):132-141. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0174-0>
6. Kopecka J., Godel M., Riganti C. Cholesterol metabolism: At the cross road between cancer cells and immune environment. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2020;129:105876. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105876>
7. Khadge S., Sharp J.G., Thiele G.M., McGuire T.R., Talmadge J.E. Fatty Acid Mediators in the Tumor Microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1259:125-153. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43093-1_87
8. Khadge S., Sharp J.G., McGuire T.R., Thiele G.M., Black P., DiRusso C., Cook L., Klassen L.W., Talmadge J.E. Immune regulation and anti-cancer activity by lipid inflammatory mediators. *Int. Immunopharmacol.* 2018;65:580-592. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.026>
9. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. *Питание человека: (Основы нутрициологии)*. М.: Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2002. 576 с.
10. *Фактическое питание взрослого населения Омской области в 2019-2020 гг.* Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620117 Российская Федерация / Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Костина Н.Н., Юнацкая Т.А., Глаголева О.Н., Козубенко О.В. и др.; заявитель ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. № 2021623344; заявл. 24.12.2021; опублик. 14.01.2022.
11. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации*. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. М.: Роспотребнадзор, 2021. 72 с. Ссылка активна на 24.06.2023. <http://web.ion.ru/files/Нормы%20физиологических%20потребностей%202022.pdf>
12. *Региональные таблицы химического состава продуктов питания, используемых населением Омской области*. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2014621096 Российской Федерация / заявитель ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оpubл. 05.08.2014.
13. ВОЗ. *Ожирение и избыточный вес*. Ссылка активна на 26.06.2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
14. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошдзин В.Л., Каргеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *КВТУП*. 2019;18(1):5-66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
15. McBurney M.I., Tintle N.L., Vasan R.S., Sala-Vila A., Harris W.S. Using an erythrocyte fatty acid fingerprint to predict risk of all-cause mortality: the Framingham Offspring Cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;114(4):1447-1454. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab195>
16. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J. Nutr. Metab.* 2012;2012:539426. <https://doi.org/10.1155/2012/539426>
17. Boyd J.T., LoCoco P.M., Furr A.R., Bendele M.R., Tram M., Li Q., Chang F.M., Colley M.E., Samenuk G.M., Arris D.A., Locke E.E., Bach S.B.H., Tobon A., Ruparel S.B., Hargreaves K.M. Elevated dietary ω -6 polyunsaturated fatty acids induce reversible peripheral nerve dysfunction that exacerbates comorbid pain conditions. *Nat. Metab.* 2021;3(6):762-773. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00410-x>
18. Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Драпкина О.М. Здоровые рационы в популяционных пищевых моделях как компонент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: Японская диета и рацион Окинавы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(6):692-702. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-12-08>
19. Викторова И.А., Моисеева М.В., Ширлина Н.Г., Иванова Д.С., Стасенко В.Л., Ливзан М.А. Абдоминальное ожирение – независимый фактор риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по данным проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ2. *Профилактическая медицина*. 2022;25(6):40-46. <https://doi.org/10.17116/profmed2022506140>

References:

1. WHO. *Noncommunicable Diseases: Mortality* (2019). Available at: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/. Accessed: June 24, 2023.
2. Kolb H., Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>
3. Drapkina OM, Karamnova NS, Kontsevaya AV, Gomy BE, Dadaeva VA, Drozdova LYu, Yeganyan RA, Eliashovich SO, Izmailova OV, Lavrenova EA, Lischenko OV, Skripnikova IA, Shvabskaya OB, Shishkova VN. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2952. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2952>
4. Tong Y, Gao H, Qi Q, Liu X, Li J, Gao J, Li P, Wang Y, Du L, Wang C. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer. *Theranostics*. 2021;11(12):5889-5910. <https://doi.org/10.7150/tno.56157>
5. Huang B, Song BL, Xu C. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Metab.* 2020;2(2):132-141. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0174-0>
6. Kopecka J, Godel M, Riganti C. Cholesterol metabolism: At the cross road between cancer cells and immune environment. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;129:105876. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105876>
7. Khadge S, Sharp JG, Thiele GM, McGuire TR, Talmadge JE. Fatty

- Acid Mediators in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1259:125-153. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43093-1_8
8. Khadge S, Sharp JG, McGuire TR, Thiele GM, Black P, DiRusso C, Cook L, Klassen LW, Talmadge JE. Immune regulation and anti-cancer activity by lipid inflammatory mediators. *Int Immunopharmacol*. 2018;65:580-592. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.02>
 9. Martinchik AN, Maev IV, Petukhov AB. *Pitanie cheloveka: (Osnovy nutritsologii)*. Moscow: Vserossiyskiy uchebno-nauchno-metodicheskiy tsentr po nepreryvnomu meditsinskому i farmatsevticheskomu obrazovaniyu, 2002. 576 s. (In Russ).
 10. *Fakticheskoe pitanie vrozlogo naseleniya Omskoy oblasti v 2019-2020 gg.* Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh № 2022620117 Rossiyskaya Federatsiya / Turchaninov DV, Vil'ms EA, Kostina NN, Yunatskaya TA, Glagoleva ON, Kozubenko OV.; zayavitel' FGBOU VO OmGMU Minzdrava Rossii. № 2021623344; zayavl. 24.12.2021; opubl. 14.01.2022. (In Russ).
 11. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. *Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii*. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.0253-21. Moscow : Rospotrebnadzor, 2021. 72 s. (In Russ). Available at: <http://web.ion.ru/files/Нормы%20физиологических%20потребностей%202021.pdf>. Accessed: June 24, 2023.
 12. *Regional'nye tablitsy khimicheskogo sostava produktov pitaniya, ispol'zue-mykh naseleniem Omskoy oblasti*. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh № 2014621096 Rossiyskaya Federatsiya / zayavitel' FGBOU VO «Omskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Opubl. 05.08.2014. (In Russ).
 13. WHO. *Obesity and overweight*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: June 6, 2017.
 14. Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, Boldueva SA, Garganeeva NP, Doshchitsin VL, Karateev AE, Kotovskaya YuV, Lila AM, Lukyanov MM, Morozova TE, Pereverzev AP, Petrova MM, Pozdnyakov YuM, Syrov AV, Tarasov AV, Tkacheva ON, Shalnova SA. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
 15. McBurney MI, Tintle NL, Vasan RS, Sala-Vila A, Harris WS. Using an erythrocyte fatty acid fingerprint to predict risk of all-cause mortality: the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(4):1447-1454. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab195>
 16. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012;2012:539426. <https://doi.org/10.1155/2012/539426>
 17. Boyd JT, LoCoco PM, Furr AR, Bendele MR, Tram M, Li Q, Chang FM, Colley ME, Samenuk GM, Arris DA, Locke EE, Bach SBH, Tobon A, Ruparel SB, Hargreaves KM. Elevated dietary ω -6 polyunsaturated fatty acids induce reversible peripheral nerve dysfunction that exacerbates comorbid pain conditions. *Nat Metab*. 2021;3(6):762-773. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00410-x>
 18. Shvabskaia OB, Karamnova NS, Izmailova OV, Drapkina OM. Healthy eating in population models of nutrition: asian diet style summary. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(6):692-702. (In Russ). <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00410-x>
 19. Viktorova IA, Moiseeva MV, Shirlina NG, Ivanova DS, Stasenkov VL, Livzan MA. Abdominal obesity is an independent risk factor for the development of fatal and non-fatal cardiovascular events according to the prospective observational epidemiological study ESSE-RF2. *Preventive medicine*. 2022;25(6):40-46. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/profmed2022506140>

Сведения об авторах

Турчанинов Денис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644050, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6298-4872

Ширлина Наталья Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644050, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Викторова Инна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644050, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8728-2722

Стасенко Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644050, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Чубарова Арина Дмитриевна, ассистент кафедры гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644050, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: сбор и обработка материала.

ORCID: 0000-0001-5054-3941

Вильмс Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644050, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: сбор и обработка материала.

ORCID: 0000-0002-0263-044X

Authors

Prof. Denis V. Turchaninov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6298-4872

Dr. Natalia G. Shirlina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Prof. Inna A. Viktorova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8728-2722

Prof. Vladimir L. Stasenkov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Dr. Arina D. Chubarova, MD, Assistant Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-5054-3941

Dr. Elena A. Vilms, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-0263-044X

Статья поступила: 04.05.2023 г.

Received: 04.05.2023

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Accepted: 30.08.2023

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

CC BY 4.0.

УДК 616.132.2-072-06

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-80-92>

ДИСФУНКЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ «КОНДУИТ- АРТЕРИЯ» ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ФРОЛОВ А.В.^{1*}, ЗАГОРОДНИКОВ Н.И.², ТАРАСОВ Р.С.¹, ГРИГОРЬЕВ Е.В.¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия²ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово,
Россия

Резюме

Цель. Провести анализ причин и связанных с ними механизмов дисфункции различных морфофункциональных систем (МФС) «конduit-артерия» после коронарного шунтирования (КШ) в отдалённом периоде наблюдения.

Материал и методы. Методом простого визуального анализа оценены 102 ангиограммы, полученные в отдалённом послеоперационном периоде в ходе проведения коронарной шунтографии (КШГ) больным, подвергшимся ранее прямой реваскуляризации миокарда в виде КШ по поводу ишемической болезни сердца (ИБС). Проведён анализ дисфункций МФС «конduit-артерия» в зависимости от коронарной позиции и используемых кондуитов, установлены их причины и вероятные механизмы в сроки свыше 10 лет наблюдения.

Результаты. В ходе изучения 102 послеоперационных ангиограмм было выявлено, что среди 323 анализируемых МФС «конduit-артерия» нормально функционирующие системы составили 230 (71,2%), а количество дисфункций систем в виде стенозов и окклюзий шунтов, а также различных изменений в КА, сопряжённых с этими состояниями, – 93 (28,8%). Наиболее частой причиной для систем ЛВГА-ПНА,

ЛВГА-ДВ, ПВГА-ПНА, ПВГА-ПКА оказалось наличие конкурентного кровотока, ЛВГА-ВТК – плохое дистальное русло, ПВГА-ВТК – прогрессирование атеросклероза (АС) и плохое дистальное русло, БПВ-ДВ, БПВ-ВТК, БПВ-ПКА – плохое дистальное русло, а также дегенерация шунта, ЛА-ВТК и ЛА-ПКА – плохое дистальное русло, конкурентный кровоток и дегенерация шунта. В 5 (5,4%) случаев причина дисфункций не была установлена.

Выводы. Доказано, что основными причинами и связанными с ними последующими механизмами дисфункций МФС «конduit-артерия» с использованием ЛВГА и ПВГА является конкурентный кровоток, в то время как для систем с БПВ наличие плохого дистального коронарного русла.

Ключевые слова: дисфункция, шунт, коронарные артерии, морфофункциональная система «конduit-артерия», коронарное шунтирование.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С., Григорьев Е.В. Дисфункция различных морфофункциональных систем «конduit-артерия» после коронарного шунтирования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 80-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-80-92>

*Корреспонденцию адресовать:

Фролов Алексей Витальевич, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, E-mail: kjerne@yandex.ru

© Фролов А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

SINGLE OR MULTIPLE ARTERIAL GRAFTING TO DESIGN A CORONARY BYPASS: A RETROSPECTIVE STUDY

ALEXEY V. FROLOV^{1*}, NIKITA I. ZAGORODNIKOV², ROMAN S. TARASOV¹, EVGENY V. GRIGORIEV¹¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation²Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To compare the efficiency of single arterial grafting (SAG) and multiple arterial grafting (MAG) at coronary artery bypass graft (CABG) surgery in the long term.

Material and Methods. To assess the angiographic outcomes, we evaluated the patency of 323 bypasses at 102 angiograms obtained during coronary angiography performed ≥ 10 years post-CABG surgery.

Results. Out of 323 analyzed bypasses, 230 (71.2%) showed physiological functioning, whereas stenosis, occlusions, and other coronary artery alterations were found in 93 (28.8%) bypasses. The most common cause for the failure of anastomoses was competitive flow (most frequently registered in the anastomoses between left internal thoracic artery and left anterior descending artery, left internal thoracic artery and diagonal branches of left anterior descending artery, right internal thoracic artery and left anterior descending artery, and between right internal thoracic artery and right coronary artery), poor distal bed (most frequently revealed in the anastomosis between left internal thoracic artery and obtuse mar-

ginal artery, saphenous vein and diagonal branches of left anterior descending artery, saphenous vein and obtuse marginal artery, and between saphenous vein and right coronary artery), progression of atherosclerosis in combination with poor distal bed (most frequently detected in the anastomosis between right internal thoracic artery and obtuse marginal artery), and combination of poor distal bed, competitive flow, and graft degeneration (most frequently found in the anastomoses between radial artery and obtuse marginal artery and between radial artery and right coronary artery). In 5 (5.4%) cases, the cause of coronary bypass dysfunction was unclear.

Conclusion. The main causes for the coronary bypass failure included competitive flow (in case with multiple arterial grafting) and poor distal bed (in case with single arterial grafting).

Keywords: coronary artery bypass graft surgery, coronary angiography, bypass dysfunction, single arterial grafting, multiple arterial grafting.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Alexey V. Frolov, Nikita I. Zagorodnikov, Roman S. Tarasov, Evgeny V. Grigoriev. Single or multiple arterial grafting to design a coronary bypass: a retrospective study. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 80-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-80-92>

*Corresponding author:

Dr. Alexey V. Frolov, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: kjerne@yandex.ru

© Alexey V. Frolov, et al.

Введение

КШ является самой распространённой операцией в открытой кардиохирургии, направленной на реваскуляризацию миокарда в связи с окклюзионно-стенотическим поражением КА. Одним из важнейших вопросов, касающихся этого вмешательства, остаётся проходимость коронарных шунтов, так как от их функционирования зависит эффективность операции и последующие результаты. Вместе с тем, как по-

казывают исследования, важно не только состояние шунта, но и целевой КА, так как в совокупности они представляют собой единый структурный и функциональный комплекс, элементы которого находятся в тесном и взаимном контакте, названного МФС «конduit-артерия» [1, 2, 3]. Исследований подобных систем до настоящего времени не было, однако отдельно анализу подлежали различные аспекты патофизиологии кондуитов, а также КА. В связи

с этим, было проведено изучение различных в структурном отношении МФС «конduit-артерия» в связи с их дисфункцией в отдалённом периоде наблюдения после операции КШ.

Цель исследования

Провести анализ причин и связанных с ними механизмов дисфункции различных МФС «конduit-артерия» после КШ в отдалённом периоде наблюдения.

Материалы и методы

В исследование вошли все доступные для изучения коронарные ангиограммы ($n = 102$), полученные в отдалённом послеоперационном периоде в ходе проведения КШГ больным, подвергшимся ранее КШ по поводу ИБС в 2004–2006 годах на базе ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» с лабораторией ГУ НП-ПЛ РХСС СО РАМН. КШ проводилось двумя основными хирургическими бригадами в соответствии с общепринятыми методиками в виде технологии бимаммарного КШ (БиМКШ) ($n =$

49), а также простого аортокоронарного шунтирования (АКШ) ($n = 53$). Среди больных, средний возраст которых составил $53,5 \pm 6,48$ лет, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе встречался – у 75 (73,5%), факторы риска развития и прогрессирования АС в виде наследственности у 23 (22,5%), артериальной гипертензии (АГ) – у 96 (94,1%), сахарного диабета – у 11 (10,7%), избыточной массы тела – у 72 (70,5%), курения – у 27 (26,4%) и дислипидемии – у 21 (20,5%) человека соответственно. 97 (95%) пациентов были представлены лицами мужского пола, помимо коронарного поражения у 36 (35,3%) выявлялся также АС брахиоцефальных артерий, у 5 (4,9%) артерий нижних конечностей, и в 1 (0,9%) случае имелось поражение почечных артерий. Антиагрегантную терапию получали 100 (98%) человек, а статины принимали все исследуемые пациенты (таблица 1).

Частота исходных поражений КА, по данным предоперационной коронарной ангиографии (КАГ) в бассейне ствола левой КА (стЛКА) определялась у 17 (16,6%), передней нисходя-

Таблица 1.

Характеристика исследуемой выборки (данные представлены в виде $M \pm SD$, n , %).

Table 1.

Clinicopathological features of the study sample (data presented as mean and standard deviation of the mean or as proportions).

Показатели <i>Parameters</i>	$n = 102$
Возраст, лет, $M \pm SD$ <i>Age, years, $M \pm SD$</i>	$53,5 \pm 6,48$
Мужской пол, n (%) <i>Male, n (%)</i>	97 (95)
Инфаркт миокарда в прошлом, n (%) <i>Past medical history of myocardial infarction, n (%)</i>	75 (73,5)
Отягощённая наследственность, n (%) <i>Family history of major adverse cardiovascular events, n (%)</i>	23 (22,5)
Артериальная гипертензия, n (%) <i>Arterial hypertension, n (%)</i>	96 (94,1)
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	11 (10,7)
Избыточная масса тела, n (%) <i>Overweight or obesity, n (%)</i>	72 (70,5)
Курение, n (%) <i>Smoking, n (%)</i>	27 (26,4)
Дислипидемия, n (%) <i>Dyslipidemia, n (%)</i>	21 (20,5)
Поражение брахиоцефальных артерий, n (%) <i>Brachiocephalic artery atherosclerosis, n (%)</i>	36 (35,2)
Поражение артерий нижних конечностей, n (%) <i>Lower extremity artery atherosclerosis, n (%)</i>	5 (4,9)
Поражение почечных артерий, n (%) <i>Renal artery atherosclerosis, n (%)</i>	1 (0,9)
Приём антиагрегантов, n (%) <i>Antiplatelet drugs intake, n (%)</i>	100 (98)
Приём статинов, n (%) <i>Statin intake, n (%)</i>	102 (100)

Показатели Parameters	n = 102
Ствол левой коронарной артерии, n (%) <i>Left main coronary artery, n (%)</i>	17 (16,6)
Передняя нисходящая артерия, n (%) <i>Left anterior descending artery, n (%)</i>	98 (96)
Диагональная ветвь, n (%) <i>Diagonal branch of the left anterior descending artery, n (%)</i>	38 (37,2)
Огибающая артерия, n (%) <i>Circumflex artery, n (%)</i>	55 (53,9)
Ветвь тупого края, n (%) <i>Obtuse marginal artery, n (%)</i>	67 (65,6)
Правая коронарная артерия, n (%) <i>Right coronary artery, n (%)</i>	91 (89,2)

Таблица 2.

Предоперационные ангиографические показатели частоты поражения КА исследуемой выборки (данные представлены в виде n, %).

Table 2.

Prevalence of coronary artery lesions according to pre-operative angiography (data are presented as proportions).

щей артерии (ПНА) – у 98 (96%), диагональной ветви (ДВ) – у 38 (37,2%), огибающей артерии (ОА) – 55 (53,9%), ветви тупого края (ВТК) – у 67 (65,6%), правой КА (ПКА) – у 91 (89,2%) пациентов, соответственно (таблица 2).

При этом доля хронической окклюзии КА (ХОКА), по данным предоперационной КАГ, составила в бассейне ПНА – 39 (39,7%), ДВ – 4 (10,5%), ОА – 14 (25,4%), ВТК – 16 (23,8%), ПКА – 42 (46,1%) случая (рисунок 1).

Правый тип коронарного кровотока был отмечен в 87 (85,2%), левый – в 7 (6,8%) и сбалансированный в 8 (8%) случаях соответственно (рисунок 2).

В ходе операций было использовано 323 кондуита, среди которых применялись такие, как левая ВГА (ЛВГА) in situ – 102 (31,6%), правая ВГА (ПВГА) – 49 (15,2%) in situ, ЛА свободным графтом – 12 (3,7%), БПВ свободным графтом – 160 (49,5%) в виде линейных – 296 (91,6%), естественных Y-образных – 24 (7,4%) и секвен-

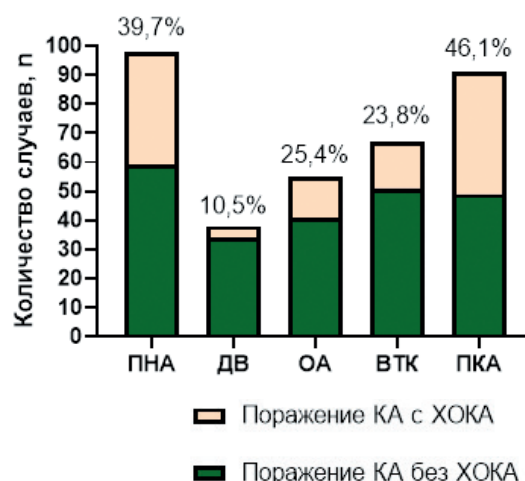


Рисунок 1.

Доля ХОКА в каждом коронарном бассейне по данным предоперационной КАГ.

Figure 1.

Proportion of chronic total occlusion in each coronary bed according to pre-operative angiography.

Примечания: ПНА – передняя нисходящая артерия, ДВ – диагональная ветвь, ОА – огибающая артерия, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия, КА – коронарные артерии, ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии.

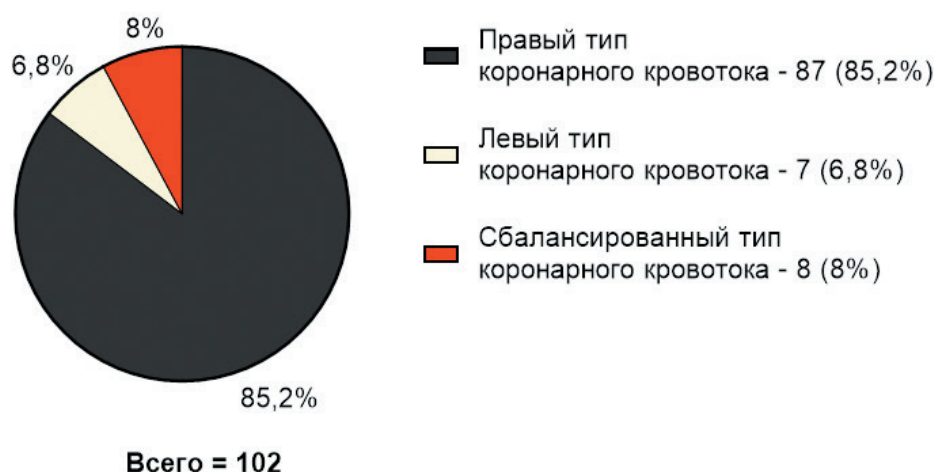


Рисунок 2.

Тип коронарного кровотока по данным предоперационной коронарной ангиографии.

Figure 2.

Type of coronary circulation according to pre-operative angiography.

Таблица 3.

Интраоперационная характеристика кондуитов исследуемой выборки (данные представлены в виде Me [25%; 75%], n, %).

Table 3.

Intraoperative grafts characteristic of the sample under the study (data is presented in the form Me [25%; 75%], n, %).

Показатели <i>Parameters</i>	n = 323
ЛВГА in situ, n (%) <i>Left internal thoracic artery in situ, n (%)</i>	102 (31,6)
ПВГА in situ, n (%) <i>Right internal thoracic artery in situ, n (%)</i>	49 (15,2)
ЛА свободным графтом, n (%) <i>Radial artery as free graft, n (%)</i>	12 (3,7)
БПВ свободным графтом, n (%) <i>Saphenous vein as free graft, n (%)</i>	160 (49,5)
ЛВГА по методу «скелетирования», n (%) <i>Left internal thoracic artery, skeletonization, n (%)</i>	27 (8,3)
ЛВГА по методу «на лоскуте», n (%) <i>Left internal thoracic artery, pedicled technique, n (%)</i>	75 (23,2)
ПВГА по методу «скелетирования», n (%) <i>Right internal thoracic artery, skeletonization, n (%)</i>	34 (10,5)
ПВГА по методу «на лоскуте», n (%) <i>Right internal thoracic artery, pedicled technique, n (%)</i>	15 (4,6)
БПВ по методу «скелетирования», n (%) <i>Saphenous vein, skeletonization, n (%)</i>	160 (49,5)
ЛА по методу «скелетирования», n (%) <i>Radial artery, skeletonization, n (%)</i>	12 (3,7)
Линейный шунт, n (%) <i>Linear graft, n (%)</i>	296 (91,6)
Естественный Y-образный шунт, n (%) <i>Natural Y-shaped graft, n (%)</i>	24 (7,4)
Секвенциальный или «прыгающий» шунт, n (%) <i>Sequential or "jumping" graft, n (%)</i>	3 (1)
ИР, n, Me [25%; 75%] <i>Revascularization index, n, median [25%; 75%]</i>	3 [3; 4]

Примечания: ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия, ПВГА – правая внутренняя грудная артерия, ЛА – лучевая артерия, БПВ – большая подкожная вена, ИР – индекс реваскуляризации.

циальных или «прыгающих» – 3 (1%) шунтов. Все БПВ- и ЛА-кондуиты были забраны открытым способом по методу «скелетирования», без использования «no-touch technique», ЛВГА и ПВГА по методу «скелетирования» в 27 (8,3%) и 34 (10,5%) случаях, а «на лоскуте» – в 75 (23,2%) и 15 (4,6%) соответственно. При этом средний индекс реваскуляризации (ИР) составил 3 [3; 4] (таблица 3).

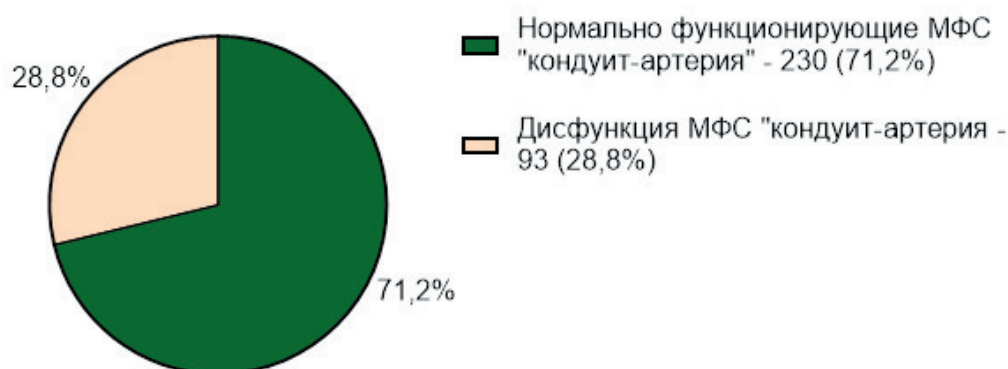
В ходе изучения данных КИШГ был использован простой визуальный анализ коронарных ангиограмм, учитывающий описание качественных и количественных изменений КА. Дисфункция МФС «конduit-артерия» определялась как дисфункция коронарного шунта в виде его стеноза или окклюзии и одновременное изменение сопряжённой с ним шунтируемой КА, которое проявлялось в виде, например, конкурентного коронарного кровотока или прогрессированием АС.

Формирование базы данных проводилось в Microsoft Excel 2016 (Microsoft). Статистиче-

ская обработка материала осуществлялась с использованием пакета статистических программ Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft) и Graph-Pad Prism версии 8.0.2 (GraphPad Software). Количественные данные представляли в формате $M \pm SD$, где M (mean) – среднее значение (степенная средняя величина), SD (standard deviation) – стандартное отклонение, а также Me [25%, 75%] в случае распределения, отличного от нормального, где Me (median) – медиана (структурная средняя величина), [25%; 75%] – интерквартильный размах (квартиль $Q1 = 25$ процентиль и квартиль $Q3 = 75$ процентиль), для качественных (бинарных) – в виде процентного отношения n (%).

Результаты

Средний период времени с момента проведения КИШ до КИШГ составил $10,2 \pm 2,99$ (от 4 до 17) лет, общее количество изучаемых МФС «конduit-артерия» составило 323, при этом нормаль-

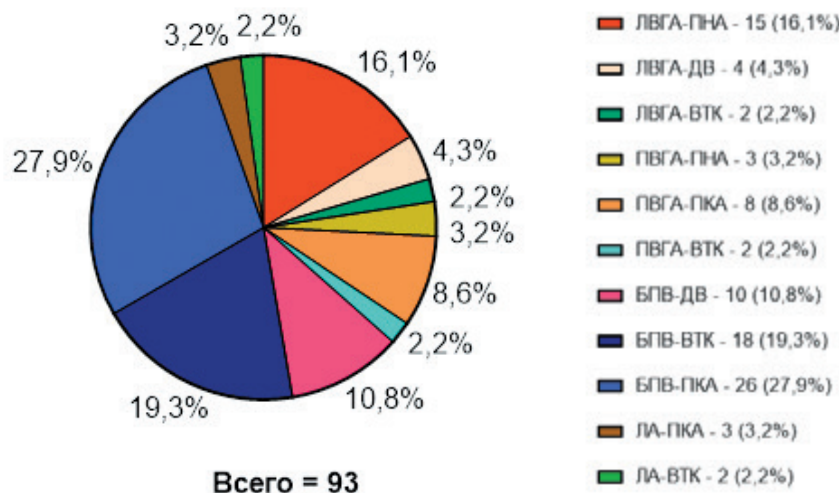


Всего = 323

Примечания: МФС – морфофункциональная система.

но функционирующие системы составили 230 (71,2%), а количество дисфункций систем в виде стенозов и окклюзий шунтов, а также различных изменений в КА, сопряжённых с этими состояниями, – 93 (28,8%) соответственно (рисунок 3).

Встречаемость дисфункций МФС «конduit-артерия» в зависимости от шунтируемого коронарного бассейна составила для ЛВГА-ПНА 15 (16,1%), ЛВГА-ДВ – 4 (4,3%), ЛВГА-ВТК – 2 (2,2%), ПВГА-ПНА – 3 (3,2%),



Всего = 93

Примечания: ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия, ПВГА – правая внутренняя грудная артерия, ЛА – лучевая артерия, БПВ – большая подкожная вена, ПНА – передняя нисходящая артерия, ВТК – ветвь тупого края, ДВ – диагональная ветвь, ПКА – правая коронарная артерия.

ПВГА-ПКА – 8 (8,6%), ПВГА-ВТК – 2 (2,2%), БПВ-ДВ – 10 (10,8%), БПВ-ВТК – 18 (19,3%), БПВ-ПКА – 26 (27,9%), ЛА-ПКА – 3 (3,2%), ЛА-ВТК – 2 (2,2%) случаев, соответственно (рисунок 4).

Дисфункции МФС, ассоциированные с плохим дистальным руслом КА, наблюдались в 40 (43%) прогрессированием АС шунтируемых КА, – в 13 (3,2%), конкурентным коронарным кровотоком – в 34 (36,6%), дегенерацией самого шунта – в 11 (11,8%) случаях соответственно. В 5 (5,4%) случаях установить причину дисфункции не удалось (рисунок 5).

В ходе проведения настоящего исследования было определено распределение причин, вызывавших дисфункцию МФС «конduit-артерия» при использовании различных кондуитов и в зависимости от целевой КА. Так, дисфункции в МФС «конduit-артерия» с использованием БПВ по причине плохого дистального русла встречались в 32 (59,3%) случаях, прогрессирования АС КА – в 1 (1,8%), конкурентного кровотока – в 10 (18,5%), дегенерации шунта – в 9 (16,7%), по не установленной причине – в 2 (3,7%) случаях. В МФС «конduit-артерия» с ЛВГА причинами дисфункций стали плохое дистальное

Рисунок 3.

Доля дисфункций МФС «конduit-артерия» среди всех систем в отдалённом периоде после КШ.

Figure 3.

Prevalence of coronary bypass dysfunction after CABG surgery in the long term.

Рисунок 4.

Дисфункция МФС «конduit-артерия» в зависимости от шунтируемого коронарного бассейна.

Figure 4.

Coronary bypass dysfunction in relation to the type of anastomoses.

Рисунок 5.

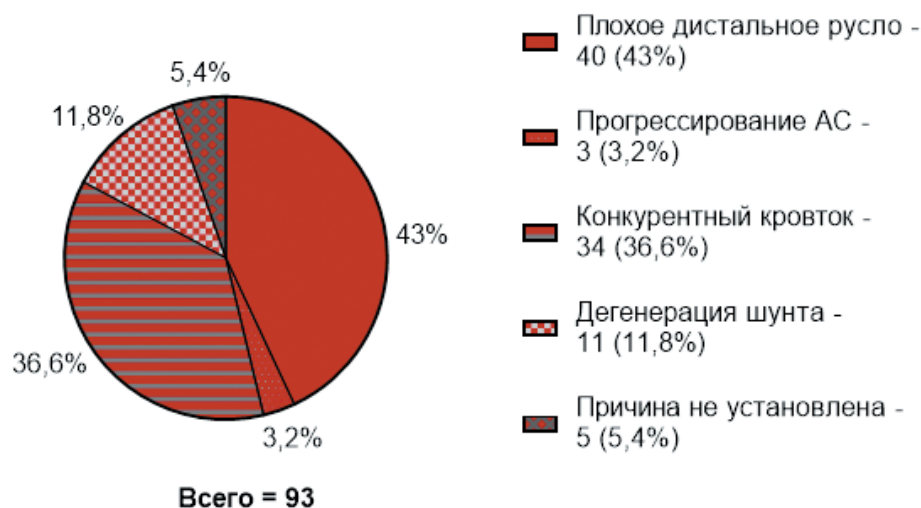
Дисфункция МФС «конduit-артерия» в зависимости от причины.

Figure 5.

Causes of coronary bypass dysfunction.

Примечания:

АС – атеросклероз.



русло – 5 (23,8%), прогрессирование АС КА – 1 (4,8%), конкурентный коронарный кровток – 13 (61,9%), причина не установлена – 2 (9,5%), МФС «конduit-артерия» с ПВГА плохое дистальное русло – 1 (7,7%), прогрессирование АС КА – 1 (7,7%), конкурентный коронарный кровток – 10 (76,9%), дегенерация шунта – 1

(7,7%), в МФС «конduit-артерия» с ЛА плохое дистальное русло – 2 (40%), конкурентный коронарный кровток – 1 (20%), дегенерация шунта – 1 (20%), а также по неустановленной причине – 1 (20%) соответственно. Распределение дисфункций по их причинам с учётом разных коронарных бассейнов представлено в **таблицах 4-7**.

Таблица 4.

Дисфункция МФС «конduit-артерия» с использованием ЛВГА в зависимости от целевой КА и причины, вызвавшей её (данные представлены в виде п, %).

Table 4.

Dysfunctions of coronary bypasses which included left internal thoracic artery as the graft, according to the target coronary artery and cause of the dysfunction (data are presented as proportions).

Примечания: МФС – морфофункциональная система, ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ВТК – ветвь тупого края, ДВ – диагональная ветвь, КА – коронарные артерии, АС – атеросклероз.

Причины дисфункции МФС «конduit-артерия» Causes of coronary bypass dysfunction		Общее количество дисфункций Total dysfunctions
ЛВГА-ПНА, н, % Anastomosis between left internal thoracic artery and left anterior descending artery, н, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	2 (13,3)	15 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	1 (6,7)	
Конкурентный кровоток Competitive flow	10 (60)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	0	
Причина не установлена Cause not defined	2 (20)	
ЛВГА-ДВ, н, % Anastomosis between left internal thoracic artery and diagonal branches of left anterior descending artery, н, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	1 (25)	4 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	3 (75)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	0	
Причина не установлена Cause not defined	0	
ЛВГА-ВТК, н, % LITA-ОМ, н, %		

Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	2 (100)	2 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	0	
Дегенерация шунта Graft degeneration	0	
Причина не установлена Cause not defined	0	

Причины дисфункции МФС «конduit-артерия» Causes of coronary bypass dysfunction		Общее количество дисфункций Total dysfunctions
ПВГА-ПНА, n, % Anastomosis between right internal thoracic artery and left anterior descending artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	1 (3,3)	3 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	2 (66,7)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	0	
Причина не установлена Cause not defined	0	
ПВГА-ПКА, n, % Anastomosis between right internal thoracic artery and right coronary artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	0	8 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	7 (87,5)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	1 (12,5)	
Причина не установлена Cause not defined	0	
ПВГА-ВТК, n, % Anastomosis between right internal thoracic artery and obtuse marginal artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	0	2 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	1 (50)	
Конкурентный кровоток Competitive flow	1 (50)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	0	
Причина не установлена Cause not defined	0	

Таблица 5.

Дисфункция МФС «конduit-артерия» с использованием ПВГА в зависимости от целевой КА и причины, вызвавшей её (данные представлены в виде n, %).

Table 5.

Dysfunctions of coronary bypasses which included right internal thoracic artery as the graft, according to the target coronary artery and cause of the dysfunction (data are presented as proportions).

Примечания: МФС – морфофункциональная система, ПВГА – правая внутренняя грудная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия, КА – коронарные артерии, АС – атеросклероз.

Таблица 6.

Дисфункция МФС «конduit-артерия» с использованием БПВ в зависимости от целевой КА и причины, вызвавшей её (данные представлены в виде n, %).

Table 6.

Dysfunctions of coronary bypasses which included saphenous vein as the graft, according to the target coronary artery and cause of the dysfunction (data are presented as proportions).

Примечания: МФС – морфофункциональная система, БПВ – большая подкожная вена, ДВ – диагональная ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ВТК – ветвь тупого края, КА – коронарные артерии, АС – атеросклероз.

Причины дисфункции МФС «конduit-артерия» Causes of coronary bypass dysfunction		Общее количество дисфункций Total dysfunctions
БПВ-ДВ, n, % Anastomosis between saphenous vein and diagonal branches of left anterior descending artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	6 (60)	10 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	3 (30)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	1 (10)	
Причина не установлена Cause not defined	0	
БПВ-ПКА, n, % Anastomosis between saphenous vein and right coronary artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	18 (69,2)	26 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	2 (7,6)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	5 (19,2)	
Причина не установлена Cause not defined	1 (4)	
БПВ-ВТК, n, % Anastomosis between saphenous vein and obtuse marginal artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	8 (44,4)	18 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	1 (5,5)	
Конкурентный кровоток Competitive flow	5 (28)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	3 (16,6)	
Причина не установлена Cause not defined	1 (5,5)	

Таблица 7.

Дисфункция МФС «конduit-артерия» с использованием ЛА в зависимости от целевой КА и причины, вызвавшей её (данные представлены в виде n, %).

Table 7.

Dysfunctions of coronary bypasses which included radial artery as the graft, according to the target coronary artery and cause of the dysfunction (data are presented as proportions).

Причины дисфункции МФС «конduit-артерия» Causes of coronary bypass dysfunction		Общее количество дисфункций Total dysfunctions
ЛА-ПКА, n, % Anastomosis between radial artery and right coronary artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	1 (33,3)	3 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	0	
Дегенерация шунта Graft degeneration	1 (33,3)	
Причина не установлена Cause not defined	1 (33,3)	

ЛА-ВТК, n, %		
Anastomosis between radial artery and obtuse marginal artery, n, %		
Плохое дистальное русло КА Poor distal bed	1 (50)	2 (100)
Прогрессирование АС КА Progression of coronary atherosclerosis	0	
Конкурентный кровоток Competitive flow	1 (50)	
Дегенерация шунта Graft degeneration	0	
Причина не установлена Cause not defined	0	

Примечания: МФС – морфофункциональная система, ЛА – лучевая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ВТК – ветвь тупого края, КА – коронарные артерии, АС – атеросклероз.

Обсуждение

В настоящее время понятие «дисфункция коронарного шунта» всё чаще обсуждается в контексте состояния целевой КА, в зоне ответственности которой проводится реваскуляризация [2]. Ни у кого не вызывает сомнения, что на проходимость шунтов, особенно в отдалённый период наблюдения, оказывает влияние большое количество факторов, включая предоперационные (АС и атеросклероз Мönckeberg'a, варикозная болезнь и флебоэктазия, предшествующие трансрадиальные ангиографии), интраоперационные (неделикатное выделение и нерациональная консервация кондуита, технические особенности наложения анастомоза, недооценка или переоценка степени стеноза КА), а также постоперационные (низкая приверженность к лечению статинами, антиагрегантами и блокаторами кальциевых каналов, прогрессирование коронарного АС и другие). Однако всё это влияет не только на шунт, но и на саму целевую КА, что предопределяет их тесную взаимосвязь, которая выражается в виде МФС «конduit-артерия», где каждый элемент влияет друг на друга, стараясь поддержать равновесное состояние системы [3]. С одной стороны, осуществляется доказанный коронаропротективный эффект шунтов, особенно в случае использования аутоартериальных кондуитов, с другой – КА отвечает своими гемодинамическими факторами, способными опосредованно влиять на шунт [4, 5]. Однако это не ограничивается только крупными морфологическими изменениями, сам процесс контакта эндотелиальных клеток шунта и КА по механизму паракринного взаимодействия, в образованном неоваскулярном континууме, вызывает тонкую регуляцию такой системы [6].

В настоящей работе были анализированы МФС «конduit-артерия» с использованием различных кондуитов и в различных коронарных бассейнах. Среди трёх наиболее частых причин дисфункций этих систем явились: плохое дистальное русло КА, конкурентный коронарный

кровоток, а также дегенеративные изменения самого шунта. Как показывают некоторые исследования, изменение КА или шунта отражается друг на друге, демонстрируя тем самым взаимный и системный характер их взаимодействия, определяя, в конечном счете, качество шунтирования и дальнейшие сердечно-сосудистые события [1, 2].

Характерным для систем с использованием аутоартериальных кондуитов оказалась их дисфункция по причине конкурентного коронарного кровотока, который вызывал в последующем стенозы и окклюзии шунтов. Практически все варианты МФС «конduit-артерия» с ВГА, такие, как ЛВГА-ПНА, ЛВГА-ДВ, ПВГА-ПНА, ПВГА-ПКА наиболее часто имели дисфункции, находясь в состоянии коронарной конкуренции, определяемой по ретроградному потоку крови в шунт во время систолы либо по наличию межсистемных коллатералей, говорящих в пользу имеющихся дополнительных путей кровоснабжения шунтируемой зоны [7]. С другой стороны, для указанных выше систем не была характерной причина в виде прогрессирования АС в КА, что может быть связано с их коронаропротективным потенциалом, заключающимся в антиатерогенной защите ВГА-шунта как самого себя, так и КА за счёт продукции NO, простагличина и тканевого активатора плазминогена [4]. В целом, по некоторым данным, явные признаки АС в ВГА встречаются крайне редко и составляют порядка 2,5%, однако имеются данные, что проявления начальных атеросклеротических изменений в виде утолщения интимы может наблюдаться достаточно часто и ассоциированы с такими факторами, как возраст, пол, почечная дисфункция и наличие ПИКС [8, 9].

Среди систем с применением БПВ, а именно БПВ-ДВ, БПВ-ВТК и особенно БПВ-ПКА, в качестве причины дисфункции превалировало наличие плохого дистального коронарного русла. В пользу этого говорят некоторые работы по изучению несостоятельности аутовенозных шунтов, в частности исследование PRAGUE-4, в котором

было показано, что риск возникновения окклюзии БПВ-шунта выше при использовании её в бассейнах ПКА и ВТК по сравнению с бассейном ПНА [10].

Примечательно, что так же, как и МФС «конduit-артерия» с использованием ВГА, системы с БПВ имели в качестве причины дисфункции лишь единичный случай явного прогрессирования АС КА, определяемого ангиографически в зоне хирургического анастомоза и дистальнее его. Однако можно предположить, что часть причин, связанных с плохим дистальным руслом, вероятно ассоциировано также с прогрессированием АС, поскольку аутолены никак не защищают КА от него и сами подвержены поражению, что особенно проявляется с истечением времени в отдалённом послеоперационном периоде [11]. Что касается дегенерации аутовенозного шунта, рассматриваемого также в качестве причины дисфункции таких МФС «конduit-артерия», как БПВ-ПКА и БПВ-ВТК, то она представляется вполне закономерной, в силу того, что в сроки наблюдения 10 лет одним из главных механизмов несостоятельности ауто-вен является процесс АС [10].

Нужно отметить, что различные КА, как и различные кондуиты, имеют свои особенности, в том числе в зависимости от локализации, что отражается как на коронарной гемодинамике, изучаемой экспериментально, так и на частоте развития АС, демонстрируемой в ходе анализа ангиограмм [12, 13]. Так, по данным Giannoglou G.D. et al., встречаемость АС в ПНА и ПКА различна и составляет при изолированном их поражении 34,7% и 6,5% соответственно [14]. Это объясняется тем, что движение крови по ПНА не такое, как в бассейне ПКА. Для последней характерен более равномерный поток во время сердечного цикла в отличие от ПНА, где происходит выраженное систолическое снижение, сопровождаемое в последующем значительным диастолическим приростом, приводящим, в свою очередь, к изменению напряжения сдвига сосудистой стенки – именно эти колебания способствуют большей её склонности к развитию АС [15]. Однако, несмотря на выше указанный факт, именно из-за склонности бассейна ПКА к прогрессированию уже существующего в ней АС, в том числе в виде хронической её окклюзии, наиболее часто имеет место неполная реваскуляризация миокарда, когда КШ в этом коронарном бассейне не проводят в силу высокой частоты дисфункции БПВ-шунтов [16, 17]. Это также показательно, в частности, в отношении

системы БПВ-ПКА, изучаемой в рамках настоящего исследования, так как она чаще всех имела, по данным предоперационной КАГ, хроническую окклюзию КА.

Что касается группы систем с использованием ЛА в виде ЛА-ПКА и ЛА-ВТК, то она была малочисленна, и отметить достоверно какую-либо тенденцию оказалось проблематично, что указывало на одно из имеющихся ограничений настоящей работы. Вместе с этим, для указанных систем также были характерны единичные случаи основных причин дисфункций, факторами риска которых, например, в случае дегенерации ЛА-шунта и коронарной конкуренции, как показывают исследования, мог быть проксимальный стеноз сопряжённой с ним КА менее 75% [18].

В целом, если экстраполировать проходимость шунтов на функционирование МФС «конduit-артерия», то возможно получить очень схожие статистические данные, в связи с тем, что дисфункция шунтов всегда отражает дисфункцию всей системы. Так, исходя из результатов настоящей работы, удовлетворительное функционирование спустя 10 лет ЛВГА-шунтов составило около 80%, ПВГА – 74%, БПВ – 66%, а ЛА – 59%, что в целом соответствовало другим исследованиям, в частности, Gaudino M. et al. [19]. Исходя из этого, можно говорить, что МФС «конduit-артерия» с использованием указанных кондуитов функционировала с такой же частотой, а её дисфункция приравнивалась к частоте дисфункций шунтов. Вместе с тем, нужно учитывать, так называемые, латентные случаи несостоятельности МФС «конduit-артерия», например, когда в БПВ-шунте в отсутствие какого-либо очевидного изменения имеется только гипертрофия его интимы, которая практически не визуализируется на КШГ, однако уже отмечается уменьшение просвета дистального русла шунтируемой КА в связи с возможным прогрессированием АС. Очевидно, что в подобной ситуации количество дисфункций МФС «конduit-артерия» окажется существенно больше, и указанный факт может иметь важное практическое значение, так как изменение в одной из частей такой системы способно сигнализировать о потенциальном изменении в другой, даже если в настоящий момент нет никаких видимых проявлений. Полученные данные требуют осмысления, а также проведения дальнейших исследований, в том числе с целью разработки ранней профилактики дисфункции МФС «конduit-артерия» в целом и коронарных шунтов в частности.

Заключение

Доказано, что основными причинами и связанными с ними последующими механизмами дисфункций МФС «конduit-артерия» с ис-

пользованием ЛВГА и ПВГА является конкурентный кровоток, в то время как для систем с БПВ – наличие плохого дистального коронарного русла.

Литература:

- Hwang H.Y., Paeng J.C., Kang J., Jang M.J., Kim K.B. Relation between functional coronary artery stenosis and graft occlusion after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021;161(3):1010-1018.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.11.072>
- Limanto D.H., Chang H.W., Kim D.J., Kim J.S., Park K.H., Lim C. Coronary artery size as a predictor of Y-graft patency following coronary artery bypass surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(2):e24063. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024063>
- Фролов А.В. Морфофункциональная система «конduit-артерия». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(1):112-122. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122>
- Kraler S., Libby P., Evans P.C., Akhmedov A., Schmiady M.O., Reinehr M., Camici G.G., Lüscher T.F. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41:2237-2251. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316256>
- Dogan P., Kuyumcu M.S., Demiryapan E., Arisoy F., Ozeke J. Competitive Coronary Flow between the Native Left Anterior Descending Artery and Left Internal Mammary Artery Graft: Is It a Surrogate Angiographic Marker of Over-or-Unnecessary Revascularization Decision in Daily Practice? *Int. J. Angiol.* 2017;26:27-31. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1587695>
- Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Frolov A., Zagorodnikov N., Bogdanov L., Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):8032. <https://doi.org/10.3390/ijms21218032>
- Doenst T., Sousa-Uva M. How to deal with nonsevere stenoses in coronary artery bypass grafting – a critical perspective on competitive flow and surgical precision. *Curr. Opin. Cardiol.* 2022;37(6):468-473. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000993>
- Borović M.M.L., Lalić I.M., Borović S.D., Zaletel I.V., Mutavdžin S.S., Bajčetić M.I., Kostić J.V., Trifunović Z.Z. Structural features of arterial grafts important for surgical myocardial revascularization: Part I – Histology of the internal thoracic artery. *Vojnosanit. Pregl.* 2015;72(10):914-921. <https://doi.org/10.2298/VSP140515079L>
- Fonseca D.A., Antunes P.E., Antunes M.J., Cotrim M.D. Histomorphometric analysis of the human internal thoracic artery and relationship with cardiovascular risk factors. *PLoS ONE*. 2019;14(1):e0211421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211421>
- Xenogiannis I., Zenati M., Bhatt D.L., Rao S.V., Rodés-Cabau J., Goldman S., Shunk K.A., Mavromatis K., Banerjee S., Alaswad K., Nikolakopoulos I., Vemmu E., Karacsonyi J., Alexopoulos D., Burke M.N., Bapat V.N., Brilakis E.S. Saphenous Vein Graft Failure: From Pathophysiology to Prevention and Treatment Strategies. *Circulation*. 2021;144(9):728-745. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163>
- Zhu Y.Y., Hayward P.A., Hare D.L., Reid C., Stewart A.G., Buxton B.F. Effect of lipid exposure on graft patency and clinical outcomes: arteries and veins are different. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014;45(2):323-328. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt261>
- Duanmu Z., Chen W., Gao H., Yang X., Luo X., Hill N.A. A One-Dimensional Hemodynamic Model of the Coronary Arterial Tree. *Front. Physiol.* 2019;10:853. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00853>
- Li J., Liu R., Ji X., Xue H., Zhang G., Wang C., Chen Q., Xue F., Cui L. Insight into the Spectrum of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Urban Han Chinese Population by Coronary Computed Tomography Angiography. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132188>
- Giannoglou G.D., Antoniadis A.P., Chatzizisis Y.S., Louridas G.E. Difference in the topography of atherosclerosis in the left versus right coronary artery in patients referred for coronary angiography. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2010;10:26. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-26>
- Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D., Parcharidis G.E., Louridas G.E. Is left coronary system more susceptible to atherosclerosis than right? A pathophysiological insight. *Int. J. Cardiol.* 2007;116(1):7-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.029>
- Fiddicke M., Fleissner F., Brunkhorst T., Kühn E.M., Obed D., Boethig D., Ismail I., Haverich A., Warnecke G., Sommer W. Coronary artery bypass grafts to chronic occluded right coronary arteries. *JTCVS Open*. 2021;7:169-179. <https://doi.org/10.1016/j.jxon.2021.06.007>
- McKavanagh P., Yanagawa B., Zawadowski G., Cheema A. Management and Prevention of Saphenous Vein Graft Failure: A Review. *Cardiol. Ther.* 2017;6(2):203-223. <https://doi.org/10.1007/s40119-017-0094-6>
- Hosono M., Murakami T., Hirai H., Sasaki Y., Suehiro S., Shibata T. The Risk Factor Analysis for the Late Graft Failure of Radial Artery Graft in Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;25(1):32-38. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.18-00054>
- Gaudino M., Antoniadis C., Benedetto U., Deb S., Di Franco A., Di Giammarco G., Fremes S., Glineur D., Grau J., He G.W., Marinelli D., Ohmes L.B., Patrono C., Puskas J., Tranbaugh R., Girardi L.N., Taggart D.P.; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation*. 2017;136(18):1749-1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027>

References:

- Hwang HY, Paeng JC, Kang J, Jang MJ, Kim KB. Relation between functional coronary artery stenosis and graft occlusion after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(3):1010-1018.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.11.072>
- Limanto DH, Chang HW, Kim DJ, Kim JS, Park KH, Lim C. Coronary artery size as a predictor of Y-graft patency following coronary artery bypass surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(2):e24063. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024063>
- Frolov A.V. Morphological and functional system of graft-artery junctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):112-122. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122>
- Kraler S, Libby P, Evans PC, Akhmedov A, Schmiady MO, Reinehr M, Camici GG, Lüscher TF. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:2237-2251. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316256>
- Dogan P, Kuyumcu MS, Demiryapan E, Arisoy F, Ozeke J. Competitive Coronary Flow between the Native Left Anterior Descending Artery and Left Internal Mammary Artery Graft: Is It a Surrogate Angiographic Marker of Over-or-Unnecessary Revascularization Decision in Daily Practice? *Int J Angiol.* 2017;26:27-31. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1587695>
- Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Frolov A, Zagorodnikov N, Bogdanov L, Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8032. <https://doi.org/10.3390/ijms21218032>
- Doenst T, Sousa-Uva M. How to deal with nonsevere stenoses in coronary artery bypass grafting – a critical perspective on competitive flow and surgical precision. *Curr Opin Cardiol.* 2022;37(6):468-473. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000993>
- Borović MML, Lalić IM, Borović SD, Zaletel IV, Mutavdžin SS, Bajčetić MI, Kostić JV, Trifunović ZZ. Structural features of arterial grafts important for surgical myocardial revascularization: Part I – Histology of the internal thoracic artery. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(10):914-921. <https://doi.org/10.2298/VSP140515079L>
- Fonseca DA, Antunes PE, Antunes MJ, Cotrim MD. Histomorphometric analysis of the human internal thoracic artery and relationship with cardiovascular risk factors. *PLoS ON.* 2019;14(1):e0211421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211421>
- Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, Rao SV, Rodés-Cabau J, Goldman S, Shunk KA, Mavromatis K, Banerjee S, Alaswad K, Nikolakopoulos I, Vemmu E, Karacsonyi J, Alexopoulos D, Burke MN, Bapat VN, Brilakis

- ES. Saphenous Vein Graft Failure: From Pathophysiology to Prevention and Treatment Strategies. *Circulation*. 2021;144(9):728-745. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163>
11. Zhu YY, Hayward PA, Hare DL, Reid C, Stewart AG, Buxton BF. Effect of lipid exposure on graft patency and clinical outcomes: arteries and veins are different. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(2):323-328. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt261>
 12. Duanmu Z, Chen W, Gao H, Yang X, Luo X, Hill NA. (2019) A One-Dimensional Hemodynamic Model of the Coronary Arterial Tree. *Front Physiol*. 2019;10:853. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00853>
 13. Li J, Liu R, Ji X, Xue H, Zhang G, Wang C, Chen Q, Xue F, Cui L. (2015) Insight into the Spectrum of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Urban Han Chinese Population by Coronary Computed Tomography Angiography. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132188>
 14. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Louridas GE Difference in the topography of atherosclerosis in the left versus right coronary artery in patients referred for coronary angiography. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2010;10:26. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-26>
 15. Chatzizisis YS, Giannoglou GD, Parcharidis GE, Louridas GE. Is left coronary system more susceptible to atherosclerosis than right? A pathophysiological insight. *Intern J Cardiology*. 2007;116(1):7-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.029>
 16. Fiddicke M, Fleissner F, Brunkhorst T, Kühn EM, Obied D, Boethig D, Ismail I, Haverich A, Wamecke G, Sommer W. Coronary artery bypass grafts to chronic occluded right coronary arteries. *JTCVS Open*. 2021;7:169-179. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.06.007>
 17. McKavanagh P, Yanagawa B, Zawadowski G, Cheema A. Management and Prevention of Saphenous Vein Graft Failure: A Review. *Cardiol Ther*. 2017;6(2):203-223. <https://doi.org/10.1007/s40119-017-0094-6>
 18. Hosono M, Murakami T, Hirai H, Sasaki Y, Suehiro S, Shibata T. The Risk Factor Analysis for the Late Graft Failure of Radial Artery Graft in Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;25(1):32-38. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.18-00054>
 19. Gaudino M, Antoniadis C, Benedetto U, Deb S, Di Franco A, Di Giammarco G, Fremes S, Glineur D, Grau J, He GW, Marinelli D, Ohmes LB, Patrono C, Puskas J, Tranbaugh R, Girardi LN, Taggart DP; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation*. 2017;136(18):1749-1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.02>

Сведения об авторах

Фролов Алексей Витальевич, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6)

Вклад в статью: написание статьи, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-1746-8895

Загородников Никита Игоревич, сердечно-сосудистый хирург отделения нейрохирургии ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6)

Вклад в статью: формирование базы данных.

ORCID: 0000-0003-3539-0291

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6)

Вклад в статью: написание статьи, корректура статьи.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6)

Вклад в статью: корректура статьи.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Authors

Dr. Alexey V. Frolov, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher, Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1746-8895

Dr. Nikita I. Zagorodnikov, MD, Cardiovascular Surgeon, Neurosurgery Unit, Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-3539-0291

Prof. Roman S. Tarasov, MD, DSc, Head of the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Prof. Evgeny V. Grigoriev, MD, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Статья поступила: 11.04.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.04.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.152.21-032-036.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>

ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ: ДЕТАЛИ СОЗДАЮТ «КАРТИНУ». ЧАСТЬ I. HIF-1

ИГНАТЕНКО Г.А.*, БОНДАРЕНКО Н.Н., ТУМАНОВА С.В., ИГНАТЕНКО Т.С., КАЛУГА А.А., ВАЛИГУН Я.С.

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, Россия

Резюме

В обзоре представлен сравнительный анализ научных данных о структурно-функциональных особенностях субъединиц (HIF-1 α и HIF-1 β) транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1). Описаны различия основной регуляторной субъединицы HIF-1 α и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β , чувствительность к эндо- и экзогенным регуляторам их стабильности, внутриклеточное содержание в зависимости от обеспеченности клетки кислородом (условия нормоксии и гипоксии). При нормоксии внутриклеточное содержание HIF-1 α определяется кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами. Кислородзависимая ферментная деградация HIF-1 α осуществляется путем PHD-зависимого гидроксилирования, VHL-зависимого убиквитинирования и FIH-1-зависимого гидроксилирования. Кислород-независимые пути регуляции пула HIF-1 α включают: 1) транскрипцию генов HIF-1 α (Notch и/или NF- κ B-зависимых, STAT3 и Sp1 цитокин-зависимых), 2) трансляцию мРНК (сар-зависимый или IRES-зависимую, а также цитокин-зависимую активацию пути PI-3K/AKT при действии факторов роста и вазоактивных гормонов), 3) белок-белковые взаимодействия, 4) различные механизмы посттрансляционной модификации. Изменения активности ферментов цикла Кребса и активные формы кислорода обеспечивают стабильность HIF-1 α посредством ингибирования активности PHD и снижения убиквитин-протеасомной деградации. PHD-не-

зависимыми посттрансляционными стабилизаторами HIF-1 α являются цитозольная редуктаза NQO1, сиртуин-2, простагландин E₂, рецептор активированной протеинкиназы C1, конкурирующий с белком теплового шока 90, Hdm2 человека (природный ингибитор p53), гликогенсинтазкиназа 3 β , а негативными модификаторами выступают ферменты – метилтрансфераза SET7/9, лизин-специфическая деметилаза-1, поло-подобная киназа 3, β -аррестин-2, казеинкиназа-1. В гипоксических условиях негидроксилированные субъединицы HIF-1 α , мигрируют в ядро, где гетеродимеризуются с HIF-1 β , гетеродимеры HIF-1 α / β связывают основную консенсусную последовательность 5'-(A/G)CGTG-3' внутри элемента реакции на гипоксию (HRE) генов-мишеней, рекрутируют коактиваторы (p300, модифицирующие гистоны, ферменты, считыватели гистонов, белки ремоделирования хроматина и белки-посредники для стимуляции транскрипции генов-мишеней с помощью РНК-полимеразы II), в результате образуется HIF-1, действующий как фактор транскрипции генов-мишеней, обеспечивающих метаболическое перепрограммирование с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз (гены, кодирующие переносчики глюкозы (GLUT1 и GLUT3), гены гликолитических ферментов гексокиназы 1 и 2 (HK1 и HK2), фосфоглицераткиназы 1), а также гены эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов FLT1 и FLK1, эндотелина 1 и ангиопоэтина 1, результатом чего является адаптация к гипоксии.

Для цитирования:

Игнатенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В., Игнатенко Т.С., Калуга А.А., Валигун Я.С. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть I. HIF-1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>

*Корреспонденцию адресовать:

Игнатенко Григорий Анатольевич, 283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Игнатенко Г. А. и др.

Ключевые слова: фактор, индуцируемый гипоксией-1, регуляция стабильности HIF-1 α , тканевая гипоксия, внутриклеточное метаболическое перепрограммирование.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Список сокращений: АМФ – аденозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, АМПК – АМФ-активируемая протеинкиназа, С-TAD – С-концевой домен трансактивазии HIF-1, Fe²⁺

– ион железа, FIH-1 – фактор, ингибирующий HIF-1, GLUT1 – переносчик глюкозы 1, GLUT3 – переносчик глюкозы 3, HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией, 1 α , HIFs – суперсемейство транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией, HK1 – гексокиназа 1, HK2 – гексокиназа 2, HRE – элементы реакции на гипоксию, HSP90 – белок теплового шока 90, N-TAD – С-концевой домен трансактивазии, ODD – домен кислород-зависимой деградации, PHD – пролилгидроксилаза, pVHL – белок фон Хиппеля-Линдау, SIRT 2 – сиртуин 2, TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста бета1, TNF- α – фактор некроза опухоли- α , VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

REVIEW ARTICLE

HYPOXIA-INDUCIBLE FACTORS: DETAILS CREATE A PICTURE. PART I. HIF-1

GRIGORIY A. IGNATENKO *, NADEZHDA N. BONDARENKO, SVETLANA V. TUMANOVA, TATYANA S. IGNATENKO, ALEXANDER A. KALUGA, YANINA S. VALIGUN

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk People's Republic, Donetsk, Russian Federation

English ►

Abstract

The review presents a comparative analysis of scientific data on the structural and functional characteristics of subunits (HIF-1 α and HIF-1 β) of hypoxia-inducible transcription factor-1 (HIF-1). Differences between the main regulatory HIF-1 α subunit and the constitutively expressed HIF-1 β subunit, sensitivity to endo- and exogenous regulators of their stability, and intracellular content depending on the cell's oxygen supply state (normoxia and hypoxia conditions) are described. In normoxia, the intracellular content of HIF-1 α is determined by oxygen-dependent and oxygen-independent mechanisms. Oxygen-dependent enzymatic degradation of HIF-1 α occurs by PHD-dependent hydroxylation, VHL-dependent ubiquitination, and FIH-1-dependent hydroxylation. Oxygen-independent pathways of HIF-1 α pool regulation include: 1) HIF-1 α gene tran-

scription (Notch and/or NF- κ B-dependent, STAT3 and Sp1 cytokine-dependent), 2) mRNA translation (cap-dependent or IRES-dependent, as well as cytokine-dependent activation of the PI-3K/AKT pathway activation under the effect of growth factors and vasoactive hormones), 3) protein-protein interactions, 4) various mechanisms of post-translational modification. Changes in Krebs cycle enzyme activity and active oxygen forms confer HIF-1 α stability through PHD activity inhibition and reduction of ubiquitin-proteasome degradation. PHD-independent post-translational stabilizers of HIF-1 α are: cytosolic reductase NQO1, sirtuin-2, prostaglandin E2, activated protein kinase C1 receptor competing with heat shock protein 90, human Hdm2 (a natural inhibitor of p53), glycogen synthase kinase 3 β , and negative modifiers are enzymes - methyltransferase SET7/9, lysine-specific demethylase-1, sex-like kinase 3, β -arrestin-2, ca-

For citation:

Grigoriy A. Ignatenko, Nadezhda N. Bondarenko, Svetlana V. Tumanova, Tatyana S. Ignatenko, Alexander A. Kaluga, Yanina S. Valigun. Hypoxia-inducible factors: details create a picture. Part I. HIF-1. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>

*Corresponding author:

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, 16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Prof. Grigoriy A. Ignatenko, et al.

sein kinase-1. Under hypoxic conditions, non-hydroxylated HIF-1 α subunits migrate to the nucleus where they heterodimerize with HIF-1 β , HIF-1 α/β heterodimers bind the main 5'-(A/G)CGTG-3' consensus sequence within the hypoxia-reaction element (HRE) of the target genes, and recruit co-activators (p300, histone modifying enzymes, histone readers, chromatin remodeling proteins, and mediator proteins for target genes transcription enhancement with the aid of RNA polymerase II), resulting in the formation of HIF-1, acting as a transcription factor for the target genes providing metabolic reprogramming from oxidative phosphorylation to anaerobic glycolysis (genes encoding

glucose transporters (*GLUT1* and *GLUT3*), genes for glycolytic enzymes hexokinase 1 and 2 (*HK1* and *HK2*), phosphoglycerate kinase 1), as well as genes for erythropoietin, vascular endothelial growth factor and its receptors FLT1 and FLK1, endothelin 1 and angiopoietin 1, resulting in adaptation to hypoxia.

Keywords: hypoxia inducible factor-1, regulation of HIF-1 α stability, tissue hypoxia, intracellular metabolic reprogramming

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

В основе жизнедеятельности каждой клетки организма (выполнение неспецифических и специфических функций) лежит внутриклеточный энергетический гомеостаз, который подчиняется первому закону термодинамики биологических систем и обеспечивается непрерывным чередованием управляемых биохимических процессов продукции (синтеза) и потребления (расщепления) аденозинтрифосфата (АТФ) для оптимального неравновесного термодинамического состояния [1]. Согласно принципам детерминизма, клеточное энергообразование и энерготраты происходят по определенным устойчивым схемам, что подразумевает автоматическое включение универсальной реакции на внешнее событие. Одним из таким «возмущающих» внешних событий является гипоксия – дефицит внутриклеточного O₂ для поддержания физиологических энергозависимых процессов, возникающий в результате повышенного потребления O₂ и/или снижения его поступления в ткани [2].

Закономерным видится возникновение при гипоксии неблагоприятных условий для протекания O₂-зависимых метаболических реакций - аэробного гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования, что проявляется снижением энергообразования и запускает внутриклеточные реакции адаптационного характера. Универсальной адаптационной реакцией клеток на гипоксию является перестройка энергообразующей метаболической стратегии с преимущественно митохондриального дыхания на альтернативный цитоплазматический метабо-

лический путь – анаэробный гликолиз с целью сохранения определенного уровня АТФ и удовлетворения своих энергетических потребностей [3]. Это метаболическое переключение в ответ на гипоксию инициируется аллостерическим контролем гликолитических ферментов с помощью АТФ.

Когда в условиях гипоксии окислительное фосфорилирование ингибируется, вырабатывается малое количество молекул АТФ, при этом снижается соотношение аденозинтрифосфат/аденозинмонофосфат [АТФ]/[АМФ], характеризующего сопряженность энергопроизводящих и энергопотребляющих внутриклеточных процессов [4]. Это уменьшение [АТФ]/[АМФ] снижает аллостерическое ингибирование АТФ на гликолитическом ферменте фосфофруктокиназе, в результате чего активированный фермент использует АТФ для производства фруктозо-1,6-бисфосфата - соединение, которое может легко расщепляться на фосфорилированные трехуглеродные фрагменты, из которых на последующих этапах извлекается энергия. Кроме того, в условиях гипоксии уменьшение [АТФ]/[АМФ] снижает аллостерическое ингибирование АТФ на пируваткиназе, что приводит к образованию пирувата из фосфоенолпирувата, при этом фруктозо-1,6-бисфосфат активирует пируваткиназу, чтобы способствовать полному прохождению через гликолитический путь. Таков стереотипный алгоритм адаптивных реакций эукариотической клетки, направленных на восстановление внутриклеточного пула АТФ при дефиците O₂ [3].

Вслед за аллостерической регуляцией гликолиза в условиях гипоксии имеет место изменение экспрессии генов и транскрипции бел-

ков (переносчиков глюкозы и гликолитических ферментов) с помощью метаболического переключателя - гипоксией индуцируемых факторов (HIFs, hypoxia-inducible factors) [5]. HIFs представляет собой суперсемейство транскрипционных факторов, активация которых является следствием снижения количества O_2 в клетках и выполняет главную роль в клеточных ответах на снижение доступности кислорода посредством экспрессии сотен генов, зависящих от гипоксии [6]. Эти гены участвуют в таких процессах, как ангиогенез, энергетический обмен, эритропоэз и выживание клеток, следовательно, способствуют кислородному гомеостазу в гипоксических тканях [7, 8].

Структура и свойства фактора, индуцируемого гипоксией-1 и его субъединиц

В 1995 г. G.L.Wang и G.L.Semenza [9] с помощью ионообменной диэтиламиноэтилцеллюлозы и ДНК-аффинной хроматографии очистили и идентифицировали гетеродимерный ДНК-связывающий белок (фактор транскрипции), состоящий из двух субъединиц: основной регуляторной субъединицы HIF-1 α (120 кДа) и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β (91-94 кДа). HIF-1 α называют также кислород-лабильной субъединицей, специфичной для ответа на гипоксию, которая гетеродимеризуется с субъединицей HIF-1 β (известной как ядерный транслокатор арилуглеводородного рецептора или ARNT, участвующий в клеточном ответе на токсины окружающей среды) с образованием фактора транскрипции HIF-1. Субъединица HIF-1 β нечувствительна к концентрации кислорода, и ее экспрессия в клетках не зависит от нормоксии или гипоксии [10]. Следует подчеркнуть, что во многих публикациях при обсуждении молекулярных механизмов действия HIF-1, состоящего из α - и β -субъединиц, исследователи часто отождествляют с ним α -субъединицу, которая опосредует большую часть эффектов HIF-1, хотя физиологические эффекты данных белков различны [11], а прикладное значение HIF-1 в реализации лечебного действия гипокситерапии – велико [12].

Кроме молекулярной массы, HIF-1 α и HIF-1 β отличаются своими свойствами. Так, белок HIF-1 β конститутивно активен, постоянно находится в ядре клеток и стабилен в отношении эндо- и экзогенных регуляторов, независимо от метаболического состояния клетки (аэробное или гипоксическое), тогда как цитоплазматиче-

ский белок HIF-1 α в нормоксических условиях быстро расщепляется и практически не выявляется, обнаруживается только в условиях гипоксии [13]. Период полужизни HIF-1 α в условиях физоксии составляет всего несколько минут. HIF-1 α содержит два трансаktивационных домена, называемых N-TAD (N-концевой трансаktивационный домен) и C-TAD (C-концевой трансаktивационный домен), необходимые для активации генов-мишеней. Недавнее исследование показало, что при нормоксии C-TAD неактивен из-за гидроксирования специфического остатка аспарагина с помощью диоксигеназы FIH-1 (фактор, ингибирующий HIF), а N-TAD активен. Домен кислород-зависимой деградации (ODD) представляет собой высококонсервативный домен, контролирующей активность и стабильность HIF-1 α , поскольку он содержит ключевые остатки аспарагина (N) и пролина (P), предназначенные для гидроксирования в нормоксических условиях и перекрывает N-TAD [14].

Контроль экспрессии HIF-1 α может избирательно регулироваться на уровне транскрипции, трансляции и стабильности белка. В 1999 г. G.L.Semenza [15] показал, что экспрессия HIF-1 α и транскрипционная активность HIF-1 увеличиваются экспоненциально по мере снижения концентрации клеточного O_2 . По мере получения новых фактов сформировались две точки зрения относительно взаимозависимости данных двух факторов: 1) концентрация O_2 строго регулирует содержание белка HIF-1, 2) HIF-1 функционирует как главный регулятор гомеостаза O_2 .

У млекопитающих мРНК HIF-1 α и HIF-1 β обнаружены во всех тканях и типах клеток человека, что может свидетельствовать об универсальности и стереотипности реакций, обеспечиваемых HIF-1. Подтверждением данной гипотезы служит заключение В. А. Приходько и соавт. [16] о том, что нарушение доставки кислорода в клетку при гипоксии и уменьшение продукции энергии, приводящее к уменьшению уровня внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопряженному подавлению энергозависимых процессов, проявляется мультисистемностью и полиорганностью ассоциированных с гипоксией функционально-метаболических нарушений. HIF-1, в свою очередь, регулирует транскрипцию многих генов, участвующих в клеточных и системных реакциях на гипоксию, включая дыхание, вазо-

дилатацию, анаэробный метаболизм, эритропоэз и ангиогенез.

In vitro в большинстве культур клеточных линий уровни мРНК HIF-1 α демонстрируют стационарную экспрессию независимо от напряжения кислорода в клетках и отсутствие ассоциации с гипоксией. В отличие от условий *in vitro*, уровни мРНК HIF-1 α *in vivo* значимо увеличиваются в ответ на гипоксию в органах с высоким уровнем потребления O₂: головном мозге, сердце, почках, легких и скелетных мышцах [17]. Тем не менее, и в других органах с менее выраженным окислительным фосфорилированием отмечается значимые уровни мРНК HIF-1 α при дефиците доставки O₂.

При тканевой нормоксии HIF-1 α конститутивно синтезируется и подвергается разрушению убиквитин-протеасомным путем (период полураспада <5 мин). Этот процесс опосредован кислородзависимым протеолизом HIF-1 α пролилгидроксилазами, специфическим связыванием pVHL (продукта гена-супрессора опухоли фон Хиппеля-Линдау) [18]. pVHL является частью мультибелкового комплекса, включающего элонгин В, элонгин С, Rbx1 и Cul2 и функционирующего как убиквитинлигаза ЕЗ, которая только в присутствии O₂ напрямую связывается с HIF-1 α и нацелена на ее полиубиквитилирование и протеасомозависимую деградацию [19].

Внутриклеточный O₂, не вовлеченный в окислительное фосфорилирование, выступает в роли ко-фактора семейства Fe²⁺ и 2-оксоглутарат-зависимых (2-OG) диоксигеназ, называемых ферментами домена пролилгидроксилазы – PHD1-3, и одиночной аспарагингидроксилазы, называемой фактором, ингибирующим HIF (FIH) [20]. Эти ферменты используют O₂ в качестве ко-субстрата, обеспечивающего молекулярную основу для кислородочувствительной функции, что определяет зависимость их активности от степени физоксии и гипоксии, а также позволило назвать их датчиками кислорода ввиду способности регулировать стабильность HIF-1 α соответственно уровня внутриклеточного O₂ [21]. Путем изотопных исследований установлено, что PHD и FIH1 включают в свои продукты два атома молекулярного кислорода – один атом кислорода используется при окислительном декарбоксилировании 2-оксоглутарата (2OG) с образованием сукцината и CO₂, а другой встраивается непосредственно в окисленный аминокислотный остаток HIF-1 α .

Экспрессия мРНК ферментов PHD имеет тканеспецифические особенности, что принципиально важно для оценки содержания субъединиц HIF-1 α в различных клетках. Поскольку PHD нуждается в кислороде и 2-оксоглутарате в качестве субстратов, а Fe²⁺ и аскорбат в качестве кофакторов для их диоксигеназных эффектов на P402 и P564 HIF-1 α , генные продукты, влияющие на внутриклеточные уровни этих молекул, модулируют активность HIF-1 α в нормоксических условиях [22].

В условиях тканевой нормоксии семейство пролил-4-гидроксилаз (PHD1-4), в первую очередь PHD2 (известная также как EGLN1), гидроксилируют чувствительные к кислороду HIF-1 α , что дестабилизирует ее посттрансляционным образом [23]. Механизм дестабилизации HIF-1 α заключается в транс-4-гидроксилировании специфических остатков пролина в NH₂-концевом домене кислородзависимой деградации (NODD, Pro402 на HIF-1 α), в COOH-концевом домене деградации кислорода (CODD, Pro564 на HIF-1 α) и остатка аспарагина в С-концевом домене трансактиваации (Asn-803). Модифицированные таким образом субъединицы HIF-1 α с фрагментами P402 / P564 и ацетилированными фрагментами K532 распознаются комплексом убиквитинлигазы ЕЗ (белок фон Хиппеля-Линдау, pVHL) и метятся для убиквитинирования, протеасомной деградации и, как результат, сопровождаются снижением трансактивационной активности HIF-1 α [24]. Помимо убиквитинирования, pVHL может блокировать HIF, привлекая к нему белки-репрессоры, препятствующие последующей активации транскрипции генов-мишеней.

Иной кислородзависимый основной механизм негативной регуляции пути HIF-1 α при нормоксии заключается в контроле трансактивации HIF-1 α без участия pVHL. При этом кислородзависимое гидроксилирование остатка аспарагина (Asn 803) домена трансактивации C-TAD с помощью фактора, ингибирующего HIF-1 (FIH-1, аспаргинилгидроксилаза), приводит к его конформационным изменениям и блокирует последующее связывание с белками-коактиваторами транскрипции (CREB-связывающим белком и p300), отменяя последующую опосредованную HIF-1 транскрипцию гена [25]. Обращает внимание и способность FIH поддерживать свою активность при более низком напряжении O₂ за счет более высокого сродства к кислороду, чем PHD [26].

Таким образом, при нормоксии подавление активности HIF-1 осуществляется путем активации различных кислород-зависимых механизмов деградации HIF-1 α – опосредованных PHD-зависимым гидроксированием, VHL-зависимым убиквитинированием и FIH-1-зависимым гидроксированием [27].

Кислород-независимая регуляция активности HIF-1 α в условиях нормоксии

Накопленная в последнее десятилетие информация позволила установить многочисленные дополнительные, не зависящие от кислорода механизмы регуляции активности HIF-1 на уровне инициации транскрипции, инициации трансляции мРНК, образования гетеродимера, транслокации в ядро и трансактивации, белок-белкового взаимодействия [28, 29].

Важным этапом регуляции экспрессии HIF-1 α является инициация трансляции мРНК. Трансляция иницируется через сар-зависимый или IRES-зависимый механизм, а также используя PI3K/Akt путь [30]. Также было обнаружено, что Y-бокс-связывающие белки (YB-1) напрямую связываются с уникальной второй структурой 5'-нетранслируемой области мРНК HIF-1 α и усиливают инициацию ее трансляции [17].

Однако наибольшее влияние на активность HIF-1 оказывает посттрансляционная модификация белка HIF-1 α , которая может быть реализована различными путями (фосфорилирование, SUMOилирование, ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и эпигенетическая модификация) и вызывать как позитивные, так и негативные эффекты.

Путь HIF-1 α может дополнительно модулироваться транскрипционными факторами, такими как NF- κ B, микроРНК (миРНК), длинными некодирующими РНК (lncRNA) и множественными посттрансляционными модификациями [31]. В условиях нормоксии IL-1 β активирует белок HIF-1 α и HIF-1-чувствительный ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) посредством пути, зависящего от ядерного фактора карра В (NF κ B). Опосредованная IL-1 β индукция HIF-1 α использует посттранскрипционный механизм, антагонистичный VHL-зависимой деградации HIF-1 α , что приводит к повышению стабильности белка HIF-1 α . Опосредованная IL-1 β экспрессия NF κ B-зависимой циклооксигеназы-2 служила положительным эффектором для индукции HIF-1 α ,

хотя простагландин E₂ (физиологический продукт циклооксигеназы-2), индуцировал белок HIF-1 α дозозависимым образом [32]. Цитокины (инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста тромбоцитов, вазоактивные гормоны – ангиотензин II и тромбин) и онкоген v-Src приводят к активации пути PI-3K/AKT и, как результат, увеличению экспрессии гена HIF-1 α с последующей транскрипцией и созданием мРНК HIF-1 α , трансляцией и синтезом белков-субъединиц HIF-1 α в цитоплазме клетки [33]. TGF- β 1 повышает стабильность белка HIF-1 α путем ингибирования экспрессии пролилгидроксилазы 2 (PHD2). Кроме того, стабилизация HIF-1 α в присутствии передачи сигналов TGF- β 1, дефицита Fe²⁺, митохондриальной дисфункции и гипоксии позволяет активировать элемент ответа на гипоксию (HRE) [34]. HRE активирует гликолитические ферменты и лактатдегидрогеназу, чтобы поддерживать быстрое производство АТФ за счет превращения пирувата в лактат. В отношении роли фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в стабилизации HIF-1 α до настоящего времени существуют противоречия [35]. С одной стороны, получены данные о транскрипционной индукции HIF-1 α с помощью TNF- α , который активирует NF- κ B посредством фосфорилирования ингибиторного κ B (I κ B), а затем связывается с консенсусным сайтом в промоторе HIF-1 α , тем самым повышая уровни мРНК HIF-1 α [36]. С другой стороны, не выявили изменений уровня мРНК при стабилизации HIF-1 α под влиянием TNF- α [2].

Другой тип регуляторного механизма стабильности HIF-1 α не изменяет статус гидроксирования и не связан с системой PHD-VHL. Получены данные, что молекулярный шаперон 90 кДа HSP90 и белковый рецептор для активированной C-киназы 1 конкурентно функционируют, регулируя стабильность HIF-1 α независимо от PHD-VHL способом. Поскольку HSP90 защищает HIF-1 α от PHD-VHL-независимой деградации, RACK1-опосредованная диссоциация HSP90 от домена Per-Arnt-Sim A (PAS-A) HIF-1 α и последующее рекрутирование комплекса убиквитинлигазы элонгин-B/C с HIF-1 α может дестабилизировать HIF-1 α [37].

Выявлен механизм, посредством которого активно регулируется гидроксирование двух остатков пролина, чтобы контролировать стабильность HIF-1 α без прямого ингибирования ферментативной активности PHD. NQO1, первоначально идентифицированный, как цитозо-

льная редуктаза, обладает способностью связываться с доменом ODD HIF-1 α и физически предотвращать взаимодействие HIF-1 α с PHD, что в итоге ингибирует опосредованную протеасомами деградацию HIF-1 α [38].

Механизмы, влияющие на стабильность HIF-1 α , напрямую модулируя его статус убиквитинирования, связаны с эффектами деубиквитинирующих ферментов, выступающих в роли потенциальных стабилизаторов HIF-1 α . Первым фактором, идентифицированным для HIF-1 α , была деубиквитиназа, взаимодействующая с фон-Гиппелем Линдау (VDU2), известная как убиквитин-специфическая протеаза 20 (USP20) [39]. Также были идентифицированы другие деубиквитинирующие ферменты, стабилизирующие HIF-1 α – убиквитин-специфическая протеаза 8, убиквитин карбокси-терминальная гидролаза-1 [40].

Независимые от кислорода негативные регуляторы включают рецептор активированной протеинкиназы C 1 (RACK1), который конкурирует с HSP90 за связывание с HIF-1 α , что способствует деградации последнего; с Hdm2 человека (природным ингибитором p53), который индуцирует протеасомную деградацию HIF-1 α посредством взаимодействия p53-HIF-1 α , а также механизмы, опосредованные p53 и гликогенсинтазкиназой 3 β [27]. Гидроксилирование HIF-аспарагинил препятствует связыванию коактиваторов p300/CBP с C-концевым активационным доменом и таким образом ингибирует активацию транскрипции, влияя на стабильность белка HIF-1 кислород-независимым способом.

Недавно было показано, что сиртуин 2 (SIRT2), который первоначально был клонирован как изоформа семейства НАД⁺-зависимых протеиндеацетилаз, регулирующих клеточный метаболизм в ответ на стресс, дестабилизирует HIF-1 α , используя свою деацетилазную активность [41]. SIRT2 напрямую взаимодействует с HIF-1 α , чтобы деацетилировать HIF-1 α на K709 и усилить взаимодействие HIF-1 α с PHD2. Было подтверждено, что избыточная экспрессия SIRT2 дестабилизирует HIF-1 α , стимулируя пролилгидроксилирование.

Еще одним негативным модулятором стабильности HIF-1 α является эволюционно консервативная серин/треонинкиназа (поло-подобная киназа 3, PLK3), которая, как известно, регулирует прохождение клеточного цикла через M-фазу [78, 79]. D.Xu и соавт. [42] сообщили,

что PLK3 физически взаимодействует с HIF-1 α в условиях гипоксии и фосфорилирует два остатка серина, S576 и S657, чтобы дестабилизировать HIF-1 α . Кроме того, обнаружение того, что одновременные мутации в сайтах фосфорилирования, нацеленных на пролил и PLK3 (P402A, P564A, S576A и S657A), еще больше повышают уровни HIF-1 α , убедительно свидетельствует о том, что PLK3 снижает стабильность HIF-1 α независимым от PHD образом.

Другие события фосфорилирования приводят к снижению стабильности или активности HIF-1 α . Накопленные данные показали, что фосфорилирование специфических остатков серина и треонина HIF-1 α , S551, T555 и S589, все из которых расположены в домене ODD, играет важную роль в PHD-VHL-независимой дестабилизации HIF-1 α . Негативная регуляция HIF-1 α при более длительных периодах гипоксии происходит при участии киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β) – фактора, ответственного за фосфорилирование, так как ее сверхэкспрессия снижает пул HIF-1 α .

SUMOилирование HIF-1 α является еще одной посттрансляционной модификацией, которая влияет на стабильность данной субъединицы HIF-1; однако в настоящее время остается неясным, увеличивает ли SUMOилирование стабильность HIF-1 α или снижает ее.

Негативный регулятор сигнального пути рецептора, связанного с G-белком, β -аррестина2 (Arrb2) при взаимодействии с HIF-1 α способствует его деградации, стимулируя убиквитин-опосредованную 26S протеасомную деградацию HIF-1 α путем рекрутирования PHD2 и pVHL [43].

Помимо основных модификаций, таких как фосфорилирование, SUMOилирование, убиквитинирование, описанных выше, метилирование также играет роль в модуляции стабильности HIF-1 α , которая не имеет отношения к PHD. Недавнее исследование показало, что HIF-1 α метилируется метилтрансферазой SET7/9 в положении K32, и лизин-специфической деметилазой-1, действующей при его деметилировании [44]. Метилирование K32 запускает убиквитин-опосредованный протеолиз HIF-1 α по PHD-VHL-независимому механизму.

Регуляция HIF-1 при тканевой гипоксии

Реакция эукариотических клеток на гипоксию характеризуется специфическими изменениями экспрессии большого числа генов, многие из которых прямо или косвенно регу-

лируются HIF-1. Механизмы активации HIF-1 в условиях тканевой нормоксии и гипоксии отличаются.

Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) и развитие оксидативного стресса [16]. Митохондриальные АФК являются физиологическим активатором АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК), которая запускает зависимый от PGC-1 α антиоксидантный ответ, ограничивающий продукцию митохондриальных АФК. Очевидно, АМРК-PGC-1 α -зависимый контроль митохондриальных АФК может модулировать стабилизацию HIF-1 α , вызванную ингибированием PND в условиях гипоксии [45]. Окислительный стресс способствует инактивации PND2, а повышенный внутриклеточный уровень АФК при этом необходим для опосредованного H-ras V12 накопления HIF-1 α в ядре. Предполагают, что АФК способствуют стабильности HIF-1 α при гипоксии и нормоксии, хотя их роль в регуляции HIF-1 α все еще обсуждается [46].

Доказательства независимой от кислорода регуляции стабильности HIF-1 α *in vivo* были обнаружены в опухолях, несущих мутации сукцинатдегидрогеназы (SDH) и фумарагидратазы. Функциональные нарушения трех ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот сукцинатдегидрогеназы, фумаратдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы (IDH3) в гипоксических условиях влияют на содержание промежуточного метаболита 2OG, и, как результат, ингибируется ферментативная активность PND и стабилизируется содержание HIF-1 α в цитоплазме клетки. Что касается IDH3, установлено, что ее абберрантная активация инактивирует активность PND за счет снижения внутриклеточных уровней 2-OG, что приводит к стабилизации уровня HIF-1 α . Различные метаболиты, например, фумарат и сукцинат, наоборот, ингибируют PND, нарушая регуляцию их ферментативной активности или вытесняя их за необходимые кофакторы, включая железо и аскорбат. Сукцинат действует как эндогенный сигнал опасности для стабилизации HIF-1 α , который, в свою очередь, специфически регулирует экспрессию генов IL-1 β и других HIF-1 α -зависимых генов, а также приводит к сукцинированию белка [47].

Сниженные концентрации молекулярного кислорода в клетке при гипоксии ингибиру-

ют гидроксирование HIF-1 α , ввиду чего негидроксированные субъединицы избегают разрушения, стабилизируются, мигрируют в ядро, где гетеродимеризуются с HIF-1 β [94]. Гетеродимеры HIF-1 α/β связывают основную консенсусную последовательность 5'-(A/G)CGTG-3' внутри HRE генов-мишеней, рекрутируют коактиваторы, включая p300, и модифицирующие гистоны ферменты, считыватели гистонов, белки ремоделирования хроматина, и белки-посредники для стимуляции транскрипции генов-мишеней с помощью РНК-полимеразы II (Pol II) [14]. В результате образуется HIF-1, действующий как фактор транскрипции генов-мишеней [96].

Важно отметить, что HIF, по-видимому, предпочтительно связывает HRE в областях пермиссивного хроматина, которые проявляют гиперчувствительность к ДНКазе I, обогащение РНК-П, модификацию гистонов и базальную транскрипционную активность в нормоксических условиях [48]. Это может позволить белкам HIF вызывать быстрый транскрипционный ответ после их стабилизации гипоксией, а также может объяснить специфическую для определенного типа клеток активацию генов-мишеней HIF.

Обнаруженная изменчивость программы транскрипции HIF объясняется существованием различных механизмов стимуляции транскрипции – либо посредством кооперативного связывания ДНК, либо путем кооперативного рекрутирования коактиваторов, обладающих различной доступностью и/или активностью [49]. Результаты данного исследования показали, что сигнальный белок-посредник семейства STAT, обеспечивающий ответ клетки на сигналы с рецепторов интерлейкинов и факторов роста (STAT3) функционирует совместно с HIF-1A, рекрутируя РНК-полимеразу II (фермент, транскрибирующий ДНК) в гены-мишени HIF-1A, включая *VEGF*, *CA9* и *PGK1*. В нескольких сообщениях указывается, что HIF-1A также функционирует посредством партнерства с другими ДНК-связывающими белками, такими как белок типа спираль-петля-спираль, связывающийся с ДНК в виде димера (USF), транскрипционный фактор семейства цинковых пальцев (SP1) и активатор транскрипции ETS Like-1 (ELK), действующими на один и тот же энхансер. Также были выявлены профили экспрессии генов, зависящих от HIF, специфичных для различных типов клеток, что подчеркивает важный вклад других факторов транс-

крипции, действующих совместно с HIF [49].

HIF-1 регулирует гены-мишени, участвующие в регуляции снабжения и использования O_2 посредством метаболического перепрограммирования [50]. Чтобы координировать наиболее эффективное использование кислорода клеткой, HIFs напрямую активируют гены, занимающие центральное место в метаболической перестройке, которая смещает энергетическую зависимость от высокой потребности в кислороде к гликолизу. При этом внутриклеточная утилизация глюкозы и ее использование в синтезе липидов и нуклеотидов заменяется на использование глюкозы почти исключительно в анаэробный гликолиз для поддержки клеточной продукции АТФ [51]. HIF-1 также регулирует мишени, которые увеличивают распределение доступного кислорода, такие как EPO, VEGF и его рецепторы FLT1 и FLK1, а также эндотелина 1 и ангиопоэтина 1.

HIF-1 предпочтительно индуцирует гены, которые кодируют гликолитические ферменты, такие как фосфофруктокиназа (PFK) и лактатдегидрогеназа А (LDHA), которые участвуют в регуляции рН, а также транспортер монокарбоксилата 4 (MCT4) и карбоангидраза 9 (CA-IX); и которые способствуют апоптозу, а также гены BCL2/аденовируса E1B 19kDa, взаимодействующий с белком 3 (BNIP3) и BCL2/аденовируса E1B 19kDa, взаимодействующий с белком 3 (BNIP3L/NIX) [3].

Гены-мишени HIF-1 участвуют во многих клеточных функциях, начиная от метаболической адаптации к недостатку кислорода и питательных веществ и заканчивая ангиогенезом, клеточной пролиферацией, аутофагией, апоптозом, адгезией, самообновлением, миграцией и выживанием [52]. Все вышеперечисленные процессы, очевидно, являются следствием метаболического программирования клетки, появившейся в условиях гипоксии.

Роль HIF-1 в адаптации клеток к гипоксии

Транскрипционный ответ на гипоксию организован за счет активации пути HIFs, которые регулируют различные наборы генов-мишеней в зависимости от доступности кислорода и типа ткани, физиологические функции которых реализуются при различном диапазоне pO_2 (от 100 до 7 мм рт.ст.), что в %-ном отношении составляет 15-1% O_2 [14]. Данный факт нужно учитывать при трактовке выявленных фактов изменения окислительного гомеостаза, вызванных гипоксией [53].

В адаптивной регуляции метаболических, биоэнергетических и окислительно-восстановительных процессов в тканях млекопитающих, способствующих выживанию клеток в условиях гипоксии, главенствующую роль играет опосредованное HIF-1 перепрограммирование метаболизма глюкозы для уменьшения зависимости от O_2 -зависимого производства энергии, [54, 55], перенаправляя глюкозу от путей синтеза и позволяя клетке снизить потребление АТФ [51]. Ввиду полного расходования внутриклеточного молекулярного кислорода на митохондриальное окислительное фосфорилирование каталитическая активность PND и F1N ингибируется, что ограничивает гидроксильное субъединиц HIF- α и последующую деградацию HIF, тем самым активируя путь HIF. HIF-1-зависимое увеличение экспрессии гликолитических ферментов (гексокиназ 1 и 2 – HK1 и HK2, фосфоглицераткиназы 1 – PGK1), активация генов, кодирующих переносчики глюкозы (GLUT1 и GLUT3), и сдерживание функции митохондрий реализуют метаболическое перепрограммирование в гипоксических условиях [50].

Механизмом реализации адаптационного ответа клетки на гипоксию, опосредованное молекулами цитоплазматического HIF-1 α , является также подавление окислительного фосфорилирования для дальнейшего усиления гликолитического потока. HIF-1 α также активирует лактатдегидрогеназу А (LDHA), которая превращает пируват, образующийся в результате гликолитического метаболизма, в лактат, регенерирует NAD^+ -кофактор для непрерывного снабжения гликолиза, и транспортер монокарбоксилата 4 (MCT4), который транспортирует лактат из клетки. Повышенное поглощение глюкозы и ее последующий метаболизм в условиях гипоксии помогают поддерживать выработку клеточного АТФ при одновременном снижении окислительного метаболизма – HIF-1 α может подавлять окислительное фосфорилирование в условиях гипоксии, уменьшая поступление метаболитов и ингибируя цикл трикарбоновых кислот посредством HIF-1 α -зависимой индукции пируватдегидрогеназной киназы 1 (PDK1) [56]. PDK1 фосфорилирует комплекс пируватдегидрогеназы, предотвращая превращение пирувата в ацетил-Ко-А, тем самым препятствуя инициации цикла трикарбоновых кислот. Вместе PDK1 и LDHA отводят пируват от цикла

трикарбоновых кислот, уменьшая выработку ацетил-Ко-А из пирувата и вместо этого увеличивая выработку лактата. Последний путем прямого связывания с каталитическим доменом PND2 и конкурентным образом с α -кетоглутаратом стабилизирует HIF-1 α [57].

HIF-1 α также регулирует способность клетки, подвергнутой гипоксии, к окислительному фосфорилированию посредством прямого изменения митохондриальной активности, индуцирует митохондриальную аутофагию в ответ на гипоксию, тем самым оказывая защитный эффект. Кроме того, HIF-1 α на уровне транскрипции запускает перестройку цитохром С-оксидазы, в результате чего расход кислорода и генерация АФК уменьшаются, а продукция АТФ увеличивается [41].

Более того, HIF-1 α -зависимое угнетение активности комплекса I, направленное на снижение потребления кислорода снижает эффективность дыхательной цепи транспорта электронов. В эксперименте при исследовании метаболизма клеток линии HeLa в условиях умеренной гипоксии был установлен индуцирующий эффект HIF-1 α на экспрессию NDUFA4L2 — специфического ингибитора комплекса I. Предположительно, действие этого белка направлено на снижение продукции АФК, стабилизацию мембранного потенциала покоя с целью избежать гибели клеток, вызванной окислительным стрессом [41]. Напротив, блокада транспорта электронов в дистальной электрон-транспортной цепи приводит к накоплению электронов в восходящем комплексе I, что способствует образованию АФК из комплекса I [58].

Заключение

Многочисленные литературные данные подтверждают, что достигнут значительный прогресс в понимании сложной регуляции HIF-1 в условиях физоксии и гипоксии, однако молекулярные HIF-1-зависимые механизмы регуляции физиологических и патофизиологических процессов требуют проведения дальнейших исследований и систематизации полученных данных. Очевидно, главная роль HIF-1 заключается в реализации универсальной внутриклеточной реакции на гипоксию — метаболическом перепрограммировании путем снижения мощности реакций окислительного фосфорилирования и обеспечения субстратами и ферментами анаэробного гликолиза. Биологический смысл данного процесса заключается в снижении затрат энергии АТФ и поддержании жизнедеятельности клетки на пониженном уровне во избежание ее гибели.

Глубокое понимание молекулярных механизмов посттрансляционных модификаций HIF-1 α , функциональных различий, возникающих из-за специализации субъединицы HIF-1 α , комбинированного использования партнеров по связыванию ДНК и вклада различных кофакторов в глобальную программу транскрипции HIF-1, индуцированную гипоксией, несомненно будет способствовать развитию представлений о биологической важности HIF-1, разработке способов управления активностью данного фактора, а также коррекции тканевого метаболизма и различных морфогенетических процессов, лечения заболеваний, связанных с формированием ткане- и органоспецифических гипоксических зон.

Литература:

1. Доброборский Б.С., Медрес Е.Е. О гомеостазе с позиции термодинамики биологических систем. *Инновационная наука*. 2020;6:28-30.
2. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells*. 2021;10(9):2340. <https://doi.org/10.3390/cells10092340>
3. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J. Physiol*. 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
4. Мошкова А.Н., Ерлыкина Е.И., Хватова Е.М., Тежикова Н.П. Исходные характеристики содержания адениновых нуклеотидов в условиях острого кислородного голодания методами математического анализа. *Труды Нижегородского государственного технического университета им. П.Е. Алексеева*. 2015;108(1):274-281.
5. Catrina S.B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709-716. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z>
6. Liu Z., Wu Z., Fan Y., Fang Y. An overview of biological research on hypoxia-inducible factors (HIFs). *Endokrynol. Pol.* 2020;71(5):432-440. <https://doi.org/10.5603/EPa2020.0064>
7. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(6):46-53. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
8. Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: The central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell*. 2008;30:393-402. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
9. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem*. 1995;270:1230-1237. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.3.1230>
10. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Mitochondria: An Intimate Connection. *Biomolecules*. 2023;13(1):50. <https://doi.org/10.3390/biom13010050>
11. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):207-213. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
12. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплекс-

- ного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;6(4):73-80.
13. Wang G.L., Semenza G.L. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993b;90:4304-4308.
 14. Dengler V.L., Galbraith M., Espinosa J.M. Transcriptional Regulation by Hypoxia Inducible Factors. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014;49(1):1-15. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.838205>
 15. Semenza G.L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev. Cell. Dev. Biol.* 1999;15:551-578. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.15.1.551>
 16. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52-61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>
 17. Barreca M.M., Zichittella C., Alessandro R., Conigliaro A. Hypoxia-Induced Non-Coding RNAs Controlling Cell Viability in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1857. <https://doi.org/10.3390/ijms22041857>
 18. Cockman M.E., Lippl K., Tian Y.M., Pegg H.B., Figg W.D. Jr., Abboud M.I., Heilig R., Fischer R., Myllyharju J., Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Lack of activity of recombinant HIF prolyl hydroxylases (PHDs) on reported non-HIF substrates. *Elife*. 2019;8:e46490. <https://doi.org/10.7554/eLife.46490>
 19. Strowitzki M.J., Cummins E.P., Taylor C.T. Protein Hydroxylation by Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydroxylases: Unique or Ubiquitous? *Cells*. 2019;8:384. <https://doi.org/10.3390/cells8050384>
 20. Wang J., Zhao B., Che J., Shang P. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2023;20(4):3129. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043129>
 21. Hirota K. HIF- α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050468>
 22. Qian H., Zou Y., Tang Y., Gong Y., Qian Z., Wei G., Zhang Q. Proline hydroxylation at different sites in hypoxia-inducible factor 1 α modulates its interactions with the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018;20(27):18756-18765. <https://doi.org/10.1039/c8cp01964a>
 23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(2):148-65. <https://doi.org/10.1111/apha.12096>
 24. Hashimoto T., Shibasaki F. Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch. *Front. Pediatr.* 2015;3:33. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00033>
 25. Leissing T.M., Hardy A.P., Chan H., Wang Y., Tumber A., Chowdhury R., Feng T., Coleman M.L., Cockman M.E., Kramer H.B., Berridge G., Fischer R., Kessler B.M., Ratcliffe P.J., Lu X., Schofield C.J. Factor inhibiting HIF can catalyze two asparaginyl hydroxylations in VNVN motifs of ankyrin fold proteins. *J. Biol. Chem.* 2022;298(6):102020. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102020>
 26. Rani S., Roy S., Singh M., Kaithwas G. Regulation of Transactivation at C-TAD Domain of HIF-1 α by Factor-Inhibiting HIF-1 α (FIH-1): A Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;2022:2407223. <https://doi.org/10.1155/2022/2407223>
 27. Koyasu S., Kobayashi M., Goto Y., Hiraoka M., Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci.* 2018;109(3):560-571. <https://doi.org/10.1111/cas.13483>
 28. Semenza G.L. A compendium of proteins that interact with HIF-1 α . *Exp. Cell. Res.* 2017;356(2):128-135. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.041>
 29. Mylonis I., Simos G., Paraskeva E. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells*. 2019;8(3):214. <https://doi.org/10.3390/cells8030214>
 30. Zhang Z., Yao L., Yang J., Wang Z., Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol. Med. Rep.* 2018;18(4):3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
 31. Albanese A., Daly L.A., Mennerich D., Kietzmann T., Sée V. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Post-Translational Modifications in Regulating Its Localisation, Stability, and Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:268. <https://doi.org/10.3390/ijms22010268>
 32. Wu C., Li X., Zhang D., Xu B., Hu W., Zheng X., Zhu D., Zhou Q., Jiang J., Wu C. IL-1 β -Mediated Up-Regulation of WT1D via miR-144-3p and Their Synergistic Effect with NF- κ B/COX-2/HIF-1 α Pathway on Cell Proliferation in LUAD. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;48(6):2493-2502. <https://doi.org/10.1159/000492687>
 33. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Перспективы применения методик адаптационной медицины в эру пандемии новой коронавирусной инфекции. *Вестник международной академии наук (русская секция)*. 2021;1:58-63.
 34. Wilson R.B., Archid R., Reymond M.A. Reprogramming of Mesothelial-Mesenchymal Transition in Chronic Peritoneal Diseases by Estrogen Receptor Modulation and TGF- β 1 Inhibition. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4158. <https://doi.org/10.3390/ijms21114158>
 35. Yu H., Lin L., Zhang Z., Zhang H., Hu H. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
 36. Korbecki J., Simińska D., Gąssowska-Dobrowolska M., Listos J., Gutowska I., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF- κ B Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10701. <https://doi.org/10.3390/ijms221910701>
 37. Singh D., Arora R., Kaur P., Singh B., Mannan R., Arora S. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer. *Cell. Biosci.* 2017;7:62. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0190-2>
 38. Masoud G.N., Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015;5(5):378-89. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.007>
 39. Ling S., Shan Q., Zhan Q., Ye Q., Liu P., Xu S., He X., Ma J., Xiang J., Jiang G., Wen X., Feng Z., Wu Y., Feng T., Xu L., Chen K., Zhang X., Wei R., Zhang C., Cen B., Xie H., Song P., Liu J., Zheng S., Xu X. USP22 promotes hypoxia-induced hepatocellular carcinoma stemness by a HIF1 α /USP22 positive feedback loop upon TP53 inactivation. *Gut*. 2020;69(7):1322-1334. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319616>
 40. Li X., Hattori A., Takahashi S., Goto Y., Harada H., Kakeya H. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 promotes hypoxia-inducible factor 1-dependent tumor cell malignancy in spheroid models. *Cancer Sci.* 2020;111(1):239-252. <https://doi.org/10.1111/cas.14236>
 41. Baldea I., Teacoe I., Olteanu D.E., Vaida-Voievod C., Clichici A., Sirbu A., Filip G.A., Clichici S. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures-Time course study. *Mech. Ageing Dev.* 2018;172:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.11.003>
 42. Xu D., Dai W., Li C. Polo-like kinase 3, hypoxic responses, and tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2017;16(21):2032-2036. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1373224>
 43. Bae W.Y., Choi J.S., Nam S., Jeong J.W. β -arrestin 2 stimulates degradation of HIF-1 α and modulates tumor progression of glioblastoma. *Cell Death Differ.* 2021;28(11):3092-3104. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00802-2>
 44. Kim Y., Nam H.J., Lee J., Park D.Y., Kim C., Yu Y.S., Kim D., Park S.W., Bhin J., Hwang D., Lee H., Koh G.Y., Baek S.H. Methylation-dependent regulation of HIF-1 α stability restricts retinal and tumour angiogenesis. *Nat. Commun.* 2016;7:10347. <https://doi.org/10.1038/ncomms10347>
 45. Rabinovitch R.C., Samborska B., Faubert B., Ma E.H., Gravel S.P., Andrzejewski S., Raissi T.C., Pause A., St-Pierre J., Jones R.G. AMPK Maintains Cellular Metabolic Homeostasis through Regulation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Cell. Rep.* 2017;21(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.026>
 46. Prabhakar N.R., Peng Y.J., Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 2020;130(10):5042-5051. <https://doi.org/10.1172/JCI137560>
 47. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013;496(7444):238-242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>
 48. Batie M., Frost J., Shakir D., Rocha S. Regulation of chromatin accessibility by hypoxia and HIF. *Biochem. J.* 2022;479(6):767-786. <https://doi.org/10.1042/BCJ20220008>

49. Yfantis A., Mylonis I., Chachami G., Nikolaidis M., Amoutzias G.D., Paraskeva E., Simos G. Transcriptional Response to Hypoxia: The Role of HIF-1-Associated Co-Regulators. *Cells*. 2023;12(5):798. <https://doi.org/10.3390/cells12050798>
50. Vanderhaeghen T., Vandewalle J., Libert C. Hypoxia-inducible factors in metabolic reprogramming during sepsis. *FEBS J*. 2020;287(8):1478-1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15222>
51. Lum J.J., Bui T., Gruber M., Gordan J.D., DeBerardinis R.J., Covello K.L., Simon M.C., Thompson C.B. The transcription factor HIF-1 α plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev*. 2007;21(9):1037-1049. <https://doi.org/10.1101/gad.1529107>
52. Lee P., Chandel N.S., Simon M.C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020;21(5):268-283. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0227-y>
53. Nascimento-Filho C.H.V., Glinos A.T., Jang Y., Goloni-Bertollo E.M., Castilho R.M., Squarize C.H. From Tissue Physoxia to Cancer Hypoxia, Cost-Effective Methods to Study Tissue-Specific O₂ Levels in Cellular Biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5633. <https://doi.org/10.3390/ijms23105633>
54. Majmudar A.J., Wong W.J., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol. Cell*. 2010;40(2):294-309. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.022>
55. Iacobini C., Vitale M., Pugliese G., Menini S. The "sweet" path to cancer: focus on cellular glucose metabolism. *Front. Oncol.* 2023;13:1202093. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1202093>
56. Wei X., Hou Y., Long M., Jiang L., Du Y. Molecular mechanisms underlying the role of hypoxia-inducible factor-1 α in metabolic reprogramming in renal fibrosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:927329. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927329>
57. Feng T., Zhao X., Gu P., Yang W., Wang C., Guo Q., Long Q., Liu Q., Cheng Y., Li J., Cheung C.K.Y., Wu D., Kong X., Xu Y., Ye D., Hua S., Loomes K., Xu A., Hui X. Adipocyte-derived lactate is a signalling metabolite that potentiates adipose macrophage inflammation via targeting PHD2. *Nat. Commun.* 2022;13(1):5208. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32871-3>
58. Chen Q., Lesnfsky E.J. Time to Target Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation from Complex I. *Function (Oxf)*. 2022;3(2):zqac010. <https://doi.org/10.1093/function/zqac010>

References:

1. Dobroborskiy BS, Medres EE. On homeostasis from the position of thermodynamics of biological systems. *Innovation science*. 2020;6:28-30. (In Russ).
2. Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells*. 2021;10(9):2340. <https://doi.org/10.3390/cells10092340>
3. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol*. 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
4. Moshkova AN, Erlykina EI, Khvatova EM, Tezhikova NP. Baseline characteristics of adenine nucleotides content in acute hypoxia by mathematical analysis methods. *Transactions of nizhni novgorod state technical university na RE Alexeev*. 2015;108(1):274-281. (In Russ).
5. Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709-716. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z>
6. Liu Z, Wu Z, Fan Y, Fang Y. An overview of biological research on hypoxia-inducible factors (HIFs). *Endokrynol Pol*. 2020;71(5):432-440. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0064>
7. Ignatenko GA, Dubovaya AV, Naumenko YuV. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67 (6): 46-53. (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
8. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: The central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*. 2008;30:393-402. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
9. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1995;270:1230-1237. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.3.1230>
10. Huang X, Zhao L, Peng R. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Mitochondria: An Intimate Connection. *Biomolecules*. 2023;13(1):50. <https://doi.org/10.3390/biom13010050>
11. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):207-213. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
12. Ignatenko GA, Denisova EM, Sergienko NV. Gipoksiterapiya kak perspektivnyj metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoj patologii. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;6(4):73-80. (In Russ).
13. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci*. 1993b;90:4304-4308.
14. Dengler VL, Galbraith M, Espinosa JM. Transcriptional Regulation by Hypoxia Inducible Factors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014;49(1):1-15. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.838205>
15. Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:551-578. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.15.1.551>
16. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(2):52-61. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>
17. Barreca MM, Zichittella C, Alessandro R, Conigliaro A. Hypoxia-Induced Non-Coding RNAs Controlling Cell Viability in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1857. <https://doi.org/10.3390/ijms22041857>
18. Cockman ME, Lippl K, Tian YM, Pegg HB, Figg WD Jr, Abboud MI, Heilig R, Fischer R, Myllyharju J, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Lack of activity of recombinant HIF prolyl hydroxylases (PHDs) on reported non-HIF substrates. *Elife*. 2019;8:e46490. <https://doi.org/10.7554/eLife.46490>
19. Strowitzki MJ, Cummins EP, Taylor CT. Protein Hydroxylation by Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydroxylases: Unique or Ubiquitous? *Cells*. 2019;8:384. <https://doi.org/10.3390/cells8050384>
20. Wang J, Zhao B, Che J, Shang P. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3129. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043129>
21. Hirota K. HIF- α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050468>
22. Qian H, Zou Y, Tang Y, Gong Y, Qian Z, Wei G, Zhang Q. Proline hydroxylation at different sites in hypoxia-inducible factor 1 α modulates its interactions with the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Phys Chem Chem Phys*. 2018;20(27):18756-18765. <https://doi.org/10.1039/c8cp01964a>
23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(2):148-65. <https://doi.org/10.1111/apha.12096>
24. Hashimoto T, Shibasaki F. Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch. *Front Pediatr*. 2015;3:33. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00033>
25. Leissing TM, Hardy AP, Chan H, Wang Y, Tumber A, Chowdhury R, Feng T, Coleman ML, Cockman ME, Kramer HB, Berridge G, Fischer R, Kessler BM, Ratcliffe PJ, Lu X, Schofield CJ. Factor inhibiting HIF can catalyze two asparaginyl hydroxylations in VNVN motifs of ankyrin fold proteins. *J Biol Chem*. 2022;298(6):102020. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102020>
26. Rani S, Roy S, Singh M, Kaithwas G. Regulation of Transactivation at C-TAD Domain of HIF-1 α by Factor-Inhibiting HIF-1 α (FIH-1): A Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2407223. <https://doi.org/10.1155/2022/2407223>
27. Leissing TM, Hardy AP, Chan H, Wang Y, Tumber A, Chowdhury R, Feng T, Coleman ML, Cockman ME, Kramer HB, Berridge G, Fischer R, Kessler BM, Ratcliffe PJ, Lu X, Schofield CJ. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci*. 2018;109(3):560-571. <https://doi.org/10.1111/cas.13483>
28. Semenza GL. A compendium of proteins that interact with HIF-

- 1alpha. *Exp Cell Res*. 2017;356(2):128-135. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.041>
29. Mylonis I, Simos G, Paraskeva E. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells*. 2019;8(3):214. <https://doi.org/10.3390/cells8030214>
30. Zhang Z, Yao L, Yang J, Wang Z, Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*. 2018;18(4):3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
31. Albanese A, Daly LA, Mennerich D, Kietzmann T, Sée V. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Post-Translational Modifications in Regulating Its Localisation, Stability, and Activity. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:268. <https://doi.org/10.3390/ijms22010268>
32. Wu C, Li X, Zhang D, Xu B, Hu W, Zheng X, Zhu D, Zhou Q, Jiang J, Wu C. IL-1 β -Mediated Up-Regulation of WT1D via miR-144-3p and Their Synergistic Effect with NF- κ B/COX-2/HIF-1 α Pathway on Cell Proliferation in LUAD. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(6):2493-2502. <https://doi.org/10.1159/000492687>
33. Glazachev OS, Kryzhanovskaya SYU. Prospects for Adaptive Medicine Techniques in The Era of The New Coronavirus Pandemic. *Herald of the International Academy of Science. Russian Section*. 2021; 1:58-63. (In Russ).
34. Wilson RB, Archid R, Reymond MA. Reprogramming of Mesothelial-Mesenchymal Transition in Chronic Peritoneal Diseases by Estrogen Receptor Modulation and TGF- β 1 Inhibition. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4158. <https://doi.org/10.3390/ijms21114158>
35. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
36. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF- κ B Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10701. <https://doi.org/10.3390/ijms221910701>
37. Singh D, Arora R, Kaur P, Singh B, Mannan R, Arora S. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer. *Cell Biosci*. 2017;7:62. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0190-2>
38. Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5):378-389. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.007>
39. Ling S, Shan Q, Zhan Q, Ye Q, Liu P, Xu S, He X, Ma J, Xiang J, Jiang G, Wen X, Feng Z, Wu Y, Feng T, Xu L, Chen K, Zhang X, Wei R, Zhang C, Cen B, Xie H, Song P, Liu J, Zheng S, Xu X. USP22 promotes hypoxia-induced hepatocellular carcinoma stemness by a HIF1 α /USP22 positive feedback loop upon TP53 inactivation. *Gut*. 2020;69(7):1322-1334. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319616>
40. Li X, Hattori A, Takahashi S, Goto Y, Harada H, Takeya H. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 promotes hypoxia-inducible factor 1-dependent tumor cell malignancy in spheroid models. *Cancer Sci*. 2020;111(1):239-252. <https://doi.org/10.1111/cas.14236>
41. Baldea I, Teacoe I, Olteanu DE, Vaida-Voievod C, Clichici A, Sirbu A, Filip GA, Clichici S. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures-Time course study. *Mec. Ageing Dev*. 2018;172:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.11.003>
42. Xu D, Dai W, Li C. Polo-like kinase 3, hypoxic responses, and tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2017;16(21):2032-2036. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1373224>
43. Bae WY, Choi JS, Nam S, Jeong JW. β -arrestin 2 stimulates degradation of HIF-1 α and modulates tumor progression of glioblastoma. *Cell Death Differ*. 2021;28(11):3092-3104. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00802-2>
44. Kim Y, Nam HJ, Lee J, Park DY, Kim C, Yu YS, Kim D, Park SW, Bhin J, Hwang D, Lee H, Koh GY, Baek SH. Methylation-dependent regulation of HIF-1 α stability restricts retinal and tumour angiogenesis. *Nat Commun*. 2016;7:10347. <https://doi.org/10.1038/ncomms10347>
45. Rabinovitch RC, Samborska B, Faubert B, Ma EH, Gravel SP, Andrzejewski S, Raissi TC, Pause A, St-Pierre J, Jones RG. AMPK Maintains Cellular Metabolic Homeostasis through Regulation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Cell Rep*. 2017;21(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.026>
46. Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5042-5051. <https://doi.org/10.1172/JCI137560>
47. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bernard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013;496(7444):238-242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>
48. Batie M, Frost J, Shakir D, Rocha S. Regulation of chromatin accessibility by hypoxia and HIF. *Biochem J*. 2022;479(6):767-786. <https://doi.org/10.1042/BCJ20220008>
49. Yfantis A, Mylonis I, Chachami G, Nikolaidis M, Amoutzias GD, Paraskeva E, Simos G. Transcriptional Response to Hypoxia: The Role of HIF-1-Associated Co-Regulators. *Cells*. 2023;12(5):798. <https://doi.org/10.3390/cells12050798>
50. Vanderhaeghen T, Vandewalle J, Libert C. Hypoxia-inducible factors in metabolic reprogramming during sepsis. *FEBS J*. 2020;287(8):1478-1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15222>
51. Lum JJ, Bui T, Gruber M, Gordan JD, DeBerardinis RJ, Covello KL, Simon MC, Thompson CB. The transcription factor HIF-1 α plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev*. 2007;21(9):1037-1049. <https://doi.org/10.1101/gad.1529107>
52. Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(5):268-283. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0227-y>
53. Nascimento-Filho CHV, Glinos AT, Jang Y, Goloni-Bertollo EM, Castilho RM, Squarize CH. From Tissue Hypoxia to Cancer Hypoxia, Cost-Effective Methods to Study Tissue-Specific O₂ Levels in Cellular Biology. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5633. <https://doi.org/10.3390/ijms23105633>
54. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol. Cell*. 2010;40(2):294-309. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.022>
55. Iacobini C, Vitale M, Pugliese G, Menini S. The "sweet" path to cancer: focus on cellular glucose metabolism. *Front Oncol*. 2023;13:1202093. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1202093>
56. Wei X, Hou Y, Long M, Jiang L, Du Y. Molecular mechanisms underlying the role of hypoxia-inducible factor-1 α in metabolic reprogramming in renal fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:927329. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927329>
57. Feng T, Zhao X, Gu P, Yang W, Wang C, Guo Q, Long Q, Liu Q, Cheng Y, Li J, Cheung CKY, Wu D, Kong X, Xu Y, Ye D, Hua S, Loomes K, Xu A, Hui X. Adipocyte-derived lactate is a signalling metabolite that potentiates adipose macrophage inflammation via targeting PHD2. *Nat Commun*. 2022;13(1):5208. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32871-3>
58. Chen Q, Lesnefsky EJ. Time to Target Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation from Complex I. *Function (Oxf)*. 2022;3(2):zqac010. <https://doi.org/10.1093/function/zqac010>

Сведения об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Authors

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review, wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3611-1186

Вклад в статью: создание концепции обзора, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0003-3611-1186

Бондаренко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии им. акад. В.Н.Казакова, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: написание статьи, подготовка окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Туманова Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0006-5316-9813

Игнатенко Татьяна Степановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: написание и корректура статьи.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Калуга Александр Александрович, ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-1489-9382

Валигун Янина Сергеевна, ассистент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Статья поступила: 06.08.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Prof. Nadezhda N. Bondarenko, MD, DSc, Professor, Head of the Academician V.N. Kazakov Department of Physiology with the Laboratory of Theoretical and Applied Neurophysiology, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, prepared the final version for publication.

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Dr. Svetlana V. Tumanova, MD, PhD, Associate Professor of the department of internal diseases №2, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0006-5316-9813

Prof. Tatyana S. Ignatenko, MD, DSc, Professor of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote and corrected the manuscript.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Dr. Alexander A. Kaluga, Assistant of Professor, Professor A.I. Dyadyk the department therapy FIPE, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1489-9382

Dr. Yanina S. Valigun, Assistant of the Professor, Department of transplantology and clinical laboratory diagnostics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Received: 06.08.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК: 618.3+618.4-006.36

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-107-115>

БЕРЕМЕННОСТЬ И ФИБРОИД (ЛЕЙОМИОМА) МАТКИ. ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ

ФАТКУЛЛИН И.Ф., ОРЛОВ Ю.В.^{1*}, ФАТКУЛЛИНА Л.С.¹, КОРЕННАЯ В.В.²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Обзор посвящён современным возможностям и ближайшим перспективам решения проблем, связанных с ведением беременности у женщин с фиброидом матки, которые могут возникать уже на этапах прегравидарной подготовки пациентки и продолжаться в течение беременности и родов. Обсуждаются различные формы как естественного, так и оперативного родоразрешения, безопасность миомэктомии и её целесообразность до беременности, а также во время кесарева сечения, произведённо-

го строго по показаниям. В контраверсиях подчёркивается необходимость проведения дальнейших исследований данной проблемы ввиду множества неоднозначных научных данных.

Ключевые слова: миома матки, беременность при миоме матки, кесарево сечение, миомэктомия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства

Для цитирования:

Фаткуллин И.Ф., Орлов Ю.В., Фаткуллина Л.С., Коренная В.В. Беременность и фиброид (лейомиома) матки. Версии и контраверсии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 107-115. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-107-115>

*Корреспонденцию адресовать:

Орлов Юрий Валерьевич, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, E-mail: scenter@kazangmu.ru
© Фаткуллин И.Ф. и др.

REVIEW ARTICLE

PREGNANCY AND UTERINE FIBROIDS (LEIOMYOMA): A CRITICAL REVIEW

ILDAR F. FATKULLIN¹, YURI V. ORLOV¹*, LARISA S. FATKULLINA¹, VERA V. KORENNAYA²¹Kazan Medical University, Kazan, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

Here we review current opportunities in pregnancy management in women with uterine fibroids, also known as leiomyoma. Uterine fibroids are as-

sociated with a number of complications already at planning for pregnancy and also during pregnancy and labour. We discuss vaginal delivery and caesarian section in such patients, considering safety issue

◀ English

For citation:

Ildar F. Fatkullin, Yuriy V. Orlov, Larisa S. Fatkullina, Vera V. Korennaya. Pregnancy and uterine fibroids (leiomyoma): a critical review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 107-115. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-107-115>

*Corresponding author:

Dr. Yuri V. Orlov, Building 1, 2/1, Barrikadnaya Street, Moscow, 125993, Russian Federation, E-mail: scenter@kazangmu.ru
© Ildar F. Fatkullin, et al.

with regards to myomectomy and its expediency before pregnancy and during caesarean section. Multiple controversies and debates emphasize the need for the further research in this direction.

Keywords: uterine myoma, pregnancy, caesarean section, myomectomy.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Согласно современным данным, до 2,7–10,7% всех беременностей сочетается с фиброидом матки [1]. Возрастающая частота миомы матки у женщин фертильного возраста всё чаще ставит перед акушерами-гинекологами вопрос о возможности наступления и благополучного завершения беременности при данной патологии [2]. Тем не менее, с позиций доказательной медицины, по этому вопросу накоплено недостаточно данных, вот почему проблема сохранения репродуктивной функции женщин с фиброидом матки имеет большую социальную и медицинскую значимость.

При рассмотрении вопроса, на наш взгляд, необходимо выделить нескольких аспектов данной проблемы: ведение женщин с миомой матки, планирующих беременность, определение показаний для хирургического лечения на прегравидарном этапе, выбор тактики при наступлении беременности, особенности родоразрешения. При этом главной задачей хирургического лечения является реализация органосохраняющей тактики при условии, что таковая возможна и не сопряжена с рисками серьёзных осложнений.

Пациентки с бессимптомными лейомиомами подлежат диспансерному наблюдению один раз в полгода, с определением роста, размеров и степени риска злокачественной трансформации¹. Клинические рекомендации в этой связи не предусматривают медикаментозного или хирургического лечения бессимптомной фибромиомы. Необходимо учитывать, что в большинстве случаев размер фиброматозных узлов при динамическом наблюдении прогрессивно увеличивается² [3, 4], что может осложнить реализацию репродуктивных планов. Препаративная медикаментозная терапия бессимптомных фибромиом у пациенток с репродуктивными планами пока не нашла подтверждения с позиций

доказательной медицины и требует проведения дальнейших исследований.

При наличии симптомного фиброида у женщин с нереализованной репродуктивной функцией тактика определяется индивидуально, исходя из возраста пациентки, размера и расположения опухоли.

Соответствующая медикаментозная терапия может назначаться для уменьшения выраженности симптомов миомы матки [5], однако применяемые гормональные препараты препятствуют зачатию, что ограничивает их назначение пациенткам, планирующим беременность [6]. Существующие клинические рекомендации не предусматривают медикаментозную терапию как самостоятельный метод лечения миомы матки у пациенток с бесплодием.

Вопрос об оперативном лечении миомы матки на этапе прегравидарной подготовки возникает в следующих случаях:

- при бесплодии или невынашивании беременности, связанных с миомой,
- при атипичном расположении узлов (шеечные, перешеечные, интралигаментарные и подслизистые);
- при стойком болевом синдроме, сдавлении миомой смежных органов,
- при больших размерах и быстром росте опухоли;
- при маточных кровотечениях, обусловленных миомой;
- при дистрофических изменениях в миоматозном узле.

Наиболее оптимальной операцией является миомэктомия, которая может быть выполнена лапаротомным, лапароскопическим или гистероскопическим доступом.

Ведение беременных с миомой матки, безусловно, имеет свои особенности. Известно, что миома матки не является противопоказанием для реализации репродуктивного потенциала женщины. Вместе с тем наблюдение за беременными с миомой матки в женской консультации должно осуществляться как за пациентками высокой группы риска.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»: Ссылка активна на 14.05.2023. <https://base.garant.ru/74840123/#friends>

² Миома матки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации МКБ-10: D25, D26, O34.1. М.: 2020. Ссылка активна на 14.05.2023. <https://umrd.ru/files/Protokoly/2020/Mioma-matri.pdf>

Известно, что течение беременности у женщин с миомой матки может быть осложнённым [7, 8, 9]. Это зависит от размеров, локализации миоматозных узлов и может проявляться следующими состояниями: угрозой прерывания беременности; фетоплацентарной недостаточностью; задержкой роста плода; отслойкой плаценты; неправильным положением и предлежанием плода; механическим препятствием в родах; несвоевременным излитием вод; аномалиями сократительной активности матки; плотным прикреплением плаценты; дистрессом плода; гипотоническим кровотечением; субинволюцией матки в послеродовом периоде [7, 8, 9].

Возможно ожидать возникновения специфических осложнений, таких как врастание плаценты в миоматозный узел (5%), нарушение питания узла (2,5%), рост узла во время беременности (2,5%) [7]. Значительные размеры опухоли способствуют неправильному положению плода – тазовому, поперечному или косому [8,9].

Большинство миом во время беременности протекает бессимптомно, но у 10–20% пациенток развиваются осложнения [10]. Наиболее частым осложнением является боль в животе, обычно вызванная дегенерацией миомы или перекрутом ножки субсерозной миомы.

В зависимости от срока беременности, при возникновении нарушения питания в миоматозном узле, чаще всего назначается консервативное лечение: постельный режим, гидратация, анальгетики [11]. Ингибиторы простагландин-синтазы (НПВС) следует использовать с осторожностью, особенно в III триместре. При признаках некроза опухоли показано её оперативное лечение – лапаротомия с определением объёма операции врачебной комиссией, с обязательным указанием строгих медицинских показаний и оформлением информированного добровольного согласия женщины, а также участием в операции как минимум двух врачей акушеров-гинекологов, владеющих полным объёмом навыков оперативного вмешательства [12].

Решение о выполнении миомэктомии во время беременности должно быть взвешенным, поскольку операция связана с существенными рисками. Увеличение объёма и кровоснабжения миометрия повышает вероятность геморагических осложнений с возможностью интраоперационной гистерэктомии. Манипуляции на матке могут приводить к неблагоприятным исходам беременности: невынашиванию (18–35%), преждевременным родам, расхождению рубца на матке,

инфекционным осложнениям. Риски существенно выше при удалении субмукозных или множественных интрамуральных миом.

Оперативное лечение миомы матки при беременности, согласно клиническим рекомендациям в РФ, проводится только по экстренным показаниям: некроз миоматозного узла, перекрут ножки узла миомы, развитие перитонеальных симптомов.

По данным зарубежных источников [13, 14], к основным показаниям для миомэктомии во время беременности в настоящее время относятся:

- некроз миоматозного узла с последующей воспалительной перитонеальной реакцией;
- перекрут ножки субсерозного узла;
- спонтанный разрыв дегенерировавшей миомы;
- стойкий болевой синдром, не поддающийся консервативному лечению в течении 72 часов;
- быстрый рост миомы, связанный с возможной малигнизацией;
- крупные миоматозные узлы, расположенные в нижнем сегменте матки и вызывающие деформацию места плацентации;
- крупные миоматозные узлы, вызывающие сдавление смежных органов с кишечной непроходимостью или субнепроходимостью [13, 14].

По данным ряда авторов, выделяют также абсолютные противопоказания к миомэктомии во время беременности, к которым относятся интрамуральные миоматозные узлы, деформирующие полость матки или смещающие крупные сосуды [15, 16, 17].

Операцией выбора при осложнённой беременности является миомэктомия, выполняемая лапаротомным доступом. Наиболее щадящей операцией является энуклеация узлов миомы; она может быть произведена на любом сроке беременности (при наличии показаний), но предпочтительнее после образования и становления функции плаценты, то есть после 16 недель беременности. Энуклеации подлежат узлы, доступные для бережного вмешательства, то есть расположенные субсерозно. Попытка энуклеации интерстициальных узлов во время беременности чаще всего сопровождалась неудачами, и результаты таких операций во время беременности нельзя признать удовлетворительными. Редким, но серьёзным осложнением, требующим экстренной операции, является разрыв сосудов, питающих узел миомы матки. Картина острого живо-

та в этом случае обусловлена разрывом сосуда на поверхности капсулы опухоли и острым внутрибрюшным кровотечением [12].

При выполнении операции в сроке после 22 недель высоки риски начала преждевременных родов, и надо быть готовым к рождению недоношенного ребенка. Поэтому этот вариант рассматривается рядом отечественных специалистов как нежелательный [11, 18]. По завершении операции выполняется УЗИ для оценки жизнеспособности плода.

Энуклеация миомы во время беременности требует применения спазмолитиков и токолитиков (гексопреналин натрия, нифедипин и др.). Введение препарата начинается парентерально во время операции с переходом в послеоперационном периоде на пероральное его применение в течение 12–14 дней.

Контрольное УЗИ выполняют на 4-е сутки послеоперационного периода, в дальнейшем – через 2 недели. Выписка осуществляется на 7–10-й день послеоперационного периода [12].

Анализ ближайших и отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций при миоме матки во время беременности свидетельствует об эффективности данного вмешательства. Значение этой операции определяется возможностью создания благоприятных условий для вынашивания беременности и реализации репродуктивной функции. Миомэктомия при беременности, выполненная по строгим показаниям, позволяет сохранить репродуктивную функцию, благоприятно завершить данную беременность у 80,3% беременных с миомой матки и у 31,2% женщин с репродуктивными потерями в анамнезе [19, 20].

Родоразрешение. Госпитализация беременных с миомой матки для определения тактики ведения родов должна проводиться в 36–37 недель беременности [21].

При решении вопроса о способе родоразрешения у пациенток с миомой матки следует учитывать возраст женщины, акушерский анамнез, характер и расположение узла миомы, а также течение данной беременности, состояние плода, дальнейшие репродуктивные планы.

Функциональные обследования перед родами или операцией обязательно включают оценку внутриутробного состояния плода (кардиотокография, доплерометрия сосудов матки, пуповины плода, исследование кровотока узлов миомы).

Значительная роль в определении показаний к оперативному родоразрешению и объема хи-

рургического вмешательства принадлежит ультразвуковому методу исследования, при котором определяются размеры, количество, место расположения узлов миомы и их отношение к сосудистым пучкам матки. При проведении УЗИ всегда желательно присутствие врача, который будет осуществлять операцию, так как на основании данных УЗИ оцениваются расположение узла, сосудов, технические возможности удаления узла, объем операции для формирования показаний к кесареву сечению и оперативному лечению миомы.

Предпочтительным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути [22]. При небольших миомах первый и второй периоды родов протекают без выраженных отклонений.

Наличие миомы матки небольших размеров, как правило, не мешает течению самопроизвольных родов. Если узел большой, то роды могут осложниться слабостью родовой деятельности. Шеечная или перешеечная миома, препятствующая рождению ребенка, является показанием для операции кесарева сечения.

Послеродовое кровотечение наблюдают более чем в 2,5 раза чаще у женщин с миомой матки [12, 23]. Задержка отделения плаценты и выделения последа чаще бывает у женщин с миомой, расположенной в нижнем маточном сегменте [23].

Отдельного внимания заслуживают пациентки, перенесшие консервативную миомэктомию, имеющие высокий риск разрыва матки по рубцу после миомэктомии [24]. Частота разрыва матки была самой высокой при родах в течение одного года после миомэктомии и снижалась с течением времени после миомэктомии [25].

В современных отечественных клинических рекомендациях миомэктомия в анамнезе является показанием для кесарева сечения³. В зарубежных протоколах также приоритетным способом родоразрешения беременности, наступившей после миомэктомии, является плановое кесарево сечение в связи с риском осложнений рубца на матке, при этом риск оценивается менее 2% [6].

Операция кесарева сечения также имеет свои особенности. Часто перед врачом акушером-гинекологом встает вопрос: что делать с миомой матки?

³ Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. М.; 2020. Ссылка активна на 14.05.2023. <https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2021/06/kr-kesarevo-sechenie.pdf>

Оправданность выполнения миомэктомии одновременно с оперативным родоразрешением вызывает активное обсуждение. Актуальность проблематики в последнее время растёт, что связано с увеличением возраста рожениц и, как результат, с встречаемостью миомы матки в этой группе пациенток [26]. При диагностике больших узлов миомы, особенно препятствующих извлечению плода, вопрос решается в пользу удаления опухоли ещё до операции. По отдельным данным, частота миомэктомии при миомах во время КС в настоящее время составляет 24,48% [27].

Сторонники выполнения миомэктомии во время кесарева сечения объясняют свою позицию тем, что симультанные вмешательства исключают общехирургические риски второй операции; уменьшается вероятность формирования спаек, развития трубно-перитонеального бесплодия и спаечной болезни; сокращаются сроки нетрудоспособности и время планирования следующей беременности за счёт наложения периодов контрацепции после КС и МЭ. Помимо этого, удаление узлов обеспечивает гистологическую верификацию их структуры, которая на фоне часто встречающегося роста миомы во время беременности вызывает онконастороженность. Не стоит упускать из вида и социально-организационные аспекты. В первые два года после родов пациентке сложно планировать госпитализацию для проведения МЭ в связи с тем, что требуется прервать лактацию, оставить ребенка на попечение родственников, быть ограниченной в послеоперационном периоде на 4–8 недель по ряду типов физической нагрузки с ребенком [2].

Безопасность миомэктомии во время кесарева сечения в мировой литературе обсуждается достаточно активно [26]. К сомнениям, которые останавливают от выполнения МЭ при КС, стоит отнести ожидание более частого развития послеоперационных акушерских кровотечений, увеличение объема интраоперационной кровопотери и длительности вмешательства, потенциальный риск тромбозов на фоне физиологической гиперкоагуляции в сочетании с хирургическими причинами. Показано, что удаление миоматозных узлов связано с риском массивного неконтролируемого кровотечения, гемотрансфузии, релапаротомии [28]. Вероятность кровотечения существенно выше при больших размерах опухоли (выше 5,5–7,5 см), интрамуральном расположении, при множественных узлах. Но и без миомэктомии подобные узлы увеличивают риск периоперационного кровотечения во время оперативного родоразре-

шения, что требует специальной подготовки [29]. Возникают и другие вопросы: в частности, как влияют на течение послеоперационного периода особенности перестройки работы органов и систем во время беременности; можно ли использовать в акушерстве те приёмы, которые делают операцию проще и безопаснее в гинекологии; какие узлы действительно стоит удалять и надо ли удалять их все; каковы отдалённые результаты и истинные противопоказания к МЭ при КС. Не рекомендовано удаление миом, расположенных рядом с крупными сосудами, из-за возможности их повреждения, рядом с маточными трубами – из-за риска их дальнейшей обструкции при сокращении миометрия.

Удаление во время кесарева сечения небольших миоматозных узлов (менее 5 см), расположенных по передней стенке, субсерозных или на ножке, считается относительно безопасным. В остальных случаях при необходимости миомэктомии крайне важны выполнение операции опытными хирургами, возможность использования эффективных методов контроля гемостаза (кисетный шов, U-образный шов, перевязка маточных или подвздошных артерий, применение современных утеротоников) [28]. Представленные в литературе данные являются противоречивыми и не позволяют оценить безопасность таких операций в рутинной практике.

Следует констатировать отсутствие соответствующих исследований, хотя оценка основных рисков уже проведена. Так, в большинстве работ показатели гемоглобина в основных и контрольных группах статистически не отличались [29, 30, 31]. В ретроспективное когортное исследование Kim с соавторами [29], проведенное с января 2010 г. по май 2020 г., была включена 341 женщина после КС в сочетании с МЭ и 438 женщин, у которых на фоне миомы матки было проведено только КС. Достоверных различий в дооперационном и послеоперационном уровне гемоглобина после КС выявлено не было: предоперационные показатели составили $12,1 \pm 1,3$ мг/дл в группе только КС и $12 \pm 1,3$ мг/дл в группе КС+МЭ. На первые сутки после операции показатели были равны $11 \pm 1,4$ мг / дл и $10,9 \pm 1,5$ мг/дл соответственно ($p=0,76$). В работе Hui Li также было продемонстрировано, что предоперационные значения гемоглобина среди пациенток без миомы ($n = 200$) до КС составили $112,1 \pm 13,2$ г/л, а после операции $105,4 \pm 11,8$ г/л, у пациенток с миомой матки ($n = 145$) до КС без МЭ – $110,3 \pm 11,9$ г/л, и после операции – $104,9 \pm 12,4$ г/л, а у пациенток с симультан-

ным выполнением КС и МЭ ($n = 51$) – $111,2 \pm 8,6$ г/л и $104,7 \pm 9,8$ г/л соответственно [31].

В данной работе было показано, что длительность послеоперационного нахождения в стационаре несколько увеличивается – с $5,1 \pm 1,2$ до $5,4 \pm 0,2$ дней. Выполнение МЭ приводит к увеличению длительности операции с $41,9 \pm 9,1$ до $90,2 \pm 16,7$ минут и прямо пропорционально количеству и размеру удаляемых узлов. Результаты данной работы согласуются с результатами более поздних исследований и не подтверждают ожидаемого увеличения частоты послеоперационных осложнений.

В целом объем кровопотери, вероятность гемотрансфузии и пролонгации госпитализации напрямую зависят от таких факторов, как расположение и размер миомы. Локализация узлов в нижнем сегменте матки, диаметр более 8 см, множественный и интрамуральный характер коррелируют с более высоким прогностическим риском увеличения кровопотери [31].

Можно говорить о том, что миома матки однозначно не является показанием для КС, но и КС не является противопоказанием для миомэктомии, несмотря на то, что остаются нерешёнными многие вопросы и задачи, в том числе оценка риска тромбозов при симультанных операциях. Известно, что частота тромбоза глубоких вен после МЭ встречается в $4,4 \pm 1,4$ на 10 000 наблюдений, а тромбоз эмболии легочной артерии – в $2,5 \pm 1$ на 10 000 наблюдений. После КС эти показатели составляют 50 на 10 000 и 1–2 на 10 000 наблюдений соответственно [31, 32]. Потенцирует ли МЭ риск тромботических осложнений при КС, пока предстоит уточнить. Ряд иных проблем также нуждается в изучении, в том числе вероятность рецидива и качество рубца на матке после КС+МЭ, прогностическое негативное влияние на течение заболевания у пациенток с выявленными после операции саркомами матки и опухолями неопределённого потенциала злокачественности, роль новых термоабляционных методик при КС. Расширение наших представлений в вопросах безопасности МЭ при КС позволит более чётко определить показания и противопоказания к данному типу вмешательства.

При родоразрешении пациенток с миомой матки путём операции кесарева сечения современные отечественные клинические рекомендации указывают на целесообразность проведения миомэктомии лишь в случае наличия миоматозного узла, который препятствует извлечению плода. Если очевиден риск перекрута субсерозных узлов

на ножке в послеоперационном периоде, они также подлежат удалению. Протоколы не рекомендуют расширять объём операции без показаний, а при неосложнённой множественной миоме матки её хирургическое лечение правильное будет отложить на более поздний срок.

Пациентки, перенесшие беременность и роды с миомой матки, после родоразрешения нуждаются в диспансеризации. Наблюдение проводится по действующим клиническим рекомендациям для небеременных больных с миомой. Первое УЗИ целесообразно выполнять во первого планового послеродового осмотра, далее проводится динамическое наблюдение, ультразвуковое исследование – 1 раз в шесть месяцев. Необходимо учитывать, что у значительной части пациенток миома матки после родов подвергается спонтанному регрессу (частичный регресс – 79%, полный регресс – 36 %, по данным Vitagliano A, 2018 [10], Carpini GD, 2019) [33]. Протективный эффект беременности и родов отмечен во многих эпидемиологических исследованиях [22, 34, 33, 35, 36]. Исследователи связывают данный факт с длительной стабилизацией гормонального фона, глобальным ремоделированием миометрия [37]. Предполагается положительная роль длительного грудного вскармливания, однако чёткой связи между редукцией миоматозных узлов и кормлением не найдено. Для профилактики роста миоматозных узлов и соблюдения оптимального интергенетического интервала могут быть назначены оральные контрацептивы [38, 39]. Женщины, применяющие чисто прогестинные контрацептивы в послеродовом периоде, имеют более низкую вероятность регрессии миомы по сравнению с женщинами, которые не используют никаких противозачаточных средств [40].

Если существуют показания к миомэктомии уже после проведённых родов, то операция выполняется в плановом порядке, после завершения послеродовой инволюции матки, что позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений.

В заключение следует отметить, что своевременная диагностика на максимально ранних сроках развития миомы матки, индивидуальный и адекватный подход к лечению, применение современных методов родоразрешения беременных и проведение необходимых реабилитационных мероприятий обеспечивают достижение желаемого результата у большинства пациенток.

Литература:

1. Chill H.H., Karavani G., Rachmani T., Dior U., Tadmor O., Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0803-5>
2. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р., Илизарова Н.А., Галеев А.А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции. *Доктор.Ру*. 2016;8-9(125-126):32-37.
3. Pécout M., Cosson M., Collinet P., Rubod C., Giraudet G. Disappearance of a myoma after pregnancy in a 38 years old patient, treated by ulipristal acetate without success before getting pregnant. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019;48(9):781-783. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.015>
4. Baird D.D., Patchel S.A., Saldana T.M., Umbach D.M., Cooper T., Wegienka G., Harmon Q.E. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(3):402.e1-402.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.016>
5. Sohn G.S., Cho S., Kim Y.M., Cho C.H., Kim M.R., Lee S.R.; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018;61(2):192-201. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.192>
6. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;149(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
7. Коротких И.Н., Лаптева Т.Н., Кураносова И.Ю. Анализ факторов риска, влияющих на осложненное течение беременности и исходы родов у женщин с миомой матки. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2019;18(1):40-44. <https://doi.org/10.25987/VSTU.2019.18.1.006>
8. Krimou Y., Erraghy S., Guennoun A., Mamouni N., Bouchikhi C., Banani A. Myoma praevia and pregnancy. *Pan. Afr. Med. J.* 2019;33:216. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.216.14898>
9. Abdullah R.K., Massey I.Y., Liu N., Zhao Y., Zeng H. The differences in characteristics of uterine leiomyomas and the diverse adverse pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021;41(6):841-847. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1846020>
10. Vitagliano A., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Gizzo S., Borgato S., Vitale S.G., Laganà A.S., Nardelli G.B., Litta P.S., Saccardi C. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018;297(4):823-835. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4621-4>
11. Амангелды Л.Б., Рымжанова А.З., Койшыбаева Н.С. Миома матки и беременность. *Евразийское Научное Объединение*. 2021;(2-3):141-142.
12. Кулаков В.И., Шмаков Г.С. *Миомэктомия и беременность*. М.: Медпрессинформ; 2001.
13. Milazzo G.N., Catalano A., Badia V., Mallozzi M., Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43:1789-1804. <https://doi.org/10.1111/jog.13437>
14. Parazzini F., Gerli S., Bianchi S., Chiaffarino F., Favilli A. The Global Library of Women's Medicine Clinical guidance and resources. In: *Pregnancy complaints and complications: clinical presentations*. 2021. Vol. 6: 1756-2228.
15. Cagan M., Tanacan A., Donmez H.G., Fadiloglu E., Unal C., Beksac M.S. The Effect of Small Size Uterine Fibroids on Pregnancy Outcomes in High-risk Pregnancies. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020;42(9):535-539. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713913>
16. Borghese G., Raffone A., Raimondo D., Saccone G., Travaglini A., Esposti E.D., Mastronardi M., Salucci P., Zullo F., Seracchioli R. Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy: Evidence from randomized clinical trials. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;152(3):308-320. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13495>
17. Lasmar R.B., Lasmar B.P., Moawad N.S. Hysteroscopic myomectomy. *Medicina*. 2022;58(11):1627. <https://doi.org/10.3390/medicina58111627>
18. Доброхотова Ю.Э., Данелян С.Ж., Боровкова Е.И., Нагайцева Е.А., Сарахова Д.Х., Селимшаева Д.С., Боровская К. А. Специфика ведения беременности у пациенток с миомой матки. Клинический случай. *Гинекология*. 2021;23(5):448-453. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.2.00777>
19. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Ермолаева Е.Е. Показания к миомэктомии во время беременности и ее исходы. *Акушерство и Гинекология*. 2019;6:70-77. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.70-77>
20. Баринов С.В., Чуловский Ю.И., Мозговой С.И., Шамина И.В., Ледовских И.О., Фрихель Е.А. Опыт ведения беременных во II триместре с миомой матки больших размеров. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):54-60. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005154>
21. Тимохина Е.В., Губанова Е.В., Силаева Т.М. Беременность с миомой матки и после миомэктомии: результаты когортного исследования. *Архив акушерства и гинекологии*. 2019;6(3):132-139. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-3-132-139>
22. Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А. Течение беременности и родов у женщин с миомой матки. В кн.: *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности*: сб. науч. тр. Минск: РНМБ; 2017. Ссылка активна на 14.05.2023. <http://rep.med.by/handle/data/189>
23. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database of systematic reviews*. Version published: 2019 Sep. 19:CD000400 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000400.pub4>
24. Claeys J., Hellendoorn L., Hamerlynck T., Bosteels J., Weyers S. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol Surg.* 2014;11:197-206. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0842-8>
25. Lee S.J., Ko H.S., Bae J.Y., Seong W.J., Kim J.W., Shin J., Cho H.J., Choi G.Y., Kim J., Cho G.J., Park I.Y. Nationwide population-based cohort study of adverse obstetric outcomes in pregnancies with myoma or following myomectomy: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):716. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03406-9>
26. Goyal M., Dawood A.S., Elbohuty S.B., Abbas A.M., Singh P., Melana N., Singh S. Cesarean myomectomy in the last ten years; A true shift from contraindication to indication: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;256:145-157. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.008>
27. Timovanu M.C., Lozneanu L., Timovanu S.D., Timovanu V.G., Onofriescu M., Ungureanu C., Toma B.F., Cojocaru E. Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges from a Romanian Tertiary Level Institution. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):855. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050855>
28. Huang Y., Ming X., Li Z. Feasibility and safety of performing cesarean myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2022;35(13):2619-2627. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1791816>
29. Kim M.J., Lee K., Park J.Y., Jo J.H., Park I.Y. The trend in cesarean myomectomies and the risk of obstetrical complications in Korea. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):387. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04674-3>
30. Jaiswar S.P., Srivastava P., Priyadarshini A., Deo S., Shankhwar P. Safety of cesarean myomectomy with huge myoma compared with uncomplicated cesarean section in Indian scenario. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2015;4(6):1696-1699. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20151127>
31. Li H., Du J., Jin L., Shi Z., Liu M. Myomectomy during cesarean section. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009;88(2):183-186. <https://doi.org/10.1080/00016340802635526>
32. Sei K., Masui K., Sasa I., Furuya K. Size of uterine leiomyoma is a predictor for massive haemorrhage during caesarean delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;223:60-63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.035>
33. Carpinì G.D., Morini S., Papicchio M., Serri M., Damiani V., Grelloni C., Clemente N., Ciavattini A. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci. Rep.* 2019;9(1):10117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46513-0>
34. Orlando M., Kollikonda S., Hackett L., Kho R. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021; 28(3):598-618.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.006>
35. Радзинский В.Е., Ордынец И.М., Хорольский В.А. Лечение миомы: вариативность как проблема. Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона для медикаментозной терапии миомы матки. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015;3(26):39-45.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):416-425. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.034>

37. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V., Ali M., Elkafas H., Boyer T.G., Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr. Rev.* 2022;43(4):678-719. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab039>
38. Rezk A., Kahn J., Singh M. *Fertility Sparing Management In Uterine Fibroids*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 34662018
39. Datir S.G., Bhake A. Management of Uterine Fibroids and Its Complications During Pregnancy: A Review of Literature. *Cureus*. 2022;14(11):e31080. <https://doi.org/10.7759/cureus.31080>
40. Coutinho L.M., Assis W.A., Spagnuolo-Souza A., Reis F.M. Uterine Fibroids and Pregnancy: How Do They Affect Each Other? *Reprod. Sci.* 2022;29(8):2145-2151. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00656-6>

References:

1. Chill H.H., Karavani G., Rachmani T., Dior U., Tadmor O., Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0803-5>
2. Fatkullin IF, Bakanova AR, Ilizarova NA, Galeev AA. New possibilities of treatment of uterine fibroids in women with reproductive dysfunction. *Doc-tor. Ru*. 2016; 8-9(125-126):32-37. (In Russ).
3. Pécout M., Cosson M., Collinet P., Rubod C., Giraudet G. Disappearance of a myoma after pregnancy in a 38 years old patient, treated by ulipristal acetate without success before getting pregnant. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019;48(9):781-783. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.015>
4. Baird D.D., Patchel S.A., Saldana T.M., Umbach D.M., Cooper T., Wegienka G., Harmon Q.E. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(3):402.e1-402.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.016>
5. Sohn G.S., Cho S., Kim Y.M., Cho C.H., Kim M.R., Lee S.R.; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018;61(2):192-201. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.192>
6. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;149(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
7. Korotkih IN, Lapteva TN, Kuranosova IYu. Analysis of risk factors affecting the complicated course of pregnancy and birth outcomes in women with uterine myoma. *System analysis and management in biomedical systems*. 2019;18(1):40-44. (In Russ). <https://doi.org/10.25987/VSTU.2019.18.1.006>
8. Krimou Y., Erraghay S., Guennoun A., Mamouni N., Bouchikhii C., Banani A. Myoma praevia and pregnancy. *Pan. Afr. Med. J.* 2019;33:216. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.216.1489>
9. Abdullah R.K., Massey I.Y., Liu N., Zhao Y., Zeng H. The differences in characteristics of uterine leiomyomas and the diverse adverse pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021;41(6):841-847. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1846020>
10. Vitagliano A., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Gizzo S., Borgato S., Vitale S.G., Laganà A.S., Nardelli G.B., Litta P.S., Saccardi C. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018;297(4):823-835. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4621-4>
11. Amangeldy LB, Rymzhanova AZ, Kojshybaeva NS. Uterine myoma and pregnancy. *Eurasian Scientific Association*. 2021;(2-3):141-142. (In Russ).
12. Kulakov VI, Shmakov GS. *Miomjektivomija i beremennost'*. Moscow : Medpressinform; 2001. (In Russ.)
13. Milazzo G.N., Catalano A., Badia V., Mallozzi M., Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43:1789-1804. <https://doi.org/10.1111/jog.13437>
14. Parazzini F., Gerli S., Bianchi S., Chiaffarino F., Favilli A. The Global Library of Women's Medicine Clinical guidance and resources. In: *Pregnancy complaints and complications: clinical presentations*. 2021. Vol. 6: 1756-2228.
15. Cagan M., Tanacan A., Donmez H.G., Fadiloglu E., Unal C., Beksac M.S. The Effect of Small Size Uterine Fibroids on Pregnancy Outcomes in High-risk Pregnancies. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020;42(9):535-539. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713913>
16. Borghese G., Raffone A., Raimondo D., Saccone G., Travaglini A., Esposti E.D., Mastronardi M., Salucci P., Zullo F., Seracchioli R. Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy: Evidence from randomized clinical trials. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;152(3):308-320. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13495>
17. Lasmar R.B., Lasmar B.P., Moawad N.S. Hysteroscopic myomectomy. *Medicina*. 2022;58(11):1627. <https://doi.org/10.3390/medicina58111627>
18. Dobrokhotova JuE, Danelian SZH, Borovkova EI, Nagaitseva EA, Sarakhova DKh, Selimshaeva DS, Borovskaia KA. Pregnancy management in patients with uterine fibroids. Case report. *Gynecology*. 2021;23(2):448-453. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.200777>
19. Buyanova SN, Yudina NV, Gukasyan SA, Ermolaeva EE. Indications for myomectomy during pregnancy and outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;6:70-77. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.70-77>
20. Barinov SV, Chulovskij YuI, Mozgovoj SI, Shamina IV, Ledovskih IO, Frikel' EA. Experience in the Management of Pregnant Women in the Second Trimester with Large Uterine Myoma. *Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist*. 2020;20(5):54-60. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/rosakush202005154>
21. Timokhina EV, Gubanov EV, Silayeva TM. Pregnancy with uterine myoma and after myomectomy: results of the cohort study. *Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(3):132-139. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-3-132-139>
22. Kuharchik JuV, Gutikova LV, Kolesnikova TA. Tehenie beremennosti i rodov u zhenshin s miomoi matki. In: *Sovremennye perinatalnye medicinskie tehnologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti: sbornik nauchnykh trudov*. Minsk: RNMB; 2017. (In Russ). Available at: <http://rep.med.by/handle/data/189>. Accessed May 14, 2023.
23. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database of systematic reviews*. Version published: 2019 Sep. 19:CD000400 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000400.pub4>
24. Claes J., Hellendoom I., Hamerlynck T., Bosteels J., Weyers S. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol Surg.* 2014;11:197-206. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0842-8>
25. Lee S.J., Ko H.S., Na S., Bae J.Y., Seong W.J., Kim J.W., Shin J., Cho H.J., Choi G.Y., Kim J., Cho G.J., Park I.Y. Nationwide population-based cohort study of adverse obstetric outcomes in pregnancies with myoma or following myomectomy: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):716. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03406-9>
26. Goyal M., Dawood A.S., Elbhoty S.B., Abbas A.M., Singh P., Melana N., Singh S. Cesarean myomectomy in the last ten years; A true shift from contraindication to indication: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;256:145-157. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.008>
27. Timovanu M.C., Lozneanu L., Timovanu S.D., Timovanu V.G., Onofriescu M., Ungureanu C., Toma B.F., Cojocaru E. Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges from a Romanian Tertiary Level Institution. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):855. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050855>
28. Huang Y., Ming X., Li Z. Feasibility and safety of performing cesarean myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2022;35(13):2619-2627. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1791816>
29. Kim M.J., Lee K., Park J.Y., Jo J.H., Park I.Y. The trend in cesarean myomectomies and the risk of obstetrical complications in Korea. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):387. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04674-3>
30. Jaiswar S.P., Srivastava P., Priyadarshini A., Deo S., Shankhwar P. Safety of cesarean myomectomy with huge myoma compared with uncomplicated cesarean section in Indian scenario. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2015;4(6):1696-1699. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20151127>
31. Li H., Du J., Jin L., Shi Z., Liu M. Myomectomy during cesarean section. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009;88(2):183-186. <https://doi.org/10.1080/00016340802635526>
32. Sei K., Masui K., Sasa I., Furuya K. Size of uterine leiomyoma is a predictor for massive haemorrhage during caesarean delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;223:60-63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.035>

33. Carpin G.D., Morini S., Papiccio M., Serri M., Damiani V., Grelloni C., Clemente N., Ciavattini A. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci. Rep.* 2019;9(1):10117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46513-0>
34. Orlando M., Kollikonda S., Hackett L., Kho R. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021; 28(3):598-618.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.006>
35. Radzinskiy VE, Ordianskiy IM, Khorol'skiy VA. Lechenie miomy: variativnost' kak problema. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' dvukh skhem mifepristona dlya medikamentoznoy terapii miomy matki. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak.* 2015;3(26):39-45. (In Russ).
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):416-425. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.034>
37. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V., Ali M., Elkafas H., Boyer T.G., Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr. Rev.* 2022;43(4):678-719. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab039>
38. Rezk A., Kahn J., Singh M. *Fertility Sparing Management In Uterine Fibroids.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 34662018
39. Datir S.G., Bhake A. Management of Uterine Fibroids and Its Complications During Pregnancy: A Review of Literature. *Cureus.* 2022;14(11):e31080. <https://doi.org/10.7759/cureus.31080>
40. Coutinho L.M., Assis W.A., Spagnuolo-Souza A., Reis F.M. Uterine Fibroids and Pregnancy: How Do They Affect Each Other? *Reprod. Sci.* 2022;29(8):2145-2151. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00656-6>

Сведения об авторах

Фаткуллин Ильядар Фаридович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, улица Бултерова, д. 49)

Вклад в статью: разработка дизайна исследования.

ORCID: 0000-0001-9673-9077

Орлов Юрий Валерьевич, кандидат медицинских наук, руководитель аккредитационно-симуляционного центра, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, улица Бултерова, д. 49)

Вклад в статью: получение и анализ данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи.

ORCID: 0000-0002-3871-045X

Фаткуллина Лариса Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, улица Бултерова, д. 49)

Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи.

ORCID: 0000-0003-0361-2785

Коренная Вера Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1)

Вклад в статью: написание текста.

ORCID: 0000-0003-1104-4415

Статья поступила: 12.05.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Ildar F. Fatkullin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, Russian Federation, 420012).

Contribution: designed the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9673-9077

Dr. Yuriy V. Orlov, MD, PhD, Head of the Accreditation and Simulation Center, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, Russian Federation, 420012)

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3871-045X

Dr. Larisa S. Fatkullina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, Russian Federation, 420012)

Contribution: performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0003-0361-2785

Dr. Vera V. Korennaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Building 1, 2/1, Barrikadnaya Street, Moscow, Russian Federation, 125993)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1104-4415

Received: 12.05.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.3-06:612.015.32-008.9

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-116-123>

ПРОФИЛАКТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

АРТЫМУК Н.В.¹, НОВИКОВА О.Н.^{1*}, ГЛАЗОВСКАЯ О.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

Резюме

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД). Растущая заболеваемость ГСД является глобальной проблемой здравоохранения, по последним данным, затрагивая примерно от 9% до 12% беременностей во всем мире. В Российской Федерации после внедрения клинических протоколов по гестационному сахарному диабету от 2013 г., всё активнее стали выявлять и устанавливать данный диагноз, поэтому важно уделять внимание не только лечению заболевания, но и профилактическим мероприятиям. Для улучшения профилактического эффекта были определены три ключевых аспекта. Во-первых, определяя группу пациенток высокого риска развития данного гестационного диабета, очень важно обращать внимание на анамнестические данные (отягощённую наследственность, ГСД и крупный плод в предыдущие беременности) и наличие факторов риска (ожирение, этническая принадлежность и т. д.). Во-вторых, на этапе первичного обращения возможно вмешательство в изменение образа жизни и режима питания беременных из группы высокого риска данного заболевания. В обзоре уделено внимание состоянию питания, рассмотрены разные виды диет. Физические нагрузки в период планирования бере-

менности, во время беременности и в послеродовом периоде оказывают много положительных эффектов. В статье рассмотрено самое перспективное и малоизученное направление — применение пищевых добавок, таких как мио-инозитол, фолиевая кислота и пробиотики. В-третьих, в формировании эффективной приверженности пациенток к профилактике осложнений и лечению заболевания необходимо организовать совместно с психологом специализированную родовую помощь. Пациентки, чувствующие поддержку специалиста, более рационально воспринимают свои риски как высокие и адекватно относятся к необходимым лечебно-профилактическим мероприятиям. При осведомлённости пациенток и их приверженности к профилактике осложнений ГСД можно снизить или вовсе предотвратить риски развития неблагоприятных исходов беременности и родов, которые оказывают наибольшее влияние на будущую жизнь как матери, так и новорождённого.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, профилактика, физические упражнения, диетическое питание, пищевые добавки.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Артымук Н. В., Новикова О. Н., Глазовская О. В. Профилактика гестационного сахарного диабета. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 116-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-116-123>

*Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: oxana777_07@mail.ru
© Артымук Н.В. и др.

REVIEW ARTICLES

PREVENTION OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

NATALIA V. ARTYMUК¹, OKSANA N. NOVIKOVA^{1 *}, OLGA V. GLAZOVSKAYA^{1,2}¹Kemerovo State Medical University, Russian Federation²Moscow Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GSD) is defined as hyperglycemia of variable degree with onset or first recognition during pregnancy which does not meet the criteria of clinical diabetes mellitus (DM). The growing incidence of GSD is a global health problem, affecting from 9% to 12% of pregnancies worldwide. In this review, we focused on the key aspects of GSD prevention. Major risk factors of GSD development include family history, past medical history of GSD, fetal macrosomia in previous pregnancies, and obesity. At primary treatment, lifestyle interventions (e.g., change of the dietary pattern) may represent an efficient measure, and here we consider several types of diets and dietary supplements (e.g., myoinositol, folic acid, and probiotics) that might be useful to miti-

gate GSD. Physical activity and specialised psychological care during pregnancy planning, during the pregnancy and in the postpartum period has a number of positive effects. Adequate perception of GSD, which might be improved by psychotherapy, directly correlates with adherence to therapeutic and preventive measures. The complex of dietary interventions, increased physical activity, and psychological care can significantly reduce the risk of adverse pregnancy outcomes.

Keywords: gestational diabetes mellitus, pregnancy, prevention, physical exercises, healthy diet, dietary supplements.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Natalia V. Artymuk, Oksana N. Novikova, Olga V. Glazovskaya. Prevention of gestational diabetes mellitus. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 116-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-116-123>

***Corresponding author:**

Prof. Oksana N. Novikova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: oxana777_07@mail.ru

© Natalia V. Artymuk et al.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это нарушение углеводного обмена, впервые возникшее во время беременности, но не соответствующее критериям манифестного сахарного диабета [1].

В 1823 г. впервые немецкий ученый Н. Bennewitz описал случай гестационного сахарного диабета, который оказался летальным для матери и плода. Через столетие британский врач М. Дункан выступил перед сообществом акушеров в Лондоне с докладом о послеродовом диабете и сообщил о высокой смертности детей и матерей при этом осложнении. В 1961 г. J. O'Sullivan ввёл термин «Гестационный сахарный диабет» в медицинскую литературу [2].

Наиболее распространённое определение ГСД дано Американской ассоциацией диабета (ААД) «...нарушения толерантности к глюкозе любой степени, которые начались во время беременно-

сти либо были впервые выявлены во время беременности» [3].

Говоря о гестационном сахарном диабете, нужно учитывать три важных элемента: вероятность пренатальной заболеваемости и смертности, опасность сахарного диабета и внутриутробное развитие диабетической фетопатии с манифестацией расстройств в раннем неонатальном периоде [4]. В Российской Федерации до внедрения клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2014 г., а затем 2020 г., и установления диагностических критериев распространённость колебалась от 2 до 6% [5].

У гестационного сахарного диабета нет достоверных профилактических рекомендаций, которые могли бы быть более эффективными, чем лечение заболевания после его диагностики. В

последнее время преимущественно ключевым эффектом профилактических мероприятий считается улучшение контроля гликемии, который приведет к минимизации осложнений у матери и плода. Изменение образа жизни, в том числе корректировка диетического питания и физические упражнения, является эффективной и первоочередной профилактической стратегией для профилактики ГСД [6].

Физиологические изменения, возникающие во время беременности, необходимы для поддержания материнского организма, роста и развития плода. Увеличивается потребность в макронутриентах, таких как энергия и белок. Есть информация, что контролирование потребления углеводов с помощью диеты с низким гликемическим индексом ведёт к снижению риска развития гестационного диабета и рождения детей с большим гестационным весом. Однако существует недостаточно доказательств в поддержку ограничения энергии во время беременности [7]. Достижения целевых цифр гликемии у беременных с гестационным сахарным диабетом, уменьшения частоты назначения инсулинотерапии, снижения риска развития макросомии и выраженности диабетической фетопатии можно добиться с помощью диеты с низким и средним гликемическим индексом (ГИ) продуктов, дробным питанием с учетом физиологической секреции инсулина и инсулинорезистентности во время беременности [8]. Основным положительным эффектом диеты с низким ГИ было снижение уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи [9]. Высококачественные систематические обзоры не демонстрируют никаких существенных преимуществ между низкоуглеводными или низкокалорийными диетами. Повысить долгосрочную приверженность к соблюдению диеты может свободное потребление углеводов, что является наименее ограничительным и приспособленным вариантом [10].

В источниках встречается информация о взаимосвязи дефицита ИМТ ($<18,5 \text{ кг/м}^2$) и нарушения секреции инсулина, что приводит к появлению ГСД [11]. Множество исследований освещает проблему чрезмерного набора веса во время планирования и течения беременности [12, 13].

Данные испанских и японских исследователей свидетельствуют о том, что средиземноморская диета безопасна и эффективна для снижения цифр гликемии, но ещё требуются дополнительные испытания [14, 15]. Роль растительного рациона также до конца не изучена, но есть информация, что соблюдение этой диеты снижа-

ет вероятность развития гестационного диабета [16]. Японские ученые предполагают связь между пропуском завтрака и возникновением заболевания. Их исследование показало, что пропуск завтрака беременной не менее 3 раз в неделю на ранних сроках по сравнению с ежедневным приемом пищи увеличивает вероятность развития ГСД [17].

В литературе появилась информация об использовании пищевых добавок как более безопасной и лучше переносимой замены препаратов для лечения и/или профилактики данного заболевания. Мио-инозитол повышает чувствительность к инсулину [18], за счёт чего его рассматривают как успешную альтернативу для снижения частоты возникновения ГСД – более чем на 60 % [19]. Проведено исследование, которое оценивало влияние мио-инозитола в сочетании с фолиевой кислотой на резистентность к инсулину [20]. Интересные выводы сделали китайские ученые: длительный приём фолиевой кислоты до беременности может увеличить риск развития гестационного диабета, но снизить риск рождения детей с малым гестационным возрастом. Но при более продолжительном приёме фолиевой кислоты во время беременности она благотворно влияла на исходы родов у женщин с ГСД. Чтобы утвердиться в выводах, необходимы более длительное изучение и большая выборка [21]. Исследователи из Америки проводили анализ литературы из PubMed, Web of Science и EMBAS, в котором обобщили информацию о влиянии приёма фолиевой кислоты на изменение уровня глюкозы натощак, гомоцистеина, инсулинорезистентности [22].

Рассматривается польза витамина B_6 , магния, селена, цинка, жирных кислот в профилактических и лечебных мероприятиях. Нет данных о прямой связи между низким уровнем витамина D и возникновением в будущем ГСД, но имеются данные о связи между дефицитом витамина D и инсулинорезистентностью у пациентов с данным заболеванием [23].

В качестве пищевых добавок для улучшения состава кишечной микрофлоры и обмена глюкозы и липидов у беременных с гестационным диабетом японские ученые предлагают использовать пробиотические препараты. Считают, что это прервет связь передачи ожирения от матери к новорождённому [24]. Состав микробиоты кишечника отличается у пациенток с ГСД даже на ранних сроках беременности, но уже через некоторое количество лет после родов никаких различий нет [25].

Положительное влияние пробиотиков также освещалось в обзоре клинических исследований, обобщенных в PubMed, Science Direct, Cochran и Medlib в период с 2000-го по 2017 год. У пробиотиков много благоприятных эффектов: регуляция секреции провоспалительных медиаторов, изменение состава кишечной микрофлоры, повышение проницаемости кишечника, обеспечивающих контроль местного и системного воспаления и повышающих иммунитет. Возможно, эти эффекты смогут помочь предупредить или контролировать диабет во время беременности, но нужны подтверждающие исследования [26].

Группа авторов на основании данных Кокрановской библиотеки провела оценку безопасности и эффективности пробиотиков при ГСД. В результатах не упоминались ни перинатальная заболеваемость и смертность, ни сведения об избыточной массе тела у младенцев. Данные этого обзора имеют ограничения для практического применения при небольшой выборке и непостоянстве используемых пробиотиков [27].

Однозначно необходимо проводить больше исследований по каждому питательному веществу и привлекать большую выборку пациенток. Часто изучение ограничивается одним субъектом или страной, что не даёт возможности резюмировать результаты, получить единый вывод [28, 29].

С 2019 года многие исследования, входящие в Кокрейновскую библиотеку, – PubMed, Web of Science, EBSCO, Embase, Medline, CINAHL и др. признают результативность мер по модификации образа жизни в пользу укрепления здоровья матери и ребенка. Снижение веса и уровня гликемии после приёма пищи у женщин с ГСД – главные эффекты коррекции образа жизни [30,31]. В Китае признано, что именно самоконтроль уровня глюкозы и обычное наблюдение и обследование у врача могут быть эффективными без диетических мероприятий и физических нагрузок [32]. Однако в некоторых систематических обзорах опубликованы данные, что коррекция образа жизни даёт снижение риска данной патологии от 15% до 40% при большем эффекте физических упражнений по сравнению с диетой [33].

В базах данных Мастер-файл Premier, MEDLINE и SPORTDiscus обобщены сведения об эффективности программ упражнений с целью профилактики развития данного заболевания. Для достижения высокой результативности необходима высокая приверженность пациентки к курсу упражнений, который нужно начинать выполнять на ранних сроках беременности. Со-

держание упражнений должно быть простым, увлекательным и отвечать запросам пациентки. Разработать программу упражнений должна группа специалистов: акушер-гинеколог, эндокринолог, акушерки, тренера и специалисты по родовому консультированию [34]. Дополнительно осуществляется патронаж врача в течение всей беременности.

Ожирение остается одним из важных факторов риска развития гестационного сахарного диабета [35,36], поэтому важно не допускать избыточного набора веса, чтобы максимально снизить риск осложнений для матери и плода. Пациентки, систематически занимающиеся физическими упражнениями во время беременности, имеют наименьший прирост веса, что предотвращает рождение крупного плода и снижает риск развития хронической патологии в дальнейшем [37]. Это также может иметь множество положительных нюансов: уменьшение продолжительности родов и осложнений как следствие снижение усталости, уровня стресса и беспокойства у женщин. Во время беременности, если нет никаких противопоказаний (повышение АД, наличие угрозы прерывания беременности), целесообразно давать рекомендации по физической нагрузке [38, 39]. Пациентке можно предложить плавание, акваэробика для беременных, умеренные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 мин в неделю [40]. Анализ статей на основании баз данных Cochrane, Высшего совета научных исследований (CSIC), EBSCOhost, Pubmed, Scopus, Web of Science и Proquest продемонстрировал, что любой вид физической активности достаточной интенсивности и продолжительности может положительно влиять на уровень гликемии у беременных с ГСД. Авторы рекомендуют пациенткам занятия физическими упражнениями не менее 20–50 минут минимум 2 раза в неделю с умеренной интенсивностью [41].

Много исследований направлено на сравнение эффективности профилактических мероприятий. Что же является оптимальной стратегией – диетическое вмешательство, физическая активность, диета в сочетании с физической нагрузкой или медикаментозная терапия? В результате авторы приходят к выводу, что комплексный подход (диета и физические упражнения) оказался лучшим [42]. Японские исследователи также анализировали результативность разных видов вмешательств. По их данным, самым оптимальным является сочетание физических нагрузок и приёма пробиотических добавок [43].

Интересные результаты демонстрирует исследование по внедрению обучающей программы Face-it в Австралии. Face-it – это комплексное вмешательство, адаптированное для семей, столкнувшихся с гестационным сахарным диабетом, мотивирующее на увеличение физической активности, здоровое питание и грудное вскармливание с акцентом на социальную поддержку восприятия последствий ГСД [44].

Любопытные данные получены европейскими учеными, которые оценивали связь между хронобиологическими нарушениями и расстройством питания у беременных с ГСД. Несоблюдение цикла сон/бодрствование и ухудшение качества сна приводили к пищевым срывам, увеличению веса из-за недосыпания. Таким образом, гигиена сна может улучшить контроль гликемии у матери [45].

Группа китайских авторов освещала положительный эффект дородовой помощи на ранних сроках беременности: обучение правильности диетических мероприятий и особенностям физических упражнений до 16 недели беременности, затем проведение ОГТТ на 24–28-й неделях. В результате пациентки, которые прошли курсы на начальных сроках, имели значительные различия в частоте ГСД [46]. С 2011 года в Китае функционирует клиника для беременных с гестационным сахарным диабетом или имеющих факторы риска данного заболевания. В ней дают основную

информацию о заболевании, нюансах диетотерапии, правильности контроля набора веса и самоконтроле гликемии, подготавливают программу физических упражнений. Успешное продвижение подобного формата позволило организовать такие клиники на базах многих госпиталей, в отделениях матери и ребенка, центрах здоровья [47]. Нельзя недооценивать психоэмоциональные переживания, с которыми сталкивается беременная женщина при постановке диагноза ГСД. В ходе исследований представлены обобщенные данные о преимуществах информированности пациенток о заболевании, рисках, об ответственности за здоровье своё и ребенка. Самое главное следствие – изменение пищевого поведения и режима физических нагрузок [48,49]. Служба дородовой помощи успешно проявила себя в эффективной профилактике материнских и неонатальных осложнений.

В современном акушерстве необходимость профилактики гестационного сахарного диабета не вызывает сомнений. Контроль массы тела до беременности, прирост веса во время гестации, достижение устойчивых оптимальных цифр гликемии – вот задачи профилактических мер. Исход беременности и родов, будущее здоровье новорожденного зависят даже от небольшого снижения уровня глюкозы в крови матери, страдающей от гестационного диабета или имеющей высокий риск развития данного заболевания.

Литература:

1. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протоколы). М.: 2014. Ссылка активна на 07.08.2023. https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/014_2014.pdf
2. Дзугкоев С.Г., Тедтоева А.И., Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Маргиева О.И. Беременность и сахарный диабет. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4. Ссылка активна на 07.08.2023. <https://science-education.ru/pdf/2016/4/24934.pdf>
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl 1(Suppl 1):S62-67. <https://doi.org/10.2337/dc09-S062.32>
4. International Diabetes Federation. *Global Guideline in Pregnancy and Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation; 2009:5-6. Ссылка активна на 07.08.2023. <https://www.yumpu.com/en/document/read/21839583/global-guideline-on-pregnancy-and-diabetes-international>
5. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2014;86(10): 109-115.
6. Mitric C., Desilets J., Brown R.N. Recent advances in the antepartum management of diabetes. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-622. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15795.1>
7. Mousa A., Naqash A., Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. 2019;11(2):443. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
8. Арбатская Н.Ю., Игнатова Н.Г., Молдованова М.В., Мельникова Е.П., Кандалина В.В. Роль диетотерапии в профилактике диабетической фетопатии у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(S).
9. Filardi T., Panimolle F., Crescioli C., Lenzi A., Morano S. Gestational Diabetes Mellitus: The Impact of Carbohydrate Quality in Diet. *Nutrients*. 2019;11(7):1549. <https://doi.org/10.3390/nu11071549>
10. Mahajan A., Donovan L.E., Vallee R., Yamamoto J.M. Evidence-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2019;19(10):94. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1208-4>
11. Furukawa S., Kobayashi Y. Leaner Women with Impaired Insulin Secretion Accounts for about 40% of Gestational Diabetes Mellitus in Japan. *J. Pregnancy*. 2019;2019:7578403. <https://doi.org/10.1155/2019/7578403>
12. Gou B.H., Guan H.M., Bi Y.X., Ding B.J. Gestational diabetes: weight gain during pregnancy and its relationship to pregnancy outcomes. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2019;132(2):154-160. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000036>
13. Barnes R.A., Wong T., Ross G.P., Griffiths M.M., Smart C.E., Collins C.E., MacDonald-Wicks L., Flack J.R. Excessive Weight Gain Before and During Gestational Diabetes Mellitus Management: What Is the Impact? *Diabetes Care*. 2020;43(1):74-81. <https://doi.org/10.2337/dc19-0800>
14. Assaf-Balut C., Garcia de la Torre N., Durán A., Fuentes M., Bordiú E., Del Valle L., Valerio J., Familiar C., Jiménez I., Herraiz M.A., Izquierdo N., Torrejón M.J., Runkle I., de Miguel M.P., Moraga I., Montañez M.C., Barabash A., Cuesta M., Rubio M.A., Calle-Pascual A.L. Medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus based on Mediterranean Diet principles: a subanalysis of the St Carlos GDM Prevention Study. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2018;6(1):e000550. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000550>
15. Liu L., Zhou Y., He L. Mediterranean diet for the prevention of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Matern. Fetal*.

- Neonatal. Med.* 2022;35(26):10247-10252. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1966764>
16. Zamani B., Milajerdi A., Tehrani H., Bellissimo N., Brett N.R., Azadbakht L. Association of a plant-based dietary pattern in relation to gestational diabetes mellitus. *Nutr. Diet.* 2019;76(5):589-596. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12512>
 17. Dong J.Y., Ikehara S., Kimura T., Cui M., Kawanishi Y., Kimura T., Ueda K., Iso H.; Japan Environment and Children's Study Group. Skipping breakfast before and during early pregnancy and incidence of gestational diabetes mellitus: the Japan Environment and Children's Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;111(4):829-834. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa014>
 18. D'Anna R., Santamaria A., Alibrandi A., Corrado F., Di Benedetto A., Facchinetti F. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2019;65(Supplement):S59-S61. <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.S59>
 19. Sobota-Grzeszyk A., Kuźmicki M., Szamatowicz J. Myoinositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Is It Sensible? *J. Diabetes Res.* 2019;2019:3915253. <https://doi.org/10.1155/2019/3915253>
 20. Asimakopoulos G., Pergialiotis V., Anastasiou E., Antsaklis P., Theodora M., Vogiatzi E., Kallergi A., Sindos M., Loutradis D., Daskalakis G. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):633. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04561-2>
 21. Cheng G., Sha T., Gao X., He Q., Wu X., Tian Q., Yang F., Tang C., Wu X., Xie Q., Yan Y. The Associations between the Duration of Folic Acid Supplementation, Gestational Diabetes Mellitus, and Adverse Birth Outcomes based on a Birth Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2019;16(22):4511. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224511>
 22. Lind M.V., Lauritzen L., Kristensen M., Ross A.B., Eriksen J.N. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;109(1):29-42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy234>
 23. Lind M.V., Lauritzen L., Kristensen M., Ross A.B., Eriksen J.N. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;109(1):29-42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy234>
 24. Azzam E.Z., El-Aghoury A.A., Abd El-Naby E.E., El-Maadawy S.A. Studying the relation between vitamin D deficiency and glycemic state among pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13(2):1505-1509. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.007>
 25. Wang C.C., Tung Y.T., Chang H.C., Lin C.H., Chen Y.C. Effect of Probiotic Supplementation on Newborn Birth Weight for Mother with Gestational Diabetes Mellitus or Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(11):3477. <https://doi.org/10.3390/nu12113477>
 26. Tsama E., Christopoulos P. The role of gut microbiome in prevention, diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus. *J. Obstet. Gynaecol.* 2022;42(5):719-725. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1959534>
 27. Homayouni A., Bagheri N., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Kashani N., Mobaraki-Asl N., Mirghafurvand M., Asgharian H., Ansari F., Pourjafar H. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Probiotics: Mechanism of Action: A Review. *Curr. Diabetes Rev.* 2020;16(6):538-545. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190712193828>
 28. Okesene-Gafa K.A., Moore A.E., Jordan V., McCowan L., Crowther C.A. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD012970. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012970.pub2>
 29. Plows J.F., Reynolds C.M., Vickers M.H., Baker P.N., Stanley J.L. Nutritional Supplementation for the Prevention and/or Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2019;19(9):73. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1199-1>
 30. Zito G., Della Corte L., Giampaolino P., Terzic M., Terzic S., Di Guardo F., Ricci G., Della Pietà I., Maso G., Garzon S. Gestational diabetes mellitus: Prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2020;13(4):529-541. <https://doi.org/10.3233/NPM-190305>
 31. Li S.Y., Ouyang Y.Q., Qiao J., Shen Q. Technology-supported lifestyle interventions to improve maternal-fetal outcomes in women with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Midwifery*. 2020;85:102689. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102689>
 32. Pace R., Loon O., Chan D., Porada H., Godin C., Linton J., Linton P., Torrie J., Dasgupta K. Preventing diabetes after pregnancy with gestational diabetes in a Cree community: an inductive thematic analysis. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020;8(1):e001286. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001286>
 33. Dong W., Li Y., Sun J.J., Chen L.H., Guo J., Dong L. Do patients with gestational diabetes mellitus and their own blood glucose meter have better pregnancy outcomes than those not using a glucose meter? *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23793. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023793>
 34. Mitancher D., Ciangura C., Jacqueminet S. How Can Maternal Lifestyle Interventions Modify the Effects of Gestational Diabetes in the Neonate and the Offspring? A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2020;12(2):353. <https://doi.org/10.3390/nu12020353>
 35. Makaruk B., Galczak-Kondraciuk A., Forczek W., Grantham W., Charnas M. The Effectiveness of Regular Exercise Programs in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2019;74(5):303-312. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000673>
 36. Yan B., Yu Y., Lin M., Li Z., Wang L., Huang P., Song H., Shi X., Yang S., Li X., Li X. High, but stable, trend in the prevalence of gestational diabetes mellitus: A population-based study in Xiamen, China. *J. Diabetes Investig.* 2019;10(5):1358-1364. <https://doi.org/10.1111/jdi.13039>
 37. Wang Y., Luo B.R. The association of body composition with the risk of gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(42):e17576. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017576>
 38. Vargas-Terrones M., Nagpal T.S., Barakat R. Impact of exercise during pregnancy on gestational weight gain and birth weight: an overview. *Braz. J. Phys. Ther.* 2019;23(2):164-169. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.11.012>
 39. Huang X., Huang J., Wu J., Li M., Yang Z., Liu L., Lin T., Lan Y., Chen K. Different exercises for pregnant women with gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2020;60(3):464-471. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.19.10131-4>
 40. Di Biase N., Balducci S., Lencioni C., Bertolotto A., Tumminia A., Dodesini A.R., Pintaudi B., Marcone T., Vitacolonna E., Napoli A. Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019;29(2):115-126. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.10.013>
 41. Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. 2014;1:48-51.
 42. Laredo-Aguilera J.A., Gallardo-Bravo M., Rabanales-Sotos J.A., Cobo-Cuenca A.I., Carmona-Torres J.M. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2020;17(17):6151. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176151>
 43. Wu S., Jin J., Hu K.L., Wu Y., Zhang D. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Gestational Weight Gain Restriction in Overweight/Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(12):2383. <https://doi.org/10.3390/nu14122383>
 44. Tang Q., Zhong Y., Xu C., Li W., Wang H., Hou Y. Effectiveness of five interventions used for prevention of gestational diabetes: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(15):e29126. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029126>
 45. Nielsen K.K., Dahl-Petersen I.K., Jensen D.M., Ovesen P., Damm P., Jensen N.H., Thøgersen M., Timm A., Hillersdal L., Kampmann U., Vinter C.A., Mathiesen E.R., Maindal H.T.; Face-it Study Group. Protocol for a randomised controlled trial of a co-produced, complex, health promotion intervention for women with prior gestational diabetes and their families: the Face-it study. *Trials*. 2020;21(1):146. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4062-4>
 46. Messika A., Toledano Y., Hadar E., Shmuel E., Tauman R., Shamir R., Froy O. Relationship among chrononutrition, sleep, and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2022;4(5):100660. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100660>
 47. Qiu J., Liu Y., Zhu W., Zhang C. Comparison of Effectiveness of Routine Antenatal Care with a Midwife-Managed Clinic Service in Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy at a Hospital in China. *Med. Sci Monit.* 2020;26:e925991. <https://doi.org/10.12659/MSM.925991>

48. Juan J., Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(24):9517. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249517>
49. Craig L., Sims R., Glasziou P., Thomas R. Women's experiences of a diagnosis of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2745-1>

References:

1. *Gestatsionnyy sakharanyy diabet: diagnostika, lecheniye, poslerodovoye nablyudeniye*. Clinical guidelines (protocol). Moscow: 2014. (In Russ). Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/014_2014.pdf. Accessed: June 6, 2023.
2. Dzugkoev SG, Tedtoeva AI, Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, Margieva OI. Pregnancy and diabetes. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;4. (In Russ). <https://s.science-education.ru/pdf/2016/4/24934.pdf>
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl 1(Suppl 1):S62-67. <https://doi.org/10.2337/dc09-S062.32>
4. International Diabetes Federation. *Global Guideline in Pregnancy and Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation; 2009:5-6. Available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/21839583/global-guideline-on-pregnancy-and-diabetes-international-> Accessed: June 6, 2023.
5. Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(10):109-115. (In Russ).
6. Mitric C, Desilets J, Brown RN. Recent advances in the antepartum management of diabetes. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-622. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15795.1>
7. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. 2019;11(2):443. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
8. Arbatetskaya NYu, Ignatova NG, Moldovanova MV, Mel'nikova EP, Kandalina VV. Rol' dietoterapii v profilaktike diabeticheskoy fetopatii u zhenshchin s gestatsionnym sakharным diabetom. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2013;62(S). (In Russ).
9. Filardi T, Panimolle F, Crescioli C, Lenzi A, Morano S. Gestational Diabetes Mellitus: The Impact of Carbohydrate Quality in Diet. *Nutrients*. 2019;11(7):1549. <https://doi.org/10.3390/nu11071549>
10. Mahajan A, Donovan LE, Vallee R, Yamamoto JM. Evidenced-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):94. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1208-4>
11. Furukawa S, Kobayashi Y. Leaner Women with Impaired Insulin Secretion Accounts for about 40% of Gestational Diabetes Mellitus in Japan. *J Pregnancy*. 2019;2019:7578403. <https://doi.org/10.1155/2019/7578403>
12. Gou BH, Guan HM, Bi YX, Ding BJ. Gestational diabetes: weight gain during pregnancy and its relationship to pregnancy outcomes. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(2):154-160. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000036>
13. Barnes RA, Wong T, Ross GP, Griffiths MM, Smart CE, Collins CE, MacDonald-Wicks L, Flack JR. Excessive Weight Gain Before and During Gestational Diabetes Mellitus Management: What Is the Impact? *Diabetes Care*. 2020;43(1):74-81. <https://doi.org/10.2337/dc19-0800>
14. Assaf-Balut C, Garcia de la Torre N, Durán A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, Valerio J, Familiar C, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejón MJ, Runkle I, de Miguel MP, Moraga I, Montañez MC, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual AL. Medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus based on Mediterranean Diet principles: a subanalysis of the St Carlos GDM Prevention Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000550. <https://doi.org/10.1136/bmj-drc-2018-000550>
15. Liu L, Zhou Y, He L. Mediterranean diet for the prevention of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(26):10247-10252. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1966764>
16. Zamani B, Milajerdi A, Tehrani H, Bellissimo N, Brett NR, Azadbakht L. Association of a plant-based dietary pattern in relation to gestational diabetes mellitus. *Nutr Diet*. 2019;76(5):589-596. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12512>
17. Dong JY, Ikehara S, Kimura T, Cui M, Kawanishi Y, Kimura T, Ueda K, Iso H; Japan Environment and Children's Study Group. Skipping breakfast before and during early pregnancy and incidence of gestational diabetes mellitus: the Japan Environment and Children's Study. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(4):829-834. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa014>
18. D'Anna R, Santamaria A, Alibrandi A, Corrado F, Di Benedetto A, Facchinetti F. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2019;65(Supplement):S59-S61. <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.S59>
19. Sobota-Grzeszyk A, Kuźmicki M, Szamatowicz J. Myoinositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Is It Sensible? *J Diabetes Res*. 2019;2019:3915253. <https://doi.org/10.1155/2019/3915253>
20. Asimakopoulos G, Pergialiotis V, Anastasiou E, Antsaklis P, Theodora M, Vogiatzi E, Kallergi A, Sindos M, Loutradis D, Daskalakis G. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):633. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04561-2>
21. Cheng G, Sha T, Gao X, He Q, Wu X, Tian Q, Yang F, Tang C, Wu X, Xie Q, Yan Y. The Associations between the Duration of Folic Acid Supplementation, Gestational Diabetes Mellitus, and Adverse Birth Outcomes based on a Birth Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22):4511. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224511>
22. Lind MV, Lauritzen L, Kristensen M, Ross AB, Eriksen JN. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):29-42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy234>
23. Lind MV, Lauritzen L, Kristensen M, Ross AB, Eriksen JN. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):29-42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy234>
24. Azzam EZ, El-Aghoury AA, Abd El-Naby EE, El-Maaway SA. Studying the relation between vitamin D deficiency and glycemic state among pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1505-1509. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.007>
25. Wang CC, Tung YT, Chang HC, Lin CH, Chen YC. Effect of Probiotic Supplementation on Newborn Birth Weight for Mother with Gestational Diabetes Mellitus or Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(11):3477. <https://doi.org/10.3390/nu12113477>
26. Tsarna E, Christopoulos P. The role of gut microbiome in prevention, diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5):719-725. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1959534>
27. Homayouni A, Bagheri N, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Kashani N, Mobaraki-Asl N, Mirghafurvand M, Asgharian H, Ansari F, Pourjafar H. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Probiotics: Mechanism of Action: A Review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(6):538-545. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190712193828>
28. Okesene-Gafa KA, Moore AE, Jordan V, McCowan L, Crowther CA. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD012970. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012970.pub2>
29. Plows JF, Reynolds CM, Vickers MH, Baker PN, Stanley JL. Nutritional Supplementation for the Prevention and/or Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):73. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1199-1>
30. Zito G, Della Corte L, Giampaolino P, Terzic M, Terzic S, Di Guardo F, Ricci G, Della Pietà I, Maso G, Garzon S. Gestational diabetes mellitus: Prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(4):529-541. <https://doi.org/10.3233/NPM-190305>
31. Li SY, Ouyang YQ, Qiao J, Shen Q. Technology-supported lifestyle interventions to improve maternal-fetal outcomes in women with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Midwifery*. 2020;85:102689. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102689>
32. Pace R, Loon O, Chan D, Porada H, Godin C, Linton J, Linton P, Torrie J, Dasgupta K. Preventing diabetes after pregnancy with gestational diabetes in a Cree community: an inductive thematic analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001286. <https://doi.org/10.1136/bmj-drc-2020-001286>

33. Dong W, Li Y, Sun JJ, Chen LH, Guo J, Dong L. Do patients with gestational diabetes mellitus and their own blood glucose meter have better pregnancy outcomes than those not using a glucose meter? *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23793. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023793>
34. Mitancher D, Ciangura C, Jacqueminet S. How Can Maternal Lifestyle Interventions Modify the Effects of Gestational Diabetes in the Neonate and the Offspring? A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2020;12(2):353. <https://doi.org/10.3390/nu12020353>
35. Makaruk B, Galczak-Kondraciuk A, Forczek W, Grantham W, Charnas M. The Effectiveness of Regular Exercise Programs in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(5):303-312. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000673>
36. Yan B, Yu Y, Lin M, Li Z, Wang L, Huang P, Song H, Shi X, Yang S, Li X, Li X. High, but stable, trend in the prevalence of gestational diabetes mellitus: A population-based study in Xiamen, China. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1358-1364. <https://doi.org/10.1111/jdi.13039>
37. Wang Y, Luo BR. The association of body composition with the risk of gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(42):e17576. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017576>
38. Vargas-Terrones M, Nagpal TS, Barakat R. Impact of exercise during pregnancy on gestational weight gain and birth weight: an overview. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(2):164-169. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.11.012>
39. Huang X, Huang J, Wu J, Li M, Yang Z, Liu L, Lin T, Lan Y, Chen K. Different exercises for pregnant women with gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020;60(3):464-471. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.19.10131-4>
40. Di Biase N, Balducci S, Lencioni C, Bertolotto A, Tumminia A, Dodesini AR, Pintaudi B, Marcone T, Vitacolonna E, Napoli A. Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(2):115-126. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.10.013>
41. Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestation diabetes mellitus. *VF Snegirev archives of obstetrics and gynecology*. 2014;1:48-51. (In Russ).
42. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6151. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176151>
43. Wu S, Jin J, Hu KL <https://doi.org/>, Wu Y, Zhang D. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Gestational Weight Gain Restriction in Overweight/Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(12):2383. <https://doi.org/10.3390/nu14122383>
44. Tang Q, Zhong Y, Xu C, Li W, Wang H, Hou Y. Effectiveness of five interventions used for prevention of gestational diabetes: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(15):e29126. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029126>
45. Nielsen KK, Dahl-Petersen IK, Jensen DM, Ovesen P, Damm P, Jensen NH, Thøgersen M, Timm A, Hillersdal L, Kampmann U, Vinter CA, Mathiesen ER, Maindal HT; Face-it Study Group. Protocol for a randomised controlled trial of a co-produced, complex, health promotion intervention for women with prior gestational diabetes and their families: the Face-it study. *Trials*. 2020 Feb 7;21(1):146. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4062-4>
46. Messika A, Toledano Y, Hadar E, Shmuel E, Tauman R, Shamir R, Froy O. Relationship among chrononutrition, sleep, and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(5):100660. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100660>
47. Qiu J, Liu Y, Zhu W, Zhang C. Comparison of Effectiveness of Routine Antenatal Care with a Midwife-Managed Clinic Service in Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy at a Hospital in China. *Med Sci Monit*. 2020;26:e925991. <https://doi.org/10.12659/MSM.925991>
48. Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9517. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249517>
49. Craig L, Sims R, Glasziou P, Thomas R. Women's experiences of a diagnosis of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb 7;20(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2745-1>

Сведения об авторах

Артёмук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Новикова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Глазовская Ольга Вадимовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени проф. Г. А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; врач акушер-гинеколог, женская консультация №4, ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы» (109456, Россия, г. Москва, ул. Вострухина, д. 5)

Вклад в статью: анализ источников литературы, написание текста статьи.

ORCID 0000-0002-6955-1949

Authors

Prof. Natalia V. Artyuk, MD, DSc, Professor, Head of the Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Prof. Oksana N. Novikova, MD, DSc, Full Professor, Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Dr. Olga V. Glazovskaya, MD, PhD student, Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation; Obstetrician-Gynecologist, Pregnancy Support Center, Moscow Clinical Hospital No. 29 (5, Vostrukhina street, Moscow, 109456, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID 0000-0002-6955-1949

Статья поступила: 14.02.2023 г.
Принята в печать: 30.08.2023 г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 14.02.2023
Accepted: 30.08.2023
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 612:616.379-008.64

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-124-130>

НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОЙ РИТМИКИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

БЫКОВ Ю.В.^{1,2*}

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского», г. Ставрополь, Россия

Резюме

Сахарный диабет (СД) – ведущая эндокринопатия с неуклонным ростом заболеваемости, имеющая большое количество диабетических осложнений и высокие затраты со стороны здравоохранения. Патопфизиологические механизмы развития СД до конца не выяснены. Нарушение циркадных ритмов (ЦР) рассматривается как возможное звено в патогенезе данного заболевания. ЦР – автономная система нейроэндокринных сигналов и факторов клеточной транскрипции, которые координируют основные физиологические процессы с суточным циклом. Циркадные часы (ЦЧ) подразделяются на центральные (расположенные в супрахиазматических ядрах гипоталамуса) и периферические (расположенные в органах и клетках). ЦЧ обеспечивают ежедневные циркадные колебания клеток, в том числе и β -клетках поджелудочной железы. Поломка в работе ЦЧ лежит в основе циркадного десинхроноза (ЦД). Метаболизм глюкозы и выработка инсулина имеют чёткий ЦР, нарушение которого может быть одним из триггеров развития СД. Выработка гормона мелатонина (МТ) как важного регулятора ЦР может быть нарушена при СД, что является ещё одним доказательством вовлечённости ЦД в патопфизиологию данной эндокринопатии.

Для СД характерен низкий уровень МТ. МТ обладает антиоксидантной активностью, что может играть важную роль в предотвращении диабетических осложнений при СД. ЦД – самостоятельный патологический синдром, причинами которого могут быть: смена часовых поясов, нарушение режима дня и питания. На данный момент ЦД рассматривается как важная причина, приводящая к СД. Патопфизиологические механизмы, приводящие к СД на фоне ЦД, до конца не выяснены. В первую очередь рассматривается генетическая гипотеза поломки биологических часов в β -клетках поджелудочной железы. Важную роль в развитии СД на фоне ЦД может играть окислительный стресс. Своевременная диагностика и специфическое лечение ЦД на фоне СД могут предотвратить развитие и тяжесть диабетических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, циркадные ритмы, циркадный десинхроноз, мелатонин

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Быков Ю.В. Нарушение циркадной ритмики в патопфизиологии сахарного диабета. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 124-130. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-124-130>

*Корреспонденцию адресовать:

Быков Юрий Витальевич, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, e-mail: yubykov@gmail.com
© Быков Ю. В.

REVIEW ARTICLE

CIRCADIAN DISRUPTION IN PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETES MELLITUS

YURI V. BYKOV^{1,2*}

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation²City Clinical Children's Hospital, Stavropol, Russian Federation

Abstract

Diabetes mellitus is a leading endocrine disease with a steadily increasing incidence, and its complications impose a heavy burden on the healthcare. Although pathophysiology of diabetes mellitus has been extensively investigated through the recent decades, the role of circadian rhythms in this regard was vaguely described. Circadian rhythms comprise an autonomous system of neuroendocrine signals and transcription factors that enfold key physiological processes into a daily cycle. Circadian clocks are subdivided into central (located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus) and peripheral oscillators (located in organs and cells) which produce circadian variations in the activity of virtually all cells within the human body, including the β cells of the pancreas. Circadian rhythm disruption causes circadian desynchronization which is associated with impaired glucose metabolism and insulin secretion, thereby being considered as one of the trig-

gers of diabetes mellitus. Production of melatonin, a master regulator of circadian rhythms and a potent antioxidant, is significantly reduced in patients with diabetes mellitus. Circadian desynchronization may be triggered by a jetlag or an eating disorder. At present, circadian disruption is viewed as an important cause for the development of diabetes mellitus, although the mechanisms of such link have not been fully elucidated hitherto and might include genetic predisposition and increased oxidative stress. Timely diagnosis and appropriate treatment of circadian disruption in patients with diabetes mellitus may ameliorate the severity or prevent diabetes complications.

Keywords: diabetes mellitus, circadian rhythms, circadian desynchronization, melatonin.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Yuri V. Bykov. Circadian disruption in pathophysiology of diabetes mellitus. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2023;8(3): 124-130. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-124-130>

*Corresponding author:

Dr. Yuri V. Bykov, 310 Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation, E-mail: yubykov@gmail.com

© Yuri V. Bykov

Сахарный диабет (СД) – ведущее эндокринное заболевание в мире с существенным ростом заболеваемости, приближающейся к масштабам эпидемии [1, 2, 3]. По прогнозам, к 2030 году СД станет седьмой по значимости причиной смерти среди всех нозологических единиц [1]. В 2019 году СД был диагностирован у 463 миллионов пациентов [4, 5], при этом на СД 2-го типа приходится около 90% пациентов, а на СД 1-го типа – всего 10% [6]. Ожидается, что заболеваемость СД будет расти, и к 2050 году заболевание будет диагностироваться почти у каждого третьего человека [7].

СД может привести к микрососудистым и макрососудистым диабетическим осложнениям, которые могут существенно снизить качество жизни пациентов [8]. Лечение СД и связанных с ним осложнений создаёт весомую нагрузку на систему здравоохранения, в связи с чем возникает острая необходимость во внедрении новых стратегий профилактики и лечения СД [9]. Разработка и понимание новых патофизиологических ме-

ханизмов, лежащих в основе СД, является важной задачей современной эндокринологии [10].

Циркадные ритмы (ЦР) — это биологические механизмы синхронизации, которые генерируют 24-часовые физиологические и поведенческие ритмы, представленные циклами сна/бодрствования, выбросом гормонов и метаболизмом [11]. Термин «биологические часы» (БЧ) был введён для обозначения ежедневных изменений, вызванных непрерывными изменениями окружающей среды [12]. БЧ контролируют активацию внутриклеточных сигнальных путей, пролиферацию клеток, ангиогенез, метаболический и окислительно-восстановительный гомеостаз, воспалительный и иммунный ответы [13].

Открытие за последние два десятилетия циркадных часов (ЦЧ), находящихся практически во всех тканях организма, представило доказательства в поддержку теории циркадной регуляции, тесно связанной с развитием СД [3]. Сегодня имеется большое количество данных, связывающих циркадную систему и её нарушения с раз-

личными аспектами патофизиологии СД [7, 14, 15]. Современные данные экспериментальных и контролируемых исследований показали, что нарушения ЦР могут напрямую вызывать метаболическую дисфункцию, приводящую к развитию СД [16]. Однако точный механизм, с помощью которого эти процессы способствуют резистентности к инсулину, остаётся недостаточно изученным, в связи с чем рассмотрение данной проблематики является актуальным направлением современной эндокринологии [16].

Цель исследования

Обобщить и проанализировать имеющиеся современные литературные данные о ЦР и ЦД в патофизиологии СД, осветить основные патофизиологические механизмы, приводящие к развитию данной эндокринопатии на фоне поломки ЦЧ и БЧ. Проанализировано 64 научные работы, найденные при помощи баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape. Период электронного поиска: 2016–2023 гг.

Циркадная система: общие данные

ЦР называют «биологическими или циркадными часами», которые относят к поведенческим, физиологическим и молекулярным изменениям с продолжительностью цикла примерно в 24 часа [17, 18, 19, 20]. ЦЧ – это система колеблющихся нейроэндокринных сигналов и факторов клеточной транскрипции, которые координируют основные физиологические процессы с суточным циклом день/ночь [21, 22]. К таким процессам относят: секрецию гормонов, частоту сердечных сокращений, почечный кровоток, цикл сон/бодрствование и др. [21].

ЦЧ подразделяют на два вида: центральные и периферические [21]. Центральные часы находятся в СХЯ, которые отвечают за генерацию ЦР и синхронизируют работу ЦР на периферии [16, 23]. СХЯ связываются с периферическими ЦЧ в головном мозге, сердце, печени, ПЖ и активизируют их работу под суточный ритм [24]. Периферические ЦЧ не только интегрируют сигналы от центральных ЦЧ, но также зависят от факторов окружающей среды и поведения, таких как свет и сон [25], физическая активность и питание [26].

На молекулярном уровне ЦЧ состоят из группы белков, образующих «транскрипционно-трансляционную петлю обратной связи» (TTFL), которая обеспечивает ежедневные циркадные колебания клеток [27]. В TTFL часть транскрипции состоит из «циркадных локомоторных выходных циклов»

(CLOCK) и «мозгового и мышечного арнт-подобного белка-1» (BMAL1), которые запускают транскрипцию широкого спектра генов, контролируемых ЦЧ [29, 30, 31]. Островки ПЖ обладают самоподдерживающимися циркадными колебаниями генов и содержат белки факторов транскрипции CLOCK и BMAL1 [32].

Нарушение циркадной ритмики метаболизма глюкозы и выработки инсулина в патофизиологии сахарного диабета

Выявляемая в норме и на протяжении суток вариативность глюкозы плазмы не является спонтанной [33]. Метаболизм глюкозы у людей – это чёткий ЦР, который достигает своего пика в дневные часы и снижается ночью [34]. Первостепенная роль в регуляции уровня гликемии принадлежит гипоталамусу, в первую очередь СХЯ, которые и формируют суточный ритм уровня глюкозы [33]. Помимо этого, периферические ЦЧ способствуют циркадному контролю глюкозы за счёт генерации тканеспецифичной ритмической экспрессии генов [35]. К основным механизмам нарушения циркадной ритмики метаболизма глюкозы относят экзогенные и эндогенные факторы, такие как: сменная работа, нарушение искусственного и естественного освещения, смена часовых поясов, инсомнические нарушения [36]. В связи с этим существует большая разница в суточных ритмах метаболизма глюкозы между здоровыми людьми и пациентами с СД [37].

Учитывая чёткую циркадную регуляцию метаболизма глюкозы, неудивительно, что нарушение циркадной системы оказывает неблагоприятное воздействие на выработку инсулина [35]. Ритмы метаболизма глюкозы обусловлены суточными вариациями многих метаболических путей, включая периферическую чувствительность к инсулину, реактивность β -клеток и клиренс инсулина [38]. Циркадная регуляция секреции инсулина играет ключевую роль в правильном функционировании β -клеток ПЖ и их выживании [3]. Этот процесс опосредован ЦЧ посредством стимулирования инсулином переносчиков глюкозы 4-го типа (GLUT4) на клеточную мембрану, что обеспечивает успешное поглощение глюкозы скелетными мышцами [3]. Также подтверждено наличие расположенного в островках ПЖ автономного циркадианного осциллятора, который регулирует высвобождение инсулина [3]. Чётко доказано, что нарушение ЦР в метаболизме выработки инсулина приводит к возникновению и развитию СД [37, 39].

Нарушение выработки мелатонина как возможный триггер развития сахарного диабета

МТ – гормон пинеальной железы, классический регулятор суточной ритмики, необходим для управления ЦР [40]. С момента открытия рецепторов МТ в ткани ПЖ доказано потенциальное влияние этого гормона на метаболизм глюкозы и секрецию инсулина [30]. Современные исследования предполагают прямую связь между секрецией инсулина β -клетками ПЖ, уровнем глюкозы и секрецией МТ [41]. МТ играет важную роль в контроле уровня глюкозы в крови [42]. Показано, что уровень экспрессии гена переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) снижен у животных, подвергшихся пинеалэктомии, что приводит к гипергликемии и резистентности к инсулину, которые нивелируются при введении дополнительного экзогенного МТ [43].

Некоторыми авторами подчеркивается существование функционального агонизма между МТ и секрецией инсулина [44]. Считается, что МТ может усиливать выработку инсулина посредством купирования окислительного стресса и модуляции антиоксидантных или прооксидантных ферментов в β -клетках ПЖ [45]. Доказано, что более низкая ночная секреция МТ связана с повышенной инсулинорезистентностью [46]. В связи с тем, что воспаление играет важную роль в развитии инсулинорезистентности [47], МТ может повышать содержание инсулина за счет уменьшения воспалительной реакции. Помимо этого, в доклинических исследованиях показано, что назначение МТ усиливает секрецию инсулина [48]. Можно сделать вывод, что низкие концентрации МТ могут лежать в патогенезе инсулиновой недостаточности на фоне СД [42].

Непосредственно сам уровень МТ изменяется при СД, например, низкий уровень этого гормона зафиксирован при СД 2-го типа [30]. Таким образом, МТ как мощный антиоксидант и противовоспалительный агент может играть важную роль в развитии СД и предотвращении диабетических осложнений [49, 50].

Циркадный десинхронизм как важное звено в патофизиологии сахарного диабета

Показана четкая положительная корреляция между ЦД (из-за урбанизации и/или сменной работы) и увеличением распространенности важных патологических состояний: сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии, воспалительных заболеваний, в том числе и СД [51, 52]. Доказана важная роль ЦД в повышенном риске развития СД [38, 53, 54, 55]. Острое или хроническое воздействие ЦД приводит к нарушению регуляции метаболизма глюкозы со сни-

жением секреции и действия инсулина [56, 57]. У больных СД часто наблюдаются проявления ЦД, в том числе из-за нарушения ЦР сон/бодрствование, артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела [58]. ЦД у людей связаны не только с СД, но и с его многочисленными осложнениями [59, 60].

К ведущим факторам, приводящим к ЦД при СД, относят: вахтовую и ночную работу, смену часовых поясов [10]. У вахтовиков и ночных работников распространенность СД гораздо выше по сравнению с лицами, имеющими стандартный 8-часовой рабочий день [61, 62, 63]. Нарушение ЦР, связанное с нерегулярным графиком питания, также повышает риск СД 2-го типа [64].

Хотя нарушение ЦР уже четко связывают с СД, патофизиологические механизмы этого процесса еще не совсем понятны [30]. Генетическое нарушение часовых генов, особенно в β -клетках ПЖ у мышей, продемонстрировало важность внутренних часов β -клеток в регуляции функции выработки инсулина и возникновения риска СД [10]. У мышей с мутациями BMAL1 и CLOCK развивается «диабетический фенотип», специфическое нарушение ЦЧ β -клеток ПЖ, которое приводит к СД [27]. Крупномасштабные исследования показали, что полиморфизмы многих часовых генов, таких как CLOCK, BMAL1 и CRY, увеличивают риск развития СД 2-го типа у людей [55].

ЦД приводит к выраженной митохондриальной дисфункции, нарушению везикулярного транспорта, окислительному стрессу в β -клетках ПЖ, нарушению стимулированной глюкозой секреции инсулина и возникновению СД [11]. BMAL1 регулирует суточные колебания воспалительных моноцитов LybC и экспрессию провоспалительных цитокинов, которые также задействованы в патофизиологии СД [30].

Заключение

Нарушение ЦР в патофизиологии СД может рассматриваться как важное звено в развитии данной эндокринопатии. Своевременная диагностика нарушения хода биологических часов при СД может предотвратить развитие многих диабетических осложнений и уменьшить тяжесть течения этого заболевания. Терапия, основанная на хронобиологических подходах и направленная на коррекцию ЦР, может быть важной дополнительной составляющей к стандартному лечению СД. Предупреждение поломки ЦЧ имеет важное значение в предупреждении развития СД.

Литература:

- Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J. Diabetes*. 2018;9(7):99-114. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>
- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Wajid F., Poolacherla R., Mim F.K., Bangash A., Rutkofsky I.H. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2020;19(2):1797-1825. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>
- Henry C.J., Kaur B., Quek R.Y.C. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr. Diabetes*. 2020;10(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0109-6>
- Zimmer P., Alberti K.G., Magliano D.J., Bennett P.H. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:616-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.105>
- Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw J.E., Bright D., Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Javed N., Matveyenko A.V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):138-150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
- Papathodorou K., Banach M., Bekiari E., Rizzo M., Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *J. Diabetes Res.* 2018;3086167. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020;10(1):107-111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Lee J., Ma K., Moulik M., Yechoor V. Untimely oxidative stress in β -cells leads to diabetes - Role of circadian clock in β -cell function. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;119:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022>
- Lee Y., Field J.M., Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J. Biol. Rhythms*. 2021;36(6):503-531. <https://doi.org/10.1177/07487304211044301>
- Neves A.R., Albuquerque T., Quintela T., Costa D. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives. *J. Cell Physiol.* 2022;237:3239-3256. <https://doi.org/10.1002/jcp.30815>
- Faggiani F., Di Marino D., Romagnoli A., Travelli C., Voltan D., Di Cesare Mannelli L., Racchi M., Govoni S., Lann C. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:41. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>
- Быков Ю.В., Батурич В.А. Нарушение хода биологических часов у подростков с сахарным диабетом 1 типа в стадии ремиссии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;4:19-26. https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_19
- Быков Ю.В., Батурич В.А. Нарушение адаптационных возможностей у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом на основе методики временных отрезков. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(5):112-116. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).112-116](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116)
- Parameswaran G., Ray D.W. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2022;96(1):12-20. <https://doi.org/10.1111/cen.14607>
- Akinci E., Orhan F.Ö. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatriye Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry*. 2016;8(2):178-189. <https://doi.org/10.18863/pgy.81775>
- Serin Y., Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann. Nutr. Metab.* 2019;74(4):322-330. <https://doi.org/10.1159/000500071>
- Peng X., Fan R., Xie L., Shi X., Dong K., Zhang S., Tao J., Xu W., Ma D., Chen J., Yang Y. A Growing Link between Circadian Rhythms, Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(1):504. <https://doi.org/10.3390/ijms23010504>
- Kuang Z., Wang Y., Li Y., Ye C., Ruhn K.A., Behrendt C.L., Olson E.N., Hooper L.V. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. *Science*. 2019;365(6460):1428-1434. <https://doi.org/10.1126/science.aaw3134>
- Liu F., Chang H.C. Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein. Cell.* 2017;8(7):477-488. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0366-2>
- Bass J., Lazar M.A. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016;354(6315):994-999. <https://doi.org/10.1126/science.aah4965>
- Güldür T., Ötlü H.G. Circadian rhythm in mammals: time to eat time to sleep. *Biol. Rhythm. Res.* 2017;48(2):243-261. <https://doi.org/10.1080/09291016.2016.1251968>
- Sato F., Kohsaka A., Bhawal U.K., Muragaki Y. Potential roles of Dec and Bmal1 Genes in interconnecting circadian clock and energy metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3):E781. <https://doi.org/10.3390/ijms19030781>
- Yadlapalli S., Jiang C., Bahle A., Reddy P., Meyhofer E., Shafer O.T. Circadian clock neurons constantly monitor environmental temperature to set sleep timing. *Nature*. 2018;555(7694):98-102. <https://doi.org/10.1038/nature25740>
- Ikeda Y., Kamagata M., Hirao M., Yasuda S., Iwami S., Sasaki H., Tsubosaka M., Hattori Y., Todoh A., Tamura K., Shiga K., Ohtsu T., Shibata S. Glucagon and/or IGF-1 production regulates resetting of the liver circadian clock in response to a protein or amino acid-only diet. *EBioMedicine*. 2018;28:210-224. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.012>
- Olaoye O.A., Masten S.H., Mohandas R., Gumz M.L. Circadian Clock Genes in Diabetic Kidney Disease (DKD). *Curr. Diab. Rep.* 2019;19(7):42. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1156-z>
- Atger F., Mauvoisin D., Weger B., Gobet C., Gachon F. Regulation of Mammalian Physiology by Interconnected Circadian and Feeding Rhythms. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017;8:42. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00042>
- Herzog E.D., Hermansteyne T., Smyllie N.J., Hastings M.H. Regulating the suprachiasmatic nucleus (SCN) circadian clockwork: interplay between cell-autonomous and circuit-level mechanisms. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2017;99(1):027706. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027706>
- Angelousi A., Kassi E., Nasiri-Ansari N., Weickert M.O., Randevara H., Kaltsas G. Clock genes alterations and endocrine disorders. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(6):12927. <https://doi.org/10.1111/eci.12927>
- Machicao F., Peter A., Machann J., Königsrainer I., Böhm A., Lutz S.Z., Heni M., Fritsche A., Schick F., Königsrainer A., Stefan N., Häring H.U., Staiger H. Glucose-Raising Polymorphisms in the Human Clock Gene Cryptochrome 2 (CRY2) Affect Hepatic Lipid Content. *PLoS One*. 2016;11(1):0145563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145563>
- Pivovarova O., Gögebakan Ö., Sucher S., Groth J., Murahovschi V., Kessler K., Osterhoff M., Rudovich N., Kramer A., Pfeiffer A.F. Regulation of the clock gene expression in human adipose tissue by weight loss. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016;40(6):899-906. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.34>
- Кицшин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016;4:38-42. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.4.38-42
- Kuehn B.M. Resetting the circadian clock might boost metabolic health. *JAMA*. 2017;317(13):1303-1305. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0653>
- Qian J., Scheer F.A. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2016;27(5):282-293. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.005>
- Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкий В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8:124-137. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.12>
- Mason I.C., Qian J., Adler G.K., Scheer F.A.J.L. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):462-472. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
- Poggiogalle E., Peterson C.M. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
- Harada N., Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J. Diabetes. Investig.* 2016;7(6):822-823. <https://doi.org/10.1111/jdi.12517>
- Shen S., Liao Q., Wong Y.K., Chen X., Yang C., Xu C., Sun J., Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(3):983-994. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66871>
- Yapıslar H., Hacıosmanoglu E., Sarioglu T., Degirmencioglu S., Sogut I., Poteser M., Ekmekcioglu C. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Rats with Induced Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022;12(4):574. <https://doi.org/10.3390/life12040574>
- Pourhanif M.H., Hosseinzadeh A., Dehdashtian E., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020;12:30. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>
- Sun H., Wang X., Chen J., Gusdon A.M., Song K., Li L. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int. J. Endocrinol.* 2018;2018:2304746. <https://doi.org/10.1155/2018/2304746>
- Owino S., Sánchez-Bretaña A., Tchao C., Cecon E., Karamitri A., Dam J., Jockers R., Piccione G., Noh H.L., Kim T., Kim J.K., Baba K., Tosini G. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J. Pineal. Res.* 2018;64(3):10.1111/jpi.12462. <https://doi.org/10.1111/jpi.12462>
- Simões D., Riva P., Pelicciari-Garcia R.A., Cruzat V.F., Graciano M.F., Munhoz A.C., Taneda M., Cipolla-Neto J., Carpinelli A.R. Melatonin modifies basal and stimulated insulin secretion via NADPH oxidase. *J. Endocrinol.* 2016;231(3):235-244. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0259>
- Ulhoa M.A., Marqueze E.C., Burgos L.G., Moreno C.R. Shift work and endocrine disorders. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:826249. <https://doi.org/10.1155/2015/826249>
- Breasson L., Becattini B., Sardi C., Molinaro A., Zani F., Marone R., Botindari F., Bousquenaud M., Ruegg C., Wymann M.P., Solinas G. PI3Kgamma activity in leukocytes promotes adipose tissue inflammation and early-onset insulin resistance during obesity. *Sci. Signal.*

- 2017;10(488):eaa2969. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf2969>
48. Garaulet M., Qian J., Florez J.C., Arendt J., Saxena R., Scheer F.A. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2020;31(3):192-204. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.011>
49. Balmik A.A., Chinnathambi S. Multi-Faceted Role of Melatonin in Neuroprotection and Amelioration of Tau Aggregates in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers. Dis.* 2018;62(4):1481-1493. <https://doi.org/10.3233/JAD-170900>
50. Cardinali D.P. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:480. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>
51. García-Serrano C., Pujol Salud J., Aran-Solé L., Sol J., Ortiz-Congost S., Artigues-Barberà E., Ortega-Bravo M. Enhancing Night and Day Circadian Contrast through Sleep Education in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):893. <https://doi.org/10.3390/biology11060893>
52. Harder L., Oster H. Zirkadiane Rhythmen – Wie beeinflussen sie unser Leben? [Circadian rhythms - how do they influence our lives?]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019;144(15):1014-1017. <https://doi.org/10.1055/a-0662-1950>
53. Vetter C., Dashti H.S., Lane J.M., Anderson S.G., Schemhammer E.S., Rutter M.K., Saxena R., Scheer FAJL. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care*. 2018;41(4):762-769. <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>
54. Luo Q., Xiao Y., Alex A., Cummins T.R., Bhatwadekar A.D. The diurnal rhythm of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) and Kir4.1 in diabetes: implications for a clock gene Bmal1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(6):1928-1936. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26045>
55. Stenvers D.J., Scheer F.A.J.L., Schrauwen P., Fleur S.E., Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(2):75-89. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
56. Kelly R.M., Healy U., Sreenan S., McDermott J., Coogan A.N. An exploratory study of associations between sleep timing variability and cardiometabolic health in middle-aged adults with type 2 diabetes mellitus. *Chronobiol. Int.* 2022;39(4):569-578. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.2005083>
57. Schipper S.B.J., Van Veen M.M., Elders P.J.M., van Straten A., Van Der Werf Y.D., Knutson K.L., Rutters F. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*. 2021;64(11):2367-2377. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
58. Sakimura K., Maekawa T., Kume S.I., Ohta T. Spontaneously Diabetic Torii (SDT) Fatty Rat, a Novel Animal Model of Type 2 Diabetes Mellitus, Shows Blunted Circadian Rhythms and Melatonin Secretion. *Int. J. Endocrinol.* 2018;2018:9065690. <https://doi.org/10.1155/2018/9065690>
59. Hergenhan S., Holtkamp S., Scheiermann C. Molecular interactions between components of the circadian clock and the immune system. *J. Mol. Biol.* 2020;432(12):3700-3713. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.12.044>
60. Bhatwadekar A.D., Beli E., Diao Y., Chen J., Luo Q., Alex A., Caballero S., Dominguez J.M., Salazar T.E., Busik J.V., Segal M.S., Grant M.B. Conditional deletion of Bmal1 accentuates microvascular and macrovascular injury. *Am. J. Pathol.* 2017;187(6):1426-1435. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.02.014>
61. Molzof H.E., Wirth M.D., Burch J.B., Shivappa N., Hebert J.R., Johnson R.L., Gamble K.L. The impact of meal timing on cardiometabolic syndrome indicators in shift workers. *Chronobiol. Int.* 2017;34(3):337-348. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1259242>
62. Strohmaier S., Devore E.E., Zhang Y., Schemhammer E.S. A Review of Data of Findings on Night Shift Work and the Development of DM and CVD Events: a Synthesis of the Proposed Molecular Mechanisms. *Curr. Diab. Rep.* 2018;18(12):132. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1102-5>
63. Gao Y.Y., Gan T., Jiang L.L., Tang D., Wang Y., Li X., Ding G. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol. Int.* 2020;37(1):29-46. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.168357>
64. Sharma A., Laurenti M.C., Dalla Man C., Varghese R.T., Cobelli C., Rizza R.A., Matveyenko A., Vella A. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia*. 2017;60(8):1483-1490. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4317-0>

References

1. Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 2018;9(7):99-114. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
3. Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Bangash A, Rutkowsky IH. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1797-1825. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>
4. Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes.* 2020;10(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0109-6>
5. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:616-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.105>
6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
7. Javed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):138-150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
8. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *J Diabetes Res.* 2018;3086167. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
9. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107-111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
10. Lee J, Ma K, Moulik M, Yechoor V. Untimely oxidative stress in β -cells leads to diabetes - Role of circadian clock in β -cell function. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022>
11. Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J Biol Rhythms.* 2021;36(6):503-531. <https://doi.org/10.1177/07487304211044301>
12. Neves AR, Albuquerque T, Quintela T, Costa D. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives. *J Cell Physiol.* 2022;237:3239-3256. <https://doi.org/10.1002/jcp.30815>
13. Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, Travelli C, Voltan D, Di Cesare Mannelli L, Racchi M, Govoni S, Lann C. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:41. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>
14. Bykov YuV, Baturin VA. Disruption of the biological clock in adolescents with type 2 diabetes mellitus in remission. *Transbaikal medical bulletin.* 2022;4:19-26. (In Russ.) https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_19
15. Bykov YuV, Baturin VA. Adaptive capacity impairment in children with insulin-dependent diabetes mellitus as shown by time interval assessment. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021;14(5):112-116. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).112-116](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116)
16. Parameswaran G, Ray DW. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(1):12-20. <https://doi.org/10.1111/cen.14607>
17. Akinci E, Orhan FÖ. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry.* 2016;8(2):178-189. <https://doi.org/10.18863/pgy.81775>
18. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(4):322-330. <https://doi.org/10.1159/000500071>
19. Peng X, Fan R, Xie L, Shi X, Dong K, Zhang S, Tao J, Xu W, Ma D, Chen J, Yang Y. A Growing Link between Circadian Rhythms, Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):504. <https://doi.org/10.3390/ijms23010504>
20. Kuang Z, Wang Y, Li Y, Ye C, Ruhn KA, Behrendt CL, Olson EN, Hooper LV. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. *Science.* 2019;365(6460):1428-1434. <https://doi.org/10.1126/science.aaw3134>
21. Liu F, Chang HC. Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein Cell.* 2017;8(7):477-488. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0366-2>
22. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science.* 2016;354(6315):994-999. <https://doi.org/10.1126/science.aah4965>
23. Güldür T, Otlı HG. Circadian rhythm in mammals: time to eat time to sleep. *Biol Rhythm Res.* 2017;48(2):243-261. <https://doi.org/10.1080/09291016.2016.1251968>
24. Sato F, Kohsaka A, Bhawal UK, Muragaki Y. Potential roles of Dec and Bmal1 Genes in interconnecting circadian clock and energy metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):E781. <https://doi.org/10.3390/ijms19030781>
25. Yadlapalli S, Jiang C, Bahle A, Reddy P, Meyhofer E, Shafer OT. Circadian clock neurons constantly monitor environmental temperature to set sleep timing. *Nature.* 2018;555(7694):98-102. <https://doi.org/10.1038/nature25740>
26. Ikeda Y, Kamagata M, Hirao M, Yasuda S, Iwami S, Sasaki H, Tsubosaka M, Hattori Y, Todoh A, Tamura K, Shiga K, Ohtsu T, Shibata S. Glucagon and/or IGF-1 production regulates resetting of the liver circadian clock in response to a protein or amino acid-only diet. *EBioMedicine.* 2018;28:210-224. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.012>
27. Olaoye OA, Masten SH, Mohandas R, Gumz ML. Circadian Clock Genes in Diabetic Kidney Disease (DKD). *Curr Diab Rep.* 2019;19(7):42. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1156-z>

28. Atger F, Mauvoisin D, Weger B, Gobet C, Gachon F. Regulation of Mammalian Physiology by Interconnected Circadian and Feeding Rhythms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:42. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00042>
29. Herzog ED, Hermansteyn T, Smyllie NJ, Hastings MH. Regulating the suprachiasmatic nucleus (SCN) circadian clockwork: interplay between cell-autonomous and circuit-level mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(1):027706. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027706>
30. Angelousi A, Kassi E, Nasiri-Ansari N, Weickert MO, Randeva H, Katsas G. Clock genes alterations and endocrine disorders. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(6):12927. <https://doi.org/10.1111/eci.12927>
31. Machicao F, Peter A, Machann J, Königsrainer I, Böhm A, Lutz SZ, Heni M, Fritsche A, Schick F, Königsrainer A, Stefan N, Häring HU, Staiger H. Glucose-Raising Polymorphisms in the Human Clock Gene Cryptochrome 2 (CRY2) Affect Hepatic Lipid Content. *PLoS One*. 2016;11(1):0145563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145563>
32. Pivovarov O, Gögebakan Ö, Sucher S, Groth J, Murahovschi V, Kessler K, Osterhoff M, Rudovich N, Kramer A, Pfeiffer AF. Regulation of the clock gene expression in human adipose tissue by weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(6):899-906. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.34>
33. Kitayshin VP, Salukhov VV, Demidova TA, Sardinov RT. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075-1753.2016.4.38-42>
34. Kuehn BM. Resetting the circadian clock might boost metabolic health. *JAMA*. 2017;317(13):1303-1305. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0653>
35. Qian J, Scheer FA. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(5):282-293. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.005>
36. Sorokin MYu, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Circadian rhythm of carbohydrate metabolism in health and disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):124-137. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.12>
37. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):462-472. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
38. Poggiogalle E, Peterson CM. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
39. Harada N, Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J Diabetes Investig*. 2016;7(6):822-823. <https://doi.org/10.1111/jdi.12517>
40. Shen S, Liao Q, Wong YK, Chen X, Yang C, Xu C, Sun J, Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci*. 2022;18(3):983-994. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66871>
41. Yapislar H, Haciosmanoglu E, Sarioglu T, Degirmencioglu S, Sogut I, Poteser M, Ekmekcioglu C. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Rats with Induced Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022;12(4):574. <https://doi.org/10.3390/life12040574>
42. Pourhanifteh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:30. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>
43. Sun H, Wang X, Chen J, Gusdon AM, Song K, Li L. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2304746. <https://doi.org/10.1155/2018/2304746>
44. Owino S, Sánchez-Bretaña A, Tchic C, Cecon E, Karamitri A, Dam J, Jockers R, Piccione G, Noh HL, Kim T, Kim JK, Baba K, Tosini G. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J Pineal Res*. 2018;64(3):10.1111/jpi.12462. <https://doi.org/10.1111/jpi.12462>
45. Simões D, Riva P, Pelicciari-Garcia RA, Cruzat VF, Graciano MF, Munhoz AC, Taneda M, Cipolla-Neto J, Carpinelli AR. Melatonin modifies basal and stimulated insulin secretion via NADPH oxidase. *J Endocrinol*. 2016;231(3):235-244. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0259>
46. Ulhõa MA, Marqueze EC, Burgos LG, Moreno CR. Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:826249. <https://doi.org/10.1010.1155/2015/826249>
47. Breasson L, Becattini B, Sardi C, Molinaro A, Zani F, Marone R, Botindari F, Bousquenaud M, Ruegg C, Wymann MP, Solinas G. PI3Kgamma activity in leukocytes promotes adipose tissue inflammation and early-onset insulin resistance during obesity. *Sci Signal*. 2017;10(488):eaaf2969. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf2969>
48. Garaulet M, Qian J, Florez JC, Arendt J, Saxena R, Scheer FA. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(3):192-204. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.011>
49. Balmik AA, Chinnathambi S. Multi-Faceted Role of Melatonin in Neuroprotection and Amelioration of Tau Aggregates in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(4):1481-1493. <https://doi.org/10.3233/JAD-170900>
50. Cardinali DP. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:480. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>
51. García-Serrano C, Pujol Salud J, Aran-Solé L, Sol J, Ortiz-Congost S, Artigues-Barberà E, Ortega-Bravo M. Enhancing Night and Day Circadian Contrast through Sleep Education in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):893. <https://doi.org/10.3390/biology11060893>
52. Harder L, Oster H. Zirkadiane Rhythmen – Wie beeinflussen sie unser Leben? [Circadian rhythms – how do they influence our lives?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(15):1014-1017. <https://doi.org/10.1055/a-0662-1950>
53. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, Saxena R, Scheer FAJL. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care*. 2018;41(4):762-769. <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>
54. Luo Q, Xiao Y, Alex A, Cummins TR, Bhatwadekar AD. The diurnal rhythm of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) and Kir4.1 in diabetes: implications for a clock gene Bmal1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(6):1928-1936. <https://doi.org/10.1167/iov.18-26045>
55. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
56. Kelly RM, Healy U, Sreenan S, McDermott J, Coogan AN. An exploratory study of associations between sleep timing variability and cardiometabolic health in middle-aged adults with type 2 diabetes mellitus. *Chronobiol Int*. 2022;39(4):569-578. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.2005083>
57. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, van Straten A, Van Der Werf YD, Knutson KL, Rutters F. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*. 2021;64(11):2367-2377. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
58. Sakimura K, Maekawa T, Kume SI, Ohta T. Spontaneously Diabetic Torii (SDT) Fatty Rat, a Novel Animal Model of Type 2 Diabetes Mellitus, Shows Blunted Circadian Rhythms and Melatonin Secretion. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9065690. <https://doi.org/10.1155/2018/9065690>
59. Hergenhan S, Holtkamp S, Scheiermann C. Molecular interactions between components of the circadian clock and the immune system. *J Mol Biol*. 2020;432(12):3700-3713. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.12.044>
60. Bhatwadekar AD, Beli E, Diao Y, Chen J, Luo Q, Alex A, Caballero S, Dominguez 2nd JM, Salazar TE, Busik JV, Segal MS, Grant MB. Conditional deletion of Bmal1 accentuates microvascular and macrovascular injury. *Am J Pathol*. 2017;187(6):1426-1435. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.02.014>
61. Molzof HE, Wirth MD, Burch JB, Shivappa N, Hebert JR, Johnson RL, Gamble KL. The impact of meal timing on cardiometabolic syndrome indicators in shift workers. *Chronobiol Int*. 2017;34(3):337-348. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1259242>
62. Strohmaier S, Devore EE, Zhang Y, Schernhammer ES. A Review of Data of Findings on Night Shift Work and the Development of DM and CVD Events: a Synthesis of the Proposed Molecular Mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):132. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1102-5>
63. Gao YY, Gan T, Jiang LL, Tang D, Wang Y, Li X, Ding G. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int*. 2020;37(1):29-46. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.168357>
64. Sharma A, Laurenti MC, Dalla Man C, Varghese RT, Cobelli C, Rizza RA, Matveyenko A, Vella A. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia*. 2017;60(8):1483-1490. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4317-0>

Сведения об авторе

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310).
ORCID: 0000-0003-4705-3823

Статья поступила: 18.01.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Dr. Yuri V. Bykov, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University (310, Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation).

ORCID: 0000-0003-4705-3823

Received: 18.01.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.126.3-89

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-131-142>

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

ТКАЧЕНКО С.А. *, АСТАПОВ Д.А., БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ А.В., ЗАЛЕСОВ А.С., ПИВКИН А.Н., МАКАЕВ А.Г., АГАЕВА Х.А., ШАРИФУЛИН Р.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

Резюме

Приобретенные пороки сердца имеют высокую распространенность среди пациентов разных возрастных групп и являются значимой социальной проблемой. Наиболее эффективным методом лечения данной патологии является хирургическая коррекция, включающая протезирование механическими клапанами сердца с последующей постоянной антикоагулянтной терапией с применением антагонистов витамина К и постоянным контролем международного нормализованного отношения (МНО). Вопрос оптимизации подходов к терапии антикоагулянтами для указанной категории пациентов становится

все более актуальным. В настоящей работе освещены основные проблемы и возможные пути их решения для пациентов, перенесших имплантацию механического протеза и нуждающихся в постоянном приеме антагонистов витамина К.

Ключевые слова: варфарин, МНО, искусственный клапан сердца, механический протез

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 22–15–20005.

Для цитирования:

Ткаченко С.А., Астапов Д.А., Богачев-Прокофьев А.В., Залесов А.С., Пивкин А.Н., Макаев А.Г., Агаева Х.А., Шарифулин Р.М. Антикоагулянтная терапия у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 131-142. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-131-142>

*Корреспонденцию адресовать:

Ткаченко Софья Александровна, 630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, E-mail: tkachenko_s@meshalkin.ru
© Ткаченко С. А. и др.

CASE REPORT

OPTIMIZATION OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL HEART VALVE REPLACEMENT

SOFYA A. TKACHENKO *, DMITRY A. ASTAPOV, ALEXANDER V. BOGACHEV-PROKOFIEV, ANTON S. ZALESOV, ALEXEY N. PIVKIN, ALEXANDER G. MAKAEV, KHAVA A. AGAEVA, RAVIL M. SHARIFULIN

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

For citation:

Sofya A. Tkachenko, Dmitry A. Astapov, Alexander V. Bogachev-Prokofiev, Anton S. Zalesov, Alexei N. Pivkin, Alexander G. Makaev, Khava A. Agaeva, Ravil M. Sharifulin. Optimization of anticoagulant therapy in patients undergoing mechanical heart valve replacement. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(3): 131-142. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-131-142>

*Corresponding author:

Dr. Sofya A. Tkachenko, 15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation, E-mail: tkachenko_s@meshalkin.ru
© Sofya A. Tkachenko, et al.

English ►

Abstract

Acquired heart defects have a high prevalence among patients of different age groups and represent a significant social problem. To date, surgery remains the only effective option to treat acquired heart disease, and replacement of the dysfunctional heart valves frequently relies on mechanical prosthetic heart valves which implantation requires lifelong anticoagulant therapy with vitamin K antagonists and constant monitoring of international normalised ratio. However, the optimal target range for international normalised ratio values remains poorly defined. Optimisation of the approaches to anticoagulant thera-

py for this category of patients is becoming increasingly important. This paper highlights the main problems and possible solutions for patients who have undergone implantation of mechanical heart valves and need constant intake of vitamin K antagonists.

Keywords: warfarin, international normalised ratio, artificial heart valves, mechanical heart valves

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation, project No. 22–15–20005.

Введение

Приобретенные пороки сердца связаны со значительной сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин, независимо от функции желудочков и сопутствующих заболеваний [1]. Хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца является наиболее эффективным методом лечения данной патологии.

При невозможности проведения клапансохраняющей процедуры механические клапаны рекомендуются для имплантации пациентам молодого и среднего возрастов в позиции левых отделов сердца как протезы выбора, однако это приводит к необходимости пожизненного поддержания состояния гипокоагуляции.

Осложнения, обусловленные приемом антикоагулянтов после протезирования клапанов сердца, являются одной из самых частых причин госпитализаций пациентов в отдаленном периоде.

Кровотечения различной локализации составляют до 70% от всех госпитализаций [2]. Снижение целевого показателя Международного Нормализованного Отношения (МНО) у данной категории пациентов является вариантом решения, особенно после имплантации искусственных клапанов сердца (ИКС) нового поколения, которые обладают меньшей тромбогенностью [3,4].

Риск тромботических осложнений варьируется в зависимости от типа механического протеза и позиции, в которую он имплантирован. Механический протез в митральной позиции связан с почти вдвое большим риском тромбообразования, чем в аортальной позиции. Исследования, в которых рассматривались более современные модели механических клапа-

нов сердца, сообщают о более низкой частоте тромбоэмболических осложнений в сравнении с клапанами Старр-Эдвардса или механическими дисковыми клапанами, особенно для ИКС в аортальной позиции [5,6]. Пациенты с дополнительными факторами риска (фибрилляция или трепетание предсердий, тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляционные состояния) демонстрируют более высокую частоту тромбоэмболии, чем пациенты без этих состояний [7].

Развитие антикоагулянт-ассоциированных осложнений в отдаленном периоде после протезирования клапанов сердца сопровождается снижением качества жизни пациентов либо заканчивается летальным исходом. Вопрос формирования новых подходов к медикаментозной терапии для указанной категории пациентов становится всё более актуальным.

Антикоагулянтная терапия у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами

Всем пациентам, перенесшим протезирование клапанов сердца с имплантацией механического протеза, пожизненно рекомендована пероральная антикоагулянтная терапия с использованием антагонистов витамина К (АВК) [8]. Группа АВК включает препараты с разными фармакокинетическими свойствами, но с общим механизмом действия, в основе которого лежит ингибирование процессов гамма-карбоксилирования факторов свертывания II, VII, IX, X, что приводит к нарушению синтеза их форм со сниженной или отсутствующей активностью. Наиболее широко в мире в практической деятельности применяются производные

монокумарина – варфарин (кумадин) и аценокумарол (синкумар), что обусловлено их оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью [9]. С 2002 г. варфарин стал доступен для пациентов в России [10]. Применение варфарина требует постоянного мониторинга степени гипokoагуляции показателем МНО. Терапия АВК имеет несколько недостатков, которые могут приводить к вариабельности значений МНО и уменьшению процента нахождения времени в терапевтическом диапазоне: пищевые и лекарственные взаимодействия, регулярный лабораторный мониторинг.

В первоначальных исследованиях эффективность пероральной антикоагулянтной терапии контролировалась определением протромбинового времени с использованием коммерческих тромбопластинов с различной чувствительностью. В начале 1950-х годов Wright I.S. и соавт. предположили, что оптимальный терапевтический диапазон антикоагулянтной терапии (с использованием коммерческого тромбопластина мозга кролика) достигается при соотношении протромбинового времени, в 2–2,5 раза превышающем нормальное контрольное значение (эквивалентно МНО 4,4–7,5) [11,12]. В 1967 г. Gadboys и соавт. сообщили, что у 90% пациентов, перенесших протезирование клапана сердца с имплантацией механического протеза, развилось большое кровотечение при соотношении протромбинового времени выше терапевтического диапазона примерно в 1,7–2,5 раза [13]. В 1971 г. Friedli et coll. [14] установили, что у пациентов с механическим клапаном сердца и соотношением протромбинового времени, определяемого в 1,5 раза выше контрольного времени в терапевтическом диапазоне, риск тромбоэмболии составлял 3% по сравнению с 19% у пациентов с недостаточным соотношением протромбинового времени (определяемым как $\leq 1,5$ -кратное снижение контрольного времени терапевтического диапазона). На основании данных вышеперечисленных исследований контроль эффективности АВК был скорректирован для достижения коэффициента протромбинового времени в 1,5–2,5 раза выше контрольного уровня у пациентов с механическими клапанами сердца [15]. Впоследствии стало очевидным, что тромбопластины мозга кролика, используемые в коммерческих целях в Северной Америке, менее чувствительны к снижению витамин-К зависимых факторов

свертывания крови, чем стандартизированный тромбопластин мозга человека, используемый в Европе. Это сопровождалось тем, что североамериканские пациенты непреднамеренно получали более интенсивную антикоагулянтную терапию и имели более высокую частоту кровотечений по сравнению с европейскими пациентами. Для стандартизации мониторинга свертывания крови при применении пероральных антикоагулянтов Всемирная организация здравоохранения инициировала разработку эталонного препарата тромбопластина из мозга человека [12]. В 1983 г. Международный комитет по стандартизации в гематологии рекомендовал принять единую систему калибровки, в которой соотношение протромбинового времени (протромбиновое время пациента по сравнению с контрольным временем) выражается МНО. Система МНО позволила стандартизировать ведение пациентов, принимающих антагонисты витамина К, после протезирования клапанов сердца.

Британское общество гематологии в 1984 году рекомендовало с целью профилактики тромбоза и тромбоэмболии поддерживать значения МНО в диапазоне 3,0–4,5 у пациентов с ИКС, принимающих пероральные антикоагулянты. Однако при таком высоком уровне МНО параллельно со снижением частоты тромбозов клапанов и тромбоэмболических осложнений нарастала частота антикоагулянт-ассоциированных кровотечений [10].

Turpie и соавт. в 1988 г. [16] оценили риски и преимущества применения варфарина у пациентов с механическими протезами или биологическими клапанами высокого риска при соотношении протромбинового времени от 1,6 до 2,0 (МНО от 3,0 до 4,5), в комбинации с аспирином 100 мг/сут в сравнении с приемом только антикоагулянтов при равном соотношении протромбинового времени. У пациентов, получавших варфарин в комбинации с аспирином, частота клинически значимой эмболии была ниже ($p=0,04$), однако общее количество кровотечений было значительно выше: 32,7% против 26,1% ($p=0,006$). Частота больших кровотечений была одинаковой в обеих группах.

Результаты исследования Altman R. и соавт. [17] продемонстрировали, что применение диапазона МНО от 2 до 3, когда пероральная антикоагулянтная терапия используется вместе с препаратами, ингибирующими функцию тромбоцитов (дипиридамом 150 мг/сут и аспирином

660 мг/сут), у пациентов после механического протезирования клапанов сердца приводит к значимому снижению частоты кровотечений при сопоставимом низком риске тромбоэмболии.

В 1990 г. Британское общество гематологии рекомендовало целевой диапазон МНО от 3,0 до 4,5, а в 1992 году Американский колледж торакальных врачей рекомендовал целевой диапазон от 2,5 до 3,5 для всех позиций механических протезов клапанов сердца [18].

В 1993 г. Turpie и соавт. [19] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффективность и безопасность добавления аспирина 100 мг/день к терапии варфарином (целевое МНО 3,0–4,5) у 370 пациентов с механическими или биологическими клапанами сердца с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Снижение смертности от всех причин в группе комбинированной терапии было обусловлено, главным образом, снижением смертности вследствие заболеваний системы кровообращения. Разницы в частоте развития острого нарушения мозгового кровообращения зафиксировано не было. Предположительно, эффективность комбинированной терапии достигается за счет снижения риска эмболии на фоне атеросклероза и не связана с тромбоэмболией при ИКС [20].

В 1995 г. Cannegieter и соавт. сообщили о наиболее безопасном целевом диапазоне МНО 2,5–4,9 в зависимости от позиции и типа ИКС у пациентов, перенесших механическое протезирование клапанов сердца. Поскольку исход кровотечений у этих пациентов был более тяжелым, чем исход тромбоэмболических осложнений, авторы утверждают, что оптимальный целевой уровень МНО должен находиться на нижней границе оптимального диапазона с целью снижения риска развития кровотечения [21]. Кроме того, фактически достигнутое МНО, как правило, несколько ниже целевого уровня, поэтому авторы рекомендовали целевой диапазон МНО 3,0–4,0 для всей группы пациентов.

Европейская рабочая группа по приобретенным порокам клапанов сердца и Gohlke-Barwolf в 1995 г. определила целевой показатель МНО 3,0–4,5 для пациентов с механическими клапанами сердца первого поколения. Для пациентов с механическими клапанами второго поколения целевое МНО должно составлять 3,0–3,5 после протезирования митрального клапана и 2,5–3,0

после протезирования аортального клапана. В особых случаях, при наличии факторов риска тромбоэмболии (пациенты с фибрилляцией предсердий, тромбоэмболией в анамнезе, диаметром левого предсердия >50 мм по данным эхокардиографии, тромбозом или кальцификацией левого предсердия), может потребоваться коррекция указанных диапазонов [22]. Эти рекомендации были подкреплены доказательствами низкого качества – вышеперечисленные исследования предоставляют мало общих рекомендаций из-за ограничений вследствие критериев отбора, небольшого числа пациентов с коротким периодом наблюдения и различными методологиями [23].

В исследовании AREVA 380 пациентов были рандомизированы на 2 группы в зависимости от терапевтического диапазона МНО: 188 для МНО от 2,0 до 3,0 и 192 для МНО от 3,0 до 4,5. Средний период наблюдения составил 2,2 года. Данное исследование сообщает, что умеренный режим антикоагуляции (МНО 2,0–3,0) обеспечивает защиту популяции пациентов с механическими протезами клапанов левых отделов сердца от риска тромбоэмболии, аналогично той, которая предполагается при более интенсивном режиме (МНО 3,0–4,5), при этом значительно снижается риск всех кровотечений (на 38%).

Анализ данных исследования GELIA [24] демонстрирует, что три различных уровня пероральной антикоагуляции в диапазоне 2,0–3,5, 2,5–4,0 и 3,0–4,5, по существу, эквивалентны с точки зрения частоты тромбоэмболии и кровотечений. Это крупномасштабное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование поддерживает низкоинтенсивную антикоагулянтную терапию с целевым МНО 2,0–3,5 у пациентов с протезами St. Jude в аортальной и митральной позициях. Hering и соавт. поддержали дальнейшее изучение интенсивности антикоагуляции у пациентов с современными механическими протезами клапанов сердца.

В 2014 г. Koertke и соавт. [25] изучили эффективность и безопасность целевого диапазона МНО 1,6–2,1 у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана механическими протезами и выполняющих самоконтроль международного нормализованного соотношения. Результаты исследования демонстрируют, что еженедельный самоконтроль МНО при приеме варфарина в очень низких дозах (МНО

1,6–2,1) под контролем телемедицины сопоставим с МНО при приеме варфарина в низких дозах (МНО 1,8–2,8) в отношении риска тромботических событий и превосходит риск развития кровотечений.

В исследовании «LOWERING-IT» [5] проводилось сравнение 2 режимов антикоагулянтной терапии у 396 пациентов с низким риском тромбозомболических событий (однократное протезирование аортального клапана, размер протеза клапана ≥ 21 мм, сохраненная фракция выброса левого желудочка, диаметр левого предсердия < 47 мм): 197 пациентов были включены в группу низкоинтенсивного режима с диапазоном МНО 1,5–2,0 и 199 пациентов – в группу со стандартным диапазоном МНО от 2,0 до 3,0. При сравнении конечных точек после окончания среднего периода наблюдения 5,6 г. частота тромбозомболических событий (тромбоз ИКС, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака и коронарная и/или периферическая эмболия) была сопоставимой в двух группах ($p = 0,62$). Случаев тромбоза ИКС не было. Геморрагические события наблюдались у 6 пациентов в группе сниженного МНО и 16 – в группе стандартного МНО ($p = 0,04$), что демонстрирует значимое снижение частоты кровотечений в группе с низкоинтенсивным режимом антикоагулянтной терапии. Следует подчеркнуть, что данные исследования «LOWERING-IT» относятся только к группе пациентов с низким риском тромбозомболических событий и первичным изолированным протезированием аортального клапана.

Согласно Рекомендациям ACC/AHA 2020 года по ведению пациентов с приобретенными пороками сердца [26], пациенты, не имеющие факторов риска тромбозомболии, после имплантации механического протеза аортального клапана On-X (ON-X Life Technologies Inc., Остин, Техас) могут получать в качестве долгосрочной терапии варфарин с более низким целевым диапазоном МНО 1,5–2,0 в сочетании с приемом аспирина 75–100 мг в день (класс рекомендаций 2b). В течение первых 3 месяцев после операции используется дозировка варфарина для достижения целевого МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0) в сочетании с приемом аспирина в низких дозах. Данная рекомендация основывается на результатах рандомизированного клинического исследования PROACT [27], которое оценивает эффективность и безопасность терапии АВК с применением более низких доз варфарина (це-

левой диапазон МНО 1,5–2,0) в комбинации с низкими дозами аспирина в сравнении с продолжением приема варфарина со стандартным целевым диапазоном МНО 2,0–3,0 через 3 месяца после механического протезирования аортального клапана протезом On-X. Продолжительность наблюдения в среднем составила 3,8 г. В группе сниженного МНО наблюдалось значительно меньше больших и малых кровотечений ($p = 0,021$), в то время как частота инсульта, транзиторной ишемической атаки, общих неврологических событий и смертности от всех причин была одинаковой между группами. Эти данные свидетельствуют о том, что МНО, равное 1,5, может быть нижней границей соответствующего диапазона антикоагуляции для пациентов после механического протезирования аортального клапана с высоким риском тромбозомболических событий. Ограничением исследования является тот факт, что все пациенты, принимавшие варфарин, также получали аспирин, поэтому нельзя экстраполировать клинические результаты применения только варфарина на всю популяцию пациентов с механическими протезами в аортальной позиции.

Результаты систематического обзора и мета-анализа Gupta и соавт. [28] показали, что более низкие целевые показатели МНО снижают риск кровотечения по сравнению с более высокими показателями (22% и 40% пациентов соответственно, $p=0,03$) без существенной разницы в смертности от всех причин (5,5% и 8,5%, $p=0,47$) или тромбозомболических осложнений (2% в обеих группах, $p=0,25$). Полученные данные не подтверждают действующие рекомендации, поддерживающие более высокие целевые показатели МНО для пациентов с ИКС и дополнительными факторами риска тромбозомболии.

Антикоагулянтная терапия у кардиохирургических пациентов с особыми клиническими состояниями

Беременность. Беременность является гиперкоагуляционным состоянием [29] и характеризуется следующими изменениями системы гемостаза: увеличение агрегации тромбоцитов после первого триместра [30], повышение уровня факторов свертывания крови (II, VII, VIII, IX, X, XII, XIII и фактор фон Виллебранда) [29], снижение эндогенных антикоагулянтных эффектов (повышенная резистентность к активированному протеину С и снижение уровня свободного протеина S) [29,31], модифицированная фибринолитическая способность

[29,31]. Кроме того, к физиологическим изменениям во время беременности относятся увеличение объема материнской плазмы примерно на 50% наряду с увеличением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации ко второму триместру, что приводит к увеличению объема распределения и снижению концентрации водорастворимых лекарственных препаратов, а также – к более быстрой экскреции препаратов через почки [32,33].

Гиперкоагуляция во время беременности и в послеродовом периоде направлена на предотвращение развития акушерских кровотечений, что достигается за счет повышенного риска артериальной и венозной тромбоэмболии. Это имеет важное значение для беременных женщин с механическими протезами клапанов, поскольку состояние гиперкоагуляции во время беременности увеличивает риск тромбоза ИКС и тромбоэмболии с частотой от 7% до 23% [34]. Тромбоз протеза может вызвать тяжелую сердечную недостаточность и тромбоэмболические осложнения, приводящие к увеличению риска материнской (1%–4%) и внутриутробной смертности [34–37].

Выбор препарата и режима дозирования антикоагулянтной терапии у беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца является сложной задачей. Это тонкий баланс, который должен учитывать врач, оценивая риски тромбоэмболических событий у матери и риски возникновения потенциальной антикоагулянт-ассоциированной эмбриопатии плода.

По мнению Cannegieter S.C. и соавт. варфарин является «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у беременных пациенток с механическими клапанами сердца [38]. Производные кумарина снижают риск тромбоэмболических осложнений у беременных женщин до 3,7% с вероятностью материнской смертности 0,5–1,8% [39]. Однако данная рекомендация направлена, главным образом, на сохранение здоровья матери и не учитывает значимые побочные эффекты для плода, обусловленные приемом варфарина во время беременности.

При наличии небольшой молекулярной массы АВК могут проникать через плацентарный барьер и вызывать тератогенные побочные эффекты (гипоплазия средней части лица, аномалии центральной нервной системы, такие как гидроцефалия и атрофия зрительного нерва), а также возможны выкидыш и мертворождение. У 7% женщин, принимающих варфарин в течение

1 триместра беременности, может развиться эмбриопатия плода [39]. По данным Nadeem S, Khilji S.A. и соавт., варфарин в дозировке <5 мг является безопасным антикоагулянтом для беременных женщин после протезирования клапанов сердца. В группе пациенток, принимавших >5 мг варфарина в сутки, были распространены выкидыши, кесарево сечение у беременных женщин, а также низкий вес при рождении и недоношенности плода [40].

Анализ подгрупп, основанный на дозировке варфарина (высокая доза >5 мг/сут по сравнению с низкой дозой варфарина ≤5 мг/сут), показал, что частота гибели плода возросла до 63% в группе варфарина в высоких дозах по сравнению с 19% в группе низких доз [41].

В первом триместре беременности применение и трансплацентарный перенос антагонистов витамина К, обладающих тератогенными эффектами, может привести к возникновению антикоагулянт-ассоциированной эмбриопатии и врожденных пороков развития у развивающегося эмбриона [34,36,42]. Применение АВК во время беременности связано с антикоагулянт-ассоциированной эмбриопатией у 6,4% [4,6%–8,9%] живорожденных [43]. Мета-анализ проспективных исследований, проведенный Wang J. и соавт., демонстрирует, что эмбриопатия наблюдалась только в двух случаях [44] и риск тератогенного эффекта варфарина может быть переоценен. Применение варфарина в течение первого триместра является более безопасным для матери, но связано с частой потерей плода, особенно при дозах, превышающих 5 мг в сутки. Частота осложнений, таких как тромбоз ИКС, выше у женщин, которые получают низкомолекулярный или нефракционированный гепарин в течение первого триместра, хотя исход для плода лучше, поскольку гепарин не проникает через плаценту [45]. Кроме того, существует повышенный риск самопроизвольных аборт и мертворождений, связанных с использованием АВК во время беременности [34,36,42]. В редких случаях перенос АВК через плаценту плоду в поздних триместрах также может привести к внутриутробному кровоизлиянию и внутричерепному кровотечению [34,36,42]. Существуют также различные неврологические дефекты, связанные с воздействием АВК, включая микроцефалию, умственную отсталость, гипотонию, агенезию мозолистого тела и атрофию зрительного нерва [41].

Возможности снижения целевого диапазона МНО антикоагулянтов у беременных женщин, ранее перенесших протезирование клапанов сердца, до настоящего времени не изучены.

Печеночная недостаточность. Хронические заболевания печени оказывают значимое влияние на баланс гемостаза вследствие снижения синтетической функции печени и гемодинамических изменений, вызванных портальной гипертензией [46]. При печеночной недостаточности происходит снижение синтеза плазменных факторов свертывания, что сопровождается удлинением протромбинового времени, которое является отражением активности факторов I, II, V, VII и X [47,48]. Большинство про- и антифибринолитических белков, включая плазминоген, α_2 -антиплазмин, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза и FXIII, синтезируются в печени и снижаются при хронических заболеваниях печени; тканевой активатор плазминогена (tPA) синтезируется в эндотелиальных клетках, его уровни при хронической патологии печени обычно повышены из-за усиленной продукции эндотелием и снижения печеночного клиренса [49]. Существуют фактические данные, что итоговый эффект этих изменений заключается в гиперфибринолизе при циррозе печени [50]. Пациенты с прогрессирующим заболеванием печени имеют гипокоагуляцию и прогеморрагическое состояние, усугубляемое тромбоцитопенией и тромбоцитопатией [51]. Множественные гематологические нарушения могут способствовать развитию таких распространенных осложнений, как геморрагический диатез и кровотечения [52]. По данным Brigden и соавт. [53], пациенты с алкоголизмом или заболеваниями печени значительно чаще имели повышенное значение МНО. Gallus и соавт. [54] отметили, что более 50% пациентов с печеночной недостаточностью имеют кровотечения в анамнезе.

В настоящее время установлено, что пациенты с циррозом печени подвержены риску как кровотечений, так и тромботических осложнений (тромбоз воротной вены, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и эмболия легочной артерии, а также коронарные или цереброваскулярные инфаркты) [55]. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение уровня антикоагулянтных белков, включая антитромбин III, протеины S или C, и увеличение прокоагулянтных факторов (таких как фактор VIII или фактор фон Виллебранда); в такой

ситуации гемостатический баланс со склонностью к кровотечениям или тромботическим событиям зависит от клинических условий [48]. Последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов с заболеваниями печени вероятность развития геморрагического осложнения не выше, чем тромботического [48].

Однако пациенты с компенсированной печеночной недостаточностью имеют практически нормальные показатели свертываемости крови («сбалансированный гемостаз») [51,56,57].

По мнению Steuber T.D. и соавт. [58], антикоагулянтная терапия с использованием варфарина является наиболее предпочтительной при наличии у пациента печеночной недостаточности за счет возможности мониторинга и соответствующей коррекции дозы. Нет данных о режиме дозирования нефракционированного гепарина у пациентов с печеночной недостаточностью. Применение низкомолекулярных гепаринов (за исключением далтепарина) вследствие их почечной экскреции увеличивает риск развития кровотечений, так как большинство пациентов имеют сопутствующую ХБП [59].

Почечная недостаточность. Почечная недостаточность вызывает изменения в системе гемостаза, предрасполагающие к возникновению как протромботических состояний, так и кровотечений. Изменения коагуляции обусловлены различными патофизиологическими механизмами, которые вызывают хроническую болезнь почек (ХБП), также они различаются при остром повреждении почек (ОПП) по сравнению с ХБП и у пациентов, находящихся на диализе [60].

Патофизиологическим субстратом гиперкоагуляционного состояния при ХБП являются 3 компонента триады Вирхова:

- повреждение/дисфункция эндотелия вследствие уремии является важным фактором, способствующим провоспалительному, прокоагулянтному и пролиферативному состоянию [61];
- измененные протромботические компоненты системы свертывания крови и повышенная активность тромбоцитов создают состояние гиперкоагуляции [60];
- ремоделирование предсердий и желудочков, а также повышение артериальной жесткости вследствие раннего начала атеросклероза и кальцификации сосудов приводят к нарушениям гемодинамики, таким как турбулентный кровоток и стаз крови [62].

Клиническим результатом взаимодействия между отдельными компонентами триады является повышенный риск тромбоэмболии.

Парадокс при ХБП заключается во взаимосвязи между высоким риском тромбоэмболий и кровотечениях со снижением функции почек [63]. Гиперреактивность тромбоцитов на ранних стадиях сменяется снижением их адгезии и агрегации при прогрессировании заболевания [64]. Прогеморрагическое состояние усиливается анемией, связанной с ХБП, внешними ятрогенными факторами (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антитромботических препаратов, антибиотиков; регулярные процедуры диализа) и поражениями желудочно-кишечного тракта [62].

Варфарин остается препаратом первой линии антикоагулянтной терапии у кардиохирургических пациентов при наличии терминальной стадии почечной недостаточности, хотя в таком случае решение о применении либо отказе от антикоагулянтов строго индивидуально [63]. Результаты исследования Sakaan S.A. и соавт. свидетельствуют о том, что пациентам с ХБП и терминальной почечной недостаточностью требуется снижение дозы варфарина примерно на 20% для поддержания терапевтического значения МНО [65]. Limdi N.A. и соавт. [66] установили, что для поддержания терапевтического эффекта варфарина пациентам с рСКФ =30-59 и <30 мл/мин/1,73 м² требовалось снижение средней дозы на 10% и 19% соответственно по сравнению с лицами с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м².

Гипертиреоз. Авторы нескольких исследований сообщают о повышенном ответе на при-

ем АВК у пациентов, имеющих гипертиреозидные состояния, что требует снижения дозы антикоагулянтов в данной популяции. При достижении эутиреоза реакция на АВК нормализуется и, как следствие, дозировка варфарина и МНО стабилизируется. Потенциальным механизмом измененной реакции на варфарин во время гипертиреозидного состояния является увеличение аффинности варфарина к участкам рецепторов гепатоцитов посредством D-тироксина, что сопровождается снижением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Другим механизмом считается повышенный катаболизм витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) [47].

Гипотиреоз, напротив, связан со снижением эффективности АВК, также пациентам с ожирением, вероятнее всего, потребуются более высокие дозировки АВК за счет более высокого абсолютного объема распределения при инициации терапии [47].

Заключение

Необходимы рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие возможности снижения целевого диапазона МНО после механического протезирования клапанов сердца. Первоначально целесообразным является проведение исследования, направленного на анализ влияния сниженного уровня МНО на риск антикоагулянт-обусловленных осложнений после имплантации механических протезов в аортальную позицию, имеющую самый низкий риск тромбоэмболических событий.

Литература:

1. Jung B., Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can. J. Cardiol.* 2014;30:962-970. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
2. Yesiltas M.A., Haberal I., Kuserli Y., Yildiz A., Koyuncu A.O., Özsoy S.D. Comparison of Short and Mid-Term Mortality and Morbidity in Patients With Severe Aortic Stenosis (Intermediate/High Risk) Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement. *Heart Surg. Forum.* 2020;23(2):E212-E220. <https://doi.org/10.1532/hcf.2913>
3. Williams M.A., van Riet S. The On-X heart valve: mid-term results in a poorly anticoagulated population. *J. Heart Valve Dis.* 2006;15:80-86. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2004.04084.x>
4. Taniguchi S., Hashizume K., Ariyoshi T., Hisata Y., Tanigawa K., Miura T., Odate T., Matsukuma S., Nakaji S., Eishi K. Twelve years of experience with the ATS mechanical heart valve prostheses. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;60(9):561-568. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0124-1>
5. Torella M., Torella D., Chiodini P., Franciulli M., Romano G., De Santo L., De Feo M., Amarelli C., Sasso F.C., Salvatore T., Ellison G.M., Indolfi C., Cotrufo M., Nappi G. LOWERing the INTensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am. Heart J.* 2010;160(1):171-178. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.005>
6. Model R., Simon P., Wolner E. On-X Prosthetic Heart Valve Trial. The On-X prosthetic heart valve at five years. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74:S1312-7. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03968-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03968-1)
7. Eckman M.H., Beshansky J.R., Durand-Zaleski I., Levine H.J., Pauker S.G. Anticoagulation for noncardiac procedures in patients with prosthetic heart valves. Does low risk mean high cost? *JAMA.* 1990;263(11):1513-1521. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440110079032>
8. Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A., Bussey H.I., Horstkotte D., Miller N., Pauker S.G. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. *Chest.* 2004;126(Suppl.):457S-482S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.457S
9. Караськов А.М., Назаров В.М., Железнев С.И. *Дисфункции искусственных клапанов сердца*. Новосибирск: Гео, 2008. 247 с. ISBN 978-5-9747-0125-2
10. Орловский П.И., Шевченко Ю.Л., Гриценко В.В. *Искусственные клапана сердца*. СПб.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 447 с. ISBN 978-5-373-00314-8
11. Wright I.S., Beck D.F., Marple C.D. Myocardial infarction and its treatment with anticoagulants; summary of findings in 1031 cases. *Lancet.* 1954;266(6802):92-95. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)90838-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90838-7)
12. Hirsh J., Deykin D., Poller L. "Therapeutic range" for oral anticoagulant therapy. *Chest.* 1986;89(2 Suppl):11S-15S. https://doi.org/10.1378/chest.89.2_supplement.11s

13. Gadboys H.L., Litwak R.S., Niemetz J., Wisch N. Role of anticoagulants in preventing embolization from prosthetic heart valves. *JAMA*. 1967;202:282-286. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130170082012>
14. Friedli B., Aerichide N., Grondin P., Campeau L. Thromboembolic complications of heart valve prostheses. *Am. Heart J.* 1971;81:702-708. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(71\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(71)90015-9)
15. Chesebro J.H., Adams P.C., Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6 Suppl B):41B-56B. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80006-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80006-7)
16. Turpie A.G., Gunstensen J., Hirsh J., Nelson H., Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1(8597):1242-1245. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92070-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92070-3)
17. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E., D'Ortencio O., Manzanel R., de La Fuente L., Favaloro R.G. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1991;101(3):427-431. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36724-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36724-8)
18. Stein P.D., Alpert J.S., Copeland J., Dalen J.E., Goldman S., Turpie A.G. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest.* 1992;102(4 Suppl):445S-455S. https://doi.org/10.1378/chest.102.4_supplement.445s
19. Turpie A.G., Gent M., Laupacis A., Latour Y., Gunstensen J., Basile F., Klimek M., Hirsh J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:524-529. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308193290802>
20. MacIsaac S., Jaffer I.H., Belley-Côté E.P., McClure G.R., Eikelboom J.W., Whitlock R.P. How Did We Get Here?: A Historical Review and Critical Analysis of Anticoagulation Therapy Following Mechanical Valve Replacement. *Circulation.* 2019;140(23):1933-1942. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041105>
21. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J., Vandenbroucke J.P., Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(1):11-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507063330103>
22. Acar J., Iung B., Boissel J.P., Samama M.M., Michel P.L., Tepe J.P., Pory J.C., Breton H.L., Thomas D., Isnard R., de Gevigney G., Viguier E., Sfihi A., Hanania G., Ghannem M., Mirode A., Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation.* 1996;94(9):2107-2112. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.9.2107>
23. Loeliger E.A. Therapeutic target values in oral anticoagulation--justification of Dutch policy and a warning against the so-called moderate-intensity regimens. *Ann. Hematol.* 1992;64(2):60-65. <https://doi.org/10.1007/BF01715346>
24. Hering D., Piper C., Bergemann R., Hillenbach C., Dahm M., Huth C., Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest.* 2005;127(1):53-59. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.53>
25. Koertke H., Zittermann A., Wagner O., Secer S., Christ of Huth, Sciangula A., Saggau W., Sack F.U., Ennker J., Cremer J., Musumeci F., Gummert J.F. Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio self-control in patients with mechanical heart valve implants. *Eur. Heart J.* 2015;36(21):1297-1305. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu330>
26. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Gentile F., Neid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M., 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 [published correction appears in *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228] [published correction appears in *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784]. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
27. Puskas J.D., Gerdisch M., Nichols D., Fermin L., Rhenman B., Kapoor D., Copeland J., Quinn R., Hughes G.C., Azar H., McGrath M., Wait M., Kong B., Martin T., Douville E.C., Meyer S., Ye J., Jamieson W.R.E., Landvater L., Hagberg R., Trotter T., Armitage J., Askew J., Accola K., Levy P., Duncan D., Yanagawa B., Ely J., Graeve A. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(24):2717-2726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.535>
28. Gupta S., Belley-Cote E.P., Sarkaria A., Pandey A., Spence J., McClure G., Panchal P., Jaffer I.H., An K., Eikelboom J., Whitlock R.P. International Normalized Ratio Targets for Left-Sided Mechanical Valve Replacement. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):906-913. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637755>
29. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004;114(5-6):409-414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
30. Burke N., Flood K., Murray A., Cotter B., Dempsey M., Fay L., Dicker P., Geary M.P., Kenny D., Malone F.D. Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study. *BJOG.* 2013;120:1599-1604. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12394>
31. Holmes V.A., Wallace J.M. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem. Soc. Trans.* 2005;33:428-432. <https://doi.org/10.1042/BST0330428>
32. Ansari J., Carvalho B., Shafer S.L., Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth. Analg.* 2016;122:786-804. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000504701.05570.8d>
33. Krauer B., Krauer F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* 1977;2:167-181. <https://doi.org/10.2165/00003088-197702030->
34. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol. Med. Chir (Tokyo).* 2013;53(8):526-530. <https://doi.org/10.2176/nmc.53.526>
35. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., O'Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M., Thomas J.D. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):e650]. *Circulation.* 2014;129(23):2440-2492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>
36. Golland S., Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol. Clin.* 2012;30(3):395-405. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.05.003>
37. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb. Res.* 2011;127 Suppl 3:S56-S60. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(11\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(11)70016-0)
38. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994;89(2):635-641. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.2.635>
39. Makhija N., Tayade S., Tilva H., Chadha A., Thatere U. Pregnancy After Cardiac Surgery. *Cureus.* 2022;14(11):e31133. <https://doi.org/10.7759/cureus.31133>
40. Nadeem S., Khilji S.A., Ali F., Jalal A. Continued use of Warfarin in lower dose has safe maternal and neonatal outcomes in pregnant women with Prosthetic Heart Valves. *Pak. J. Med. Sci.* 2021;37(4):933-938. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3924>
41. Xu Z., Fan J., Luo X., Zhang W.B., Ma J., Lin Y.B., Ma S.H., Chen X., Wang Z.P., Ou J.S., Zhang X. Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(10):1248.e1-1248.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.005>
42. van Driel D., Wesseling J., Sauer P.J., Touwen B.C., van der Veer E., Heymans H.S. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology.* 2002;66(3):127-140. <https://doi.org/10.1002/tera.10054>
43. Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2000;160(2):191-196. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191>
44. Wang J., Li K., Li H., Zhu W., Sun H., Lu C. Comparison of anticoagulation regimens for pregnant women with prosthetic heart valves: A meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc. Ther.* 2017;35(6):10.1111/1755-5922.12292. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12292>
45. Ayad S.W., Hassanein M.M., Mohamed E.A., Gohar A.M. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with a Prosthetic Mechanical Heart Valve. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2016;10:11-17. <https://doi.org/10.4137/CMC.S36740>
46. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin. Mol. Hepatol.* 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
47. Self T.H., Owens R.E., Sakaan S.A., Wallace J.L., Sands C.W., Howard-Thompson A. Effect of diseases on response to vitamin K antagonists. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(4):613-620. <https://doi.org/10.1185/03007795.2015.1134464>
48. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin. Mol. Hepatol.* 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
49. McMurry H.S., Jou J., Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur. J. Haematol.* 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ejh.13688>
50. Rijken D.C., Kock E.L., Guimarães A.H., Talens S., Darwish Murad S., Janssen H.L., Leebeek F.W. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10(10):1538-7836. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04901.x>
51. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:147-156. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011170>
52. McMurry H.S., Jou J., Shatzel J. The hemostatic and thrombotic

- complications of liver disease. *Eur. J. Haematol.* 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ijh.13688>
53. Brigden M.L., Kay C., Le A., Graydon C., McLeod B. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am. J. Hematol.* 1998;59:22-27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199809\)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199809)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1)
 54. Gallus A.S., Lucas C.R., Hirsh J. Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br. J. Haematol.* 1972;22(6):761-771. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1972.tb05720.x>
 55. Lisman T., Kamphuisen P.W., Northup P.G., Porte R.J. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J. Hepatol.* 2013;59(2):358-366. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.027>
 56. Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007;21(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.004>
 57. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010;116(6):878-885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>
 58. Steuber T.D., Howard M.L., Nisly S.A. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease. *Annals of Pharmacotherapy.* 2019;53(10):1042-1049. <https://doi.org/10.1177/1060028019841582>
 59. Gallagher J., Biesboer A.N., Killian A.J. Pharmacologic Issues in Liver Disease. *Crit. Care Clin.* 2016;32(3):397-410. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.02.003>
 60. Kumar S., Lim E., Covic A., Verhamme P., Gale C.P., Camm A.J., Goldsmith D. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(17):2204-2215. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1031>
 61. Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y.H. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018;14(5):337-351. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>
 62. Lau Y.C., Proietti M., Guiducci E., Blann A.D., Lip G.Y.H. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 27;68(25):2921]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(13):1452-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.057>
 63. Aursulesei V., Costache I.I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin. Cardiol.* 2019;42(8):774-782. <https://doi.org/10.1002/clc.23196>
 64. Limdi N.A., Nolin T.D., Booth S.L., Centi A., Marques M.B., Crowley M.R., Allon M., Beasley T.M. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015;65(5):701-709. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.004>
 65. Sakaan S.A., Hudson J.Q., Oliphant C.S., Tolley E.A., Cummings C., Alabd N.A., Self T.H. Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):695-702. <https://doi.org/10.1002/phar.1445>
 66. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F., Goldstein J.A., McGwin G., Arnett D.K., Acton R.T., Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(4):912-921. <https://doi.org/10.1681/asn.2008070802>

References:

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30:962-70. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
2. Yesiltas MA, Haberal İ, Kuserli Y, Yildiz A, Koyuncu AO, Özsoy SD. Comparison of Short and Mid-Term Mortality and Morbidity in Patients With Severe Aortic Stenosis (Intermediate/High Risk) Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement. *Heart Surg Forum.* 2020;23(2):E212-E220. <https://doi.org/10.1532/hcf.2913>
3. Williams MA, van Riet S. The On-X heart valve: mid-term results in a poorly anticoagulated population. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:80-6. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2004.04084.x>
4. Taniguchi S, Hashizume K, Ariyoshi T, Hisata Y, Tanigawa K, Miura T, Odote T, Matsukuma S, Nakaji S, Eishi K. Twelve years of experience with the ATS mechanical heart valve prostheses. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(9):561-568. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0124-1>
5. Torella M, Torella D, Chiodini P, Franciulli P, Romano G, De Santo L, De Feo M, Amarelli C, Sasso FC, Salvatore T, Ellison GM, Indolfi C, Cotrufo M, Nappi G. LOWERing the INtensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am Heart J.* 2010;160(1):171-178. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.005>
6. Model R, Simon P, Wolner E. On-X Prosthetic Heart Valve Trial. The On-X prosthetic heart valve at five years. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:S1312-7. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03968-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03968-1)
7. Eckman MH, Beshansky JR, Durand-Zaleski I, et al. Anticoagulation for noncardiac procedures in patients with prosthetic heart valves. Does low risk mean high cost? *JAMA.* 1990;263:1513-1521. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440110079032>
8. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. *Chest.* 2004;126(Suppl.):457S-482S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.457S
9. Karas'kov AM, Nazarov VM, Zheleznev SI. *Disfunktsii iskusstvennykh klapanov serdtsa.* Novosibirsk : Geo, 2008. 247 s. (In Russ.). ISBN 978-5-9747-0125-2
10. Orlovskiy PI, Shevchenko YuL, Gritsenko VV. *Iskusstvennye klapana serdtsa.* Saint Petersburg: OLMA Media Grupp, 2007. 447 s. ISBN 978-5-373-00314-8
11. Wright IS, Beck DF, Marple CD. Myocardial infarction and its treatment with anticoagulants; summary of findings in 1031 cases. *Lancet.* 1954;266(6802):92-95. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)90838-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90838-7)
12. Hirsh J, Deykin D, Poller L. "Therapeutic range" for oral anticoagulant therapy. *Chest.* 1986 Feb;89(2 Suppl):11S-15S. https://doi.org/10.1378/chest.89.2_supplement.11s
13. Gadbois HL, Litwak RS, Niemetz J, Wisch N. Role of anticoagulants in preventing embolization from prosthetic heart valves. *JAMA.* 1967;202:282-286. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130170082012>
14. Friedli B, Aerichide N, Grondin P, Campeau L. Thromboembolic complications of heart valve prostheses. *Am Heart J.* 1971;81:702-708. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(71\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(71)90015-9)
15. Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6 Suppl B):41B-56B. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80006-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80006-7)
16. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1(8597):1242-1245. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92070-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92070-3)
17. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de La Fuente L, Favaloro RG. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(3):427-431. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36724-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36724-8)
18. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest.* 1992;102(4 Suppl):445S-455S. https://doi.org/10.1378/chest.102.4_supplement.445s
19. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med.* 1993;329:524-529. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308193290802>
20. MacIsaac S, Jaffer IH, Belley-Côté EP, McClure GR, Eikelboom JW, Whitlock RP. How Did We Get Here?: A Historical Review and Critical Analysis of Anticoagulation Therapy Following Mechanical Valve Replacement. *Circulation.* 2019;140(23):1933-1942. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041105>
21. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333(1):11-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507063330103>
22. Acar J, Iung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, Pony JC, Breton HL, Thomas D, Isnard R, de Gevigney G, Viguier E, Sfihi A, Hanania G, Ghannem M, Mirode A, Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation.* 1996;94(9):2107-2112. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.9.2107>
23. Loeliger EA. Therapeutic target values in oral anticoagulation—justification of Dutch policy and a warning against the so-called moderate-intensity regimens. *Ann Hematol.* 1992;64(2):60-65. <https://doi.org/10.1007/BF01715346>
24. Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest.* 2005;127(1):53-59. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.53>
25. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Secer S; Christ of Huth, Scianguila A, Saggau W, Sack FU, Ennker J, Cremer J, Musumeci F, Gummert JF. Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio

- self-control in patients with mechanical heart valve implants. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1297-1305. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu330>
26. 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 [published correction appears in *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228] [published correction appears in *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784]. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
 27. Puskas JD, Gerdtsch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D, Copeland J, Quinn R, Hughes GC, Azar H, McGrath M, Wait M, Kong B, Martin T, Douville EC, Meyer S, Ye J, Jamieson WRE, Landvater L, Hagberg R, Trotter T, Armitage J, Askew J, Accola K, Levy P, Duncan D, Yanagawa B, Ely J, Graeve A. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(24):2717-2726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.535>
 28. Gupta S, Belley-Cote EP, Sarkaria A, Pandey A, Spence J, McClure G, Panchal P, Jaffer IH, An K, Eikelboom J, Whitlock RP. International Normalized Ratio Targets for Left-Sided Mechanical Valve Replacement. *Thromb Haemost*. 2018;118(5):906-913. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637755>
 29. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):409-414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
 30. Burke N, Flood K, Murray A, Cotter B, Dempsey M, Fay L, Dicker P, Geary MP, Kenny D, Malone FD. Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study. *BJOG*. 2013;120:1599-1604. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12394>
 31. Holmes VA, Wallace JM. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans*. 2005;33:428-432. <https://doi.org/10.1042/BST0330428>
 32. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg*. 2016;122:786-804. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000504701.05570.8d>
 33. Krauer B, Krauer F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 1977;2:167-181. <https://doi.org/10.2165/00003088-197702030-00002>
 34. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(8):526-530. <https://doi.org/10.2176/nmc.53.526>
 35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):e650]. *Circulation*. 2014;129(23):2440-2492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>
 36. Golland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin*. 2012;30(3):395-405. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.05.003>
 37. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 3:S56-S60. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(11\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(11)70016-0)
 38. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89(2):635-641. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.2.635>
 39. Makhija N, Tayade S, Tilva H, Chadha A, Thatere U. Pregnancy After Cardiac Surgery. *Cureus*. 2022;14(11):e31133. <https://doi.org/10.7759/cureus.31133>
 40. Nadeem S, Khilji SA, Ali F, Jalal A. Continued use of Warfarin in lower dose has safe maternal and neonatal outcomes in pregnant women with Prosthetic Heart Valves. *Pak J Med Sci*. 2021;37(4):933-938. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3924>
 41. Xu Z, Fan J, Luo X, Zhang WB, Ma J, Lin YB, Ma SH, Chen X, Wang ZP, Ou JS, Zhang X. Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1248.e1-1248.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.005>
 42. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*. 2002;66(3):127-140. <https://doi.org/10.1002/tera.10054>
 43. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):191-196. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191>
 44. Wang J, Li K, Li H, Zhu W, Sun H, Lu C. Comparison of anticoagulation regimens for pregnant women with prosthetic heart valves: A meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(6):10.1111/1755-5922.12292. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12292>
 45. Ayad SW, Hassanein MM, Mohamed EA, Gohar AM. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with a Prosthetic Mechanical Heart Valve. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:11-17. <https://doi.org/10.4137/CMC.S36740>
 46. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
 47. Self TH, Owens RE, Sakaan SA, Wallace JL, Sands CW, Howard-Thompson A. Effect of diseases on response to vitamin K antagonists. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):613-620. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1134464>
 48. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
 49. McMurry HS, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur J Haematol*. 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ejh.13688>
 50. Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH, Talens S, Darwish Murad S, Janssen HL, Leebeek FW. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):1538-7836. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04901.x>
 51. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-156. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1011170>
 52. McMurry HS, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur J Haematol*. 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ejh.13688>
 53. Brigden ML, Kay C, Le A, Graydon C, McLeod B. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am J Hematol*. 1998;59:22-27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199809\)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199809)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1)
 54. Gallus AS, Lucas CR, Hirsh J. Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br J Haematol*. 1972;22(6):761-771. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1972.tb05720.x>
 55. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol*. 2013;59(2):358-366. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.027>
 56. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.004>
 57. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878-885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>
 58. Steuber TD, Howard ML, Nisly SA. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(10):1042-1049. <https://doi.org/10.1177/1060028019841582>
 59. Gallagher J, Biesboer AN, Killian AJ. Pharmacologic Issues in Liver Disease. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):397-410. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.02.003>
 60. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2204-2215. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1031>
 61. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):337-351. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>
 62. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 27;68(25):2921]. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1452-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.057>
 63. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):774-782. <https://doi.org/10.1002/clc.23196>
 64. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, Allon M, Beasley TM. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):701-709. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.004>
 65. Sakaan SA, Hudson JQ, Oliphant CS, Tolley EA, Cummings C, Alabdan NA, Self TH. Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):695-702. <https://doi.org/10.1002/phar.1445>
 66. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):912-921. <https://doi.org/10.1681/asn.2008070802>

Сведения об авторах

Ткаченко Софья Александровна, аспирант, врач-кардиолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-9388-9309

Астапов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по организационно-методической работе, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: концепция и дизайн работы, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0003-1130-7772

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук, директор института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: концепция и дизайн работы, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0003-4625-4631

Залесов Антон Сергеевич, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-3928-7374

Пивкин Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-5752-7474

Макаев Александр Геннадьевич, клинический ординатор направления сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-0678-1026

Агаева Хава Абдуллаевна, аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-1648-1529

Шарифулин Равиль Махарамович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-8832-2447

Authors

Dr. Sofya A. Tkachenko, MD, PhD Student, Cardiologist, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9388-9309

Prof. Dmitry A. Astapov, MD, DSc, Deputy Chief Executive Officer, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1130-7772

Prof. Alexander V. Bogachev-Prokofiev, MD, DSc, Chief Executive Officer, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4625-4631

Dr. Anton S. Zalesov, MD, Junior Researcher, Department of Novel Surgical Technologies, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-3928-7374

Dr. Alexey N. Pivkin, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5752-7474

Dr. Alexander G. Makaev, MD, Clinical Resident, Major Cardiovascular Surgery, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-0678-1026

Dr. Khava A. Agaeva, MD, PhD Student, Junior Researcher, Department of Arterial Surgery, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, Novosibirsk, 630055, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-1648-1529

Dr. Ravil M. Sharifulin, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Novel Surgical Technologies, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-8832-2447

Статья поступила: 06.02.2023 г.
Принята в печать: 30.08.2023 г.
Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 06.02.2023
Accepted: 30.08.2023
Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

УДК 614.446.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-143-154>

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

КУЗИН А.А.¹, ГЛУШАКОВ Р.И.¹, ПАРФЕНОВ С.А.^{2*}, САПОЖНИКОВ К.В.³, ЛАЗАРЕВ А.А.⁴

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

²ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз», г. Санкт-Петербург, Россия

³ФГБВОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», г. Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Обзор методов искусственного интеллекта (ИИ) при создании системы прогноза развития инфекционных заболеваний у человека с выводом положений разработки пошаговой схемы применения данных методов.

Материалы и методы. Определение актуальности областей приложения методов и способов обнаружения заболевших людей под каждый конкретный случай с последующим отбором и обзором литературных источников и исследований по теме определения способов для выявления состояний человека, отличных от нормальных, в таких поисковых системах, как Google Scholar и PubMed.

Основные положения. Инфекционные заболевания накладывают тяжёлое бремя на людей в современном мире из-за возникающих долгосрочных последствий как во время течения болезни, так и после. Это означает, что необходимо постоянно искать новые методы и подходы к диагностике инфекционных заболеваний на ранней стадии их развития. Одним из наиболее перспективных направлений развития современной медицины является применение искусственного интеллекта в диагностике и прогнозировании инфекционных заболеваний. С помощью алго-

ритмов машинного обучения системы ИИ могут анализировать большое количество данных и определять закономерности, которые не могут быть обнаружены вручную. Это позволяет рано выявлять инфекционные заболевания и предотвращать их распространение. Разработка системы на основе искусственного интеллекта, которая бы могла дать ответы на вопросы о возможном заражении конкретного человека или группы людей, а также риска заражения окружающих, является крайне актуальной задачей. Система могла бы использовать видеозаписи и/или фотографии с видеокамер в целях определения двигательных паттернов человека для анализа данных при помощи методов машинного обучения. Разработка системы может быть особенно полезной для силовых структур и структур, отвечающих за охрану здоровья населения.

Ключевые слова: искусственный интеллект, инфекционные заболевания, машинное обучение, прогнозирование, разработка системы.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кузин А. А., Глушаков Р. И., Парфенов С. А., Сапожников К. В., Лазарев А. А. Разработка системы прогноза развития инфекционных заболеваний на основе искусственного интеллекта. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 143-154. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-143-154>

*Корреспонденцию адресовать:

Парфенов Сергей Александрович, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, Выборгская набережная, д. 29а, e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru
© Кузин А. А. и др.

DISCUSSIONS

DEVELOPMENT OF AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE SYSTEM FOR THE FORECASTING OF INFECTIOUS DISEASES

ALEXANDER A. KUZIN¹, ROMAN I. GLUSHAKOV¹, SERGEY A. PARFENOV^{2*}, KIRILL V. SAPOZHNIKOV³, ANDREY A. LAZAREV⁴¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation²Interregional Bureau of Forensic Examinations, Saint Petersburg, Russian Federation³Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation⁴Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», Saint Petersburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. Here, we provided an overview of artificial intelligence (AI) approaches for developing a system for prediction of infectious diseases and designed a respective step-by-step protocol.

Materials and Methods. Literature search in PubMed and Google Scholar and PubMed.

Key Points. Infectious diseases impose a heavy burden on a healthcare, demanding the development of novel and efficient approaches to prevention as well as sensitive and specific diagnostic tests. Evolution of data science have led to the emergence of promising artificial intelligence (AI) algorithms and tools for the forecasting of infectious diseases. Employing machine learning algorithms, AI systems can rapidly analyze a large amount of data, extract specific disease patterns,

and screen for the most efficient AI instruments in relation to specific tasks, thus contributing to prevention, diagnostics, and treatment of infectious diseases in the context of personalized medicine. Importantly, such AI-based systems can determine specific human motor patterns from videos and/or photographs in order to assist physicians in primary diagnosis. Integration of AI tools into the existing healthcare algorithms can be especially useful for public health.

Keywords: artificial intelligence, infectious diseases, machine learning, forecasting, system development.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexander A. Kuzin, Roman I. Glushakov, Sergey A. Parfenov, Kirill V. Sapozhnikov, Andrey A. Lazarev. Development of an artificial intelligence system for the forecasting of infectious diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2023;8(3): 143-154. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-143-154>

***Corresponding author:**

Dr. Sergey A. Parfenov, 29a, Vyborgskaya Embankment, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation, E-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru

© Alexander A. Kuzin, et al.

Введение

На сегодняшний день инфекционные заболевания всё ещё остаются серьёзной проблемой и продолжают лидировать по показателям первичной заболеваемости на протяжении многих лет. Они вызывают значительное количество смертей и нарушают здоровье и благосостояние миллионов людей во всем мире. Примером может послужить недавняя пандемия COVID-19, с начала которой погибло более 7 миллионов человек во всём мире и более 400 тысяч человек в Российской Федерации, по данным Всемирной организации здравоохранения [1], и это только официально подтверждённые случаи. Помочь обнару-

живать болезнь на ранних стадиях могут системы искусственного интеллекта, в частности методы обнаружения объектов.

Детекция и распознавание объектов остается одним из наиболее фундаментальных и сложных аспектов приложений компьютерного зрения и распознавания изображений. Благодаря успешному применению глубоких и свёрточных нейронных сетей, особенно в последние годы, ситуация во многих областях искусственного интеллекта значительно улучшилась. В результате был достигнут значительный прогресс в решении задач компьютерного зрения, таких как классификация, сегментация и обнаружение объектов. Обнаруже-

ние объектов включает классификацию изображений и семантическую сегментацию. Визуальное обнаружение объектов является собой процесс классификации изображений и локализации. Такая задача становится более сложной, чем простая классификация изображений или классификация с локализацией, поскольку изображение обычно содержит несколько объектов разных категорий. Обнаружение состоит из определения местоположения экземпляров объекта на заданном изображении и присвоения каждому экземпляру объекта соответствующей метки класса из широкого спектра предопределённых классов [2–5].

Показателями эффективности методов для решения задач видеоаналитики служат следующие метрики классификации:

1. Точность (accuracy) – доля всех правильно классифицированных объектов от общего числа объектов;
2. Чувствительность (sensitivity) – измеряет долю положительных объектов, которые пра-

вильно идентифицируются моделью как положительные;

3. Положительная прогностическая ценность (ППЦ) (precision) – измеряет долю истинно положительных объектов среди объектов, которые идентифицируются моделью как положительные;

4. Специфичность (specificity) – измеряет долю отрицательных объектов, которые правильно идентифицируются моделью как отрицательные;

5. Значение F1. Метрика, объединяющая показатели ППЦ и чувствительности, которая представляет собой их среднее гармоническое. Применяется при выборе наилучшего между несколькими методами искусственного интеллекта или лучшей настройки метода, поскольку одновременное достижение максимального значения ППЦ или чувствительности не представляется возможным и необходимо найти баланс между данными признаками.

Матрица ошибок и формулы метрик представлены на **рисунке 1**

		Оценённые значения	
Истинные значения	Истинно положительные (True Positive, TP)	Ложноотрицательные (False Negative, FN)	
	Ложноположительные (False Positive, FP)	Истинно отрицательные (True Negative, TN)	

Точность:
 $ACC = (TP+TN)/(TP+TN+FN+FP)$

Чувствительность:
 $TPR = TP/(TP+FN)$

ППЦ:
 $PPV = TP/(TP+FP)$

Специфичность:
 $TNR = TN/(TN+FP)$

F1:
 $F1 = 2(PPV \cdot TPR)/(PPV+TPR)$

Рисунок 1.
Матрица ошибок.

Figure 1.
Confusion matrix.

Притом стоит учесть, что специфичность в случае диагностики заболеваний на ранних стадиях с целью профилактики их прогрессирования и/или распространения важнее чувствительности, поскольку вес ложноположительного результата в этом случае высок. Это отличает группу так называемых скрининговых методов, когда приоритетной является задача не пропустить больного человека, в то время как дополнительное обследование некоторого количества здоровых лиц не является критичным событием.

Методы и способы применения ИИ

С появлением глубокого обучения искусственные нейронные сети стали самым популярным подходом к исследованию объектов обнаружения. Такие сети продемонстрировали значительную производительность в задачах обнаружения объектов, и для этой цели суще-

ствует множество различных моделей [6].

Например, в статье Abiodun O.I. и соавт. [7] был проведён всесторонний обзор методов искусственных нейронных сетей (ИНС) с целью выявления самых популярных моделей для исследовательских работ по обнаружению объектов. Количество изученных статей по применению моделей ИНН составило 500 работ. Было показано, что рекуррентная нейронная сеть (РНС), свёрточная нейронная сеть (СНС), рекурсивная нейронная сеть (РвНС), многослойный и однослойный перцептрон являются наиболее используемыми моделями с процентом представленности от рассмотренных статей 29,38, 10,21, 8, 8 и 7,7% и со средней точностью 83,39, 83,76, 89,96, 83,56 и 82,54% соответственно. При чем, из этого не следует, что они являются лучшими, поскольку существуют усовершенствованные решения с эффектив-

ностью работы выше относительно перечисленных. Так, самую высокую точность работы имеют: трансформер-модель и РвНС – 89,97%, генеративно-состязательная сеть – 89,96%, но они не слишком сильно распространены. По результатам поиска работ, нацеленных на выявление риска развития инфекционного заболевания у человека, самыми популярными оказались модели СНС и РНС. Публикации с описанием других типов моделей либо крайне редки, либо не находятся в свободном доступе.

Выявление людей, потенциально заражённых респираторными инфекциями, является важнейшей задачей для эпиднадзора за общественным здравоохранением и реагирования на вспышки болезней. При том, что имеется ограниченная информация об автоматическом методе выявления заболеваний, специально предназначенном для этой цели, в нескольких исследованиях были изучены связанные с этим аспекты [8]. В работе Guo S. и соавт. [9] предлагается автоматический метод выявления людей, потенциально инфицированных болезнями, передающимися воздушно-капельным путём.

Реализация метода начинается с идентификации потенциально инфицированной когорты людей, что включает несколько подзадач: сегментацию людей на изображении, повторную идентификацию ранее диагностированного и заражённого пациента на разных видеозаписях с камер, построение контактного графа (КГ) путём добавления людей, которые появляются на одном изображении с заражённым пациентом.

Для сегментации людей используется очень быстрая СНС на основе сегментирования областей (Faster R-CNN) – один из видов СНС. Для повторной идентификации человека используется проект с открытым исходным кодом SVDNet, который отличается высокой вычислительной производительностью и точностью. В КГ каждое ребро – это последовательность, включающая двух субъектов в качестве узлов графа. Два узла могут быть соединены несколькими рёбрами, поскольку два субъекта могут пересекаться друг с другом в разных местах.

После обнаружения потенциально заражённых людей моделируется взаимодействие при непосредственной близости при использовании информации из предыдущего этапа, а также пространственных и временных данных, описывающих траектории перемещения отдельных людей в трёхмерном пространстве.

Данные используются для оценки степени близости взаимодействия между субъектами на КГ. Оценка степени необходима, поскольку инфекция, передаваемая воздушно-капельным путём, связана с физическим расстоянием между людьми.

Для каждого ребра в КГ сегментируются последовательности из видеозаписей, содержащих оба объекта для данного ребра. Для этого выполняются: оценка близости человека к камере, положения тела человека и оценка риска в виде минимального расстояния между ключевыми точками (суставами) двух людей. Точность повторной идентификации заражённого человека достигла 88,24%.

Большое количество заболеваний, в том числе инфекционные заболевания, имеют специфические проявления на лице человека вследствие начала патологических изменений в организме, что может проявляться, например, в виде изменения тона лица или мимики, повышенного выделения кожного сала, зуда и других последствий заболевания [10].

ИИ-распознавание образов показало многообещающие результаты в диагностике и скрининге различных заболеваний. Данная технология использует алгоритмы машинного обучения для анализа и диагностики патологии на основе сбора изображений, что значительно повысило эффективность и точность клинической работы, сократив время диагностики распространённых заболеваний и обеспечив ценное время для спасения пациентов с трудноизлечимыми заболеваниями [11].

В доказательство этого Wu D. и соавт. [12] впервые обобщили и количественно проанализировали исследования по диагностике гетерогенных заболеваний на основе различных черт лица. В объединённых данных 20 систематически идентифицированных исследований, включающих 7 отдельных заболеваний и более 12 тысяч испытуемых, количественные модели случайных эффектов выявили общую чувствительность 89% (95% доверительный интервал от 82% до 93%) и общую специфичность 92% (95% доверительный интервал от 87% до 95%). Для описания сложности связи заболеваний с фенотипами лица был создан новый индекс – интенсивность распознавания лиц. Мета-регрессия выявила важный вклад интенсивности в точность гетерогенной диагностики ($p = 0,021$), а аналогичный результат был получен при анализе подгрупп ($p = 0,003$). Использо-

зование моделей глубокого обучения помогло повысить точность диагностики заболеваний с низкой интенсивностью, хотя не было обнаружено статистически значимой связи между точностью и разрешением фотографий, размером обучающей выборки, архитектурой модели ИИ и количеством заболеваний.

В работе Jin B. и соавт. [13] исследована возможность диагностики болезни Паркинсона (БП), сформулированная как задача классификации, с помощью распознавания изменений в ключевых точках лица на коротком видео. Для достижения цели была создана диагностическая модель БП на основе мимики лица. Классификация проводилась с помощью алгоритмов традиционного машинного обучения, а также РНС на основе архитектуры долгой краткосрочной памяти (ДКП). Видео дробилось на отдельные кадры каждую 0,1 секунду, при этом всего было доступно 176 записей по 5 секунд каждая. Были достигнуты значения ППЦ и F1 86% и 75% соответственно после применения ДКП. Значение F1 достигло значения 99% при дальнейшем использовании метода опорных векторов для амплитудных характеристик выражения лица и дрожания мелких групп лицевых мышц.

Пандемия COVID-19 подчеркнула важность немедикаментозных вмешательств, таких как ношение масок и поддержание социальной дистанции, для сдерживания распространения вируса. Например, методы оценки дистанцирования в режиме реального времени и определения того, носят ли люди маски для лица, были предложены для внедрения в системы общественного транспорта во время пандемии COVID-19 и в постпандемийный период [14]. При этом, например, крупномасштабный анализ изображений пользователей социальных сетей с глубоким обучением показал, что модели, построенные на основе таких изображений с данными о геометках, могут стать мощным инструментом для органов государственной власти, позволяющим, с одной стороны, отслеживать распространение пандемии, но с другой – вторгаться в личную жизнь людей [15].

В статье Bose S. и соавт. [16] предлагается метод выявления нарушений в виде несоблюдения ношения лицевой маски и неспособности соблюдать социальную дистанцию в целях снижения передачи инфекционного заболевания в различных средах, например, на улицах или в магазинах. Для вычисления расстояния между

двумя людьми в определённой области и оценки наличия маски используется СНС с архитектурой YOLOv3. Нейронная сеть обучается на обширной базе данных с аннотированными объектами СОСО, как и нейронная сеть из предыдущего примера. Было доказано, что система справляется с определением людей, носящих маску, с высокой точностью – 99,2%.

Контроль можно использовать и в сфере слежки за соблюдением правил гигиены среди людей в общественных местах или среди пациентов больниц. У использования систем контроля за соблюдением гигиены рук есть свои преимущества и недостатки. Преимущества включают в себя повышение уровня соблюдения требований, повышение безопасности пациентов и снижение скорости распространения инфекций. К недостаткам относятся: стоимость внедрения, проблемы конфиденциальности пациентов и потенциальная возможность восприятия системы как слишком навязчивой, а как следствие – раздражающей [17]. Как вариант – возможно использовать систему для контроля гигиены среди людей, на которых не распространяются правила конфиденциальности, например, на врачей.

В статье Kim M. и соавт. [18] был предложен автоматизированный инструмент мониторинга для повышения контроля гигиены рук анестезиологов (при протирании рук спиртовым раствором) по видео из операционной с использованием пространственно-временных характеристики с помощью трёхмерной СНС. Была определена и вырезана из видео область интереса – верхняя часть тела анестезиолога, к которой был применен фильтр временного сглаживания. Всего было получено 176 обрезанных записей от 16 до 152 кадров. Затем записи загружались в трёхмерную СНС для классификации на два класса: потирание рук или другие движения. Итоговая точность, ППЦ, чувствительность и F1 составили 76, 85, 65 и 74% соответственно.

Респираторные сигналы являются основными показателями здоровья человека, которые используются в качестве эффективных биомаркеров для выявления респираторных заболеваний в клиниках, включая сердечно-лёгочную функцию, нарушения дыхания и инфекций дыхательной системы. Например, частота дыхания является основным жизненным показателем, который чувствителен к различным патологическим состояниям. Поэтому необходимо

постоянно измерять дыхательные сигналы [19].

В исследовании Jiang Z. и соавт. [20] описывается удалённая интеллектуальная система скрининга состояния здоровья, основанная на предварительной и вспомогательной диагностике респираторных заболеваний по данным о частоте дыхания человека.

В системе используется метод сбора данных о температуре и частоте дыхания людей с помощью объединения технологии распознавания лиц с двухкамерной (цветной и тепловизионной) визуализацией. После сбора видеозаписей используется метод распознавания лиц, чтобы сегментировать области вокруг ноздрей и лба и определить в этих областях температуру тела, которая использовалась для определения частоты дыхания.

В процессе дыхания вокруг ноздрей возникают периодические колебания температуры из-за циклов вдоха и выдоха. Поэтому данные о частоте могут быть получены путём анализа температуры вокруг ноздрей на основе последовательности тепловых изображений. Тем не менее многие черты лица недоступны при наличии маски. Для решения этой проблемы используется метод сопоставления двух типов видео в целях извлечения данных о дыхании.

Для классификации состояний на здоровое и нездоровое применяется одна из разновидностей РНС – двунаправленная нейронная сеть с управляемым рекуррентным блоком. Для исследования было собрано два 20-секундных видеоролика в двух видах визуализации с частотой дискретизации 10 Гц от 73 пациентов с респираторными заболеваниями и здоровых людей из окружения авторов. В процессе сбора данных все испытуемые находились на расстоянии около 50 см от камеры и смотрели прямо в камеру для обеспечения согласованности данных, а также оставались неподвижными. В результате исследования были получены характеристики: точности – 83,69%, чувствительности – 90,23% и специфичности – 76,31%.

В работе Zhang C. и соавт. [21] представлена интеллектуальная, портативная и беспроводная система мониторинга дыхания для оценки респираторного поведения человека в режиме реального времени. Система состоит из трибоэлектрического датчика дыхания; аппаратной платы для сбора, предварительной обработки и беспроводной передачи данных; алгоритма машинного обучения для повышения точности распознавания и приложения для мобильного

терминала. Трибоэлектрический датчик, изготовленный методом трафаретной печати, является лёгким и биосовместимым. Он обеспечивает быструю реакцию на частоту и интенсивность дыхательного потока. Используемый алгоритм модели дерева решений используется для идентификации дыхательных сигналов со средней точностью 97,2%.

Акустические характеристики кашля содержат множество жизненно важной информации о патоморфологических изменениях в дыхательной системе. Надёжное и точное выявление проявлений кашля путём изучения скрытых признаков, лежащих в основе кашля, и диагностика заболевания могут сыграть незаменимую роль в применении ИИ для прогнозирования респираторных заболеваний, что создаст благоприятную тенденцию и множество будущих возможностей для применения в сфере здравоохранения [22]. В частности, быстро развивается тенденция к диагностическим алгоритмам на основе машинного и глубокого обучения, использующим сигнатуры кашля. Системы ИИ можно обучить распознавать хорошо описанные акустические характеристики кашля, которые могут быть идентифицированы путём анализа частоты, продолжительности и интенсивности кашляющих звуков [23].

Так, Chung Y. и соавт. [24] стремились разработать алгоритм диагностики пневмонии на основе ИИ. Авторы собрали звуки кашля у тридцати взрослых пациентов с пневмонией или другими заболеваниями, вызывающими кашель. Для количественной оценки кашля использовались громкость и величина энергии, чтобы получить уровень звука и его спектральные вариации, которые были использованы при построении диагностического алгоритма. Для оценки эффективности разработанного алгоритма была оценена точность диагностики путём сравнения с диагнозом, поставленным пульмонологами только на основании звука кашля. Алгоритм показал чувствительность 90,0%, специфичность 78,6% и общую точность 84,9% для 70 случаев кашля в группе с пневмонией и 56 случаев – в группе без пневмонии. В тех же случаях пульмонологи правильно диагностировали звуки кашля с точностью 56,4%. Результаты показали, что предложенный алгоритм имеет ценность в качестве эффективной вспомогательной технологии для диагностики взрослых пациентов с пневмонией со значительной надёжностью.

Разработка системы

Разработка системы прогноза проходит несколько этапов, которые представлены на **рисунке 2**. Каждый из этих этапов имеет свою значимость и направлен на создание эффективной системы, которая позволит обнаруживать возможное заболевание на ранних стадиях и предотвращать его прогрессирование и/или распространение.

Причиной возникновения объяснительного искусственного интеллекта является сложность в понимании принципов работы и интерпретации результатов сложных методов машинного обучения, таких как ИНС. Разрыв между моделями ИИ и человеческим пониманием известен как прозрачность «чёрного ящика» [25]. По этой причине разработчики сосредоточены на упрощении моделей ИИ для лучшего понимания их работы клиницистами, чтобы повысить уверенность в использовании моделей [26].

В работе Касьяненко К.В. и соавт. [27] подробно и пошагово описана методика построения системы поддержки принятия врачебных решений для предсказания тяжести течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на основе методов искусственного интеллекта у лиц молодого возраста. Используемая архитектура полносвязной нейронной сети достигла следующих показателей для валидационного набора данных: точность – 92%, чувствительность – 91% и специфичность – 74%. Описанная методика может служить инструкцией для разработки системы прогноза.

В здравоохранении, где принятие решений основано на оценке медицинских данных и прогнозировании заболеваний, это может привести к существенным проблемам. Например, если система прогнозирует диагноз или предлагает соответствующее лечение, но не может объяснить свои выводы, то это может вызвать недоверие со стороны врачей.

Чтобы повысить доверие к моделям ИИ, предлагается включить при разработке семь требований: человеческий фактор и надзор, техническую надёжность и безопасность, конфиденциальность и контроль данных, прозрачность, разнообразие, беспристрастность, социальное и экологическое благополучие, подотчётность [28].

Развитие объяснительного ИИ в медицине может иметь значительные перспективы. Например, создание более точных для прогнозирования заболеваний моделей, что приведёт к увеличению точности диагностики, предотвращению недостаточно обоснованных спрогнозированных ре-

зультатов. Кроме того, объяснительный ИИ может снизить стоимость медицинских услуг, ускорить диагностику и уменьшить риск возникающих при диагностике врачом ошибок. В конечном счёте, развитие объяснительного ИИ ускорит внедрение аналитических решений, основанных на данных, для повышения качества обслуживания пациентов [29].

Необходимо отметить, что разработка и использование ИИ должны быть сопряжены с ответственным подходом к его применению, а также соблюдать конфиденциальность и защиту данных пациентов. Кроме того, ответственность за решения, принимаемые на основе прогнозов ИИ, должна лежать на врачах, которые должны принимать их во внимание при принятии окончательных решений.

В Российской Федерации процесс внедрения

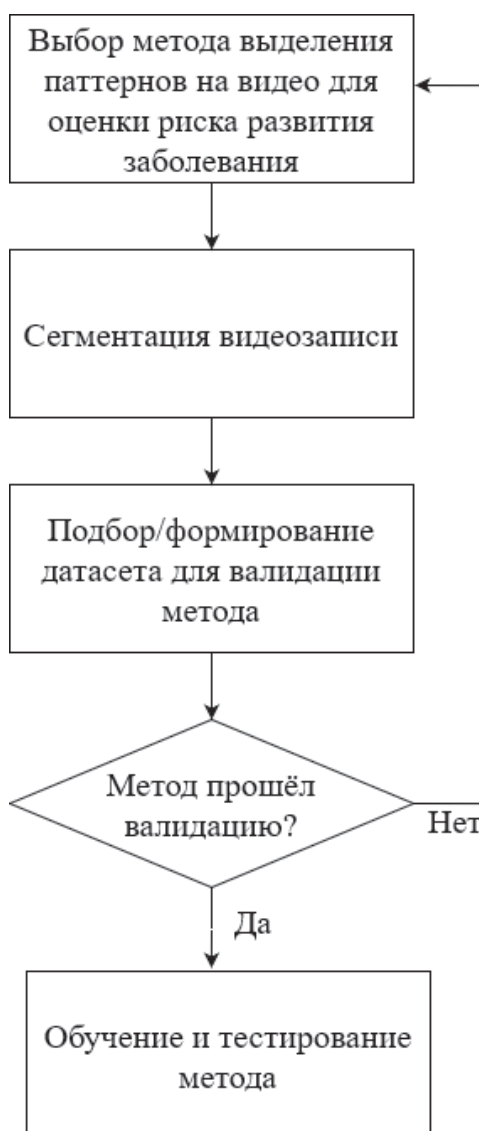


Рисунок 2.
Схема этапов разработки системы прогноза.

Figure 2.
Steps of forecast system development.

решений с ИИ в систему здравоохранения находится на начальной стадии, поэтому существует ряд аспектов, которые необходимо учитывать при его реализации [30]. Одним из аспектов является жёсткое регулирование внедрения ИИ в целях обеспечения прозрачности его работы и возможности объяснения принятых решений, поскольку всё чаще ИИ влияет на результаты диагностики и лечения. Регулирование позволит врачам повысить доверие к ИИ-системам.

Другой аспект – это обучение медицинских работников взаимодействию с ИИ-системами, а также интеграция систем в уже существующие медицинские практики, что потребует значительных усилий в обучении и подготовке кадров, а также согласования новых методов и стандартов работы с организациями здравоохранения. Несмотря на вышеперечисленные трудности, внедрение такого решения приведёт к более быстрой диагностике пациентов.

Также важно обеспечить высокое качество и адекватную точность данных, на основе которых работают ИИ-системы, что потребует применения стандартов сбора, хранения и обработки медицинских данных, собираемых с пациентов. Для этого необходимо внести для пациентов элементы геймификации в целях появления с их стороны «азарта» при сдаче анализов, а в рамках данной работы нужно применение камер с большой разрешающей способностью. Кроме того, необходимо учитывать требования законодательства по защите персональных данных пациентов [31].

Для успешного применения ИИ для прогнозирования развития инфекционных заболеваний ниже приведена чёткая и структурированная схема применения:

1. Применение метода сегментации изображения для анализа видео покaдрово. Нужно определить дыхание человека, температуру его тела, наличие или отсутствие маски, положение тела относительно других людей, позу и т. д. Следует отметить, что формирование набора признаков для оценки, сочетающих доступность для видеофиксации и информативность, является отдельным этапом предварительного анализа;

2. Размер видеозаписи ограничен тем, какую характеристику пациента необходимо определить. Например, для определения дыхания нужно, чтобы видеоролик шёл хотя бы несколько секунд и имел частоту дискретизации 10 Гц, тогда как для определения температуры или позы человека хватит и одного кадра. Следует сказать, что многочасовые записи будут излишни,

поскольку сильно нагрузят нейронную сеть. Наиболее встречаемое разделение выборки на обучающую, тестовую и валидационную части составляет 60, 20 и 20% или 70, 15 и 15%;

3. Для идентификации человека на видеозаписи может использоваться SVDNet, а для вычисления расстояния между людьми – YOLO. Это нейронные сети, выполняющие разметку автоматически, обученные на свободных и обширных размеченных базах данных, например, COCO. Разметку при этом должен проверить специалист;

4. Кросс-валидацию можно провести при добавлении соответствующего параметра при построении нейронной сети в Python с использованием пакета TensorFlow, который также позволяет получить такие метрики классификации, как точность, чувствительность и специфичность;

5. Процесс обучения и тестирования будет включать несколько этапов. Сначала необходимо выбрать наиболее перспективный метод для анализа видео и выделения двигательных паттернов на нём. Затем необходимо разметить видеоряд для выбранных методов и проверить качество разметки для двигательных паттернов, связанных с ранними стадиями инфекционных заболеваний. Далее происходит кросс-валидация методов с использованием заданных метрик качества, чтобы выбрать лучший метод и установить его оптимальные гиперпараметры. После этого начинается процесс обучения выбранного метода на обучающей выборке, таким образом, нужно совершить шаги, описанные выше. По завершении обучения проводится тестирование на тестовой выборке, чтобы оценить эффективность метода;

6. Если результаты тестирования удовлетворительные и система по своим результативным характеристикам может быть внедрена в медицинскую организацию, наступает длительный этап разработки технической и эксплуатационной документации и руководств, которые будут содержать полное описание системы, процедуры использования, а также указания по обработке и сохранению полученных данных [32,33]. Документация должна быть предназначена для не имеющего технического образования медицинского персонала, который будет использовать систему, и должна быть доступна в электронном виде. Обучение пользователей должно включать в себя как теоретические знания о том, как работает система и как интерпретировать её выводы, так и практические упражнения на реальных примерах. Обучение может проводиться как в форме

онлайн-курсов, так и с помощью инструкторов в классе. После того как медицинский персонал овладеет необходимыми навыками, определяются процедуры по использованию системы в работе медицинской организации, что может включать в себя, например, определение пациентов, которые будут обследоваться с помощью системы, как часто и в какой форме результаты системы будут отображаться в медицинской документации.

Кроме того, важно разработать политику относительно ответственности за ошибки системы. Необходимо определить, кто будет нести ответственность за ошибки, которые могут возникнуть в результате использования системы. Также нужно исследовать причины ошибок и вносить соответствующие изменения в процедуры использования системы, чтобы предотвратить ошибки в дальнейшем.

Не следует забывать об ограничениях применения системы прогноза в медицинской сфере, а именно:

1) возможность выявления только острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и только на ранних стадиях. ОРВИ в стадии разгара регистрировать не представляется возможным вследствие ложных срабатываний на других заболеваниях с аналогичными двигательными паттернами, которых может быть великое множество;

2) возникновение неудобств для ошибочно выявленных пациентов как заболевших. Таким людям нужно будет тратить время и силы на перепроверку результата, то есть посетить врача для диагностики, пройти обследование;

3) после обнаружения заболевшего человека необходима перепроверка врачом с последующим проведением клинко-инструментальной диагностики, что может нести значимые дополнительные затраты как для медицинского учреждения, так и государства в целом;

4) при работе с нейронными сетями для обнаружения объектов существует риск нарушения конфиденциальности данных. Использование сетей, конечно же, затрудняет определение источника данных для классификации, но в то же время конфиденциальность систем машинного обучения может быть нарушена в результате атак злоумышленников, которые пытаются извлечь информацию о пациентах или информацию о самой модели.

У системы на основе ИИ-моделей есть одно серьёзное преимущество – возможность обучить алгоритм без балансировки доступного на-

бора обучающих данных, даже если он сильно несбалансирован. Для достижения этого можно использовать такой дополнительный метод, как поиск аномалий в наборе данных. Включение метода указано на схеме на **рисунке 3**.

Под несомненными признаками (НП) ОРВИ в схеме подразумевается число случаев кашля/чихания в минуту и другие подобные признаки, N – пороговое значение. Также к несомненным признакам можно отнести повышение температуры тела выше нормативных значений. В целом набор таких признаков можно определять по результатам как исследований на популяции пациентов с ОРВИ, так и работы с экспертами. Распознавание профиля лица происходит по отдельным частям лица с присвоением id-номера отдельному пациенту. Процент риска ОРВИ после классификации профиля лица и процент аномалий должны превысить соответствующие пороговые значения, которые устанавливаются по результатам обучения моделей ИИ. В этом случае пороговые значения устанавливаются по результатам валидации моделей машинного обучения.

Рисунок 3.
Схема системы прогноза с поиском аномалий.

Figure 3.
Design of the forecast system with the search for anomalies.



Заклучение

Наилучшим средством для разработки предлагаемой системы является нейронная сеть, в частности её подвиды – свёрточная и рекуррентная с возможными модификациями. Систему для выявления заболеваний возможно использовать для выявления потенциально заражённых людей, если: у них был контакт с «нулевым пациентом»; изменена мимика лица по причине болезни, причём возможна идентификация не только инфекционных заболеваний; население не со-

блюдает социальную дистанцию и гигиену; затруднено дыхание и/или присутствует кашель.

Наиболее популярной метрикой эффективности ранее рассмотренных методов является точность, затем чувствительность и специфичность, которые в совокупности дают полное представление об эффективности работы системы. Была предложена схема разработки возможной системы, а также сделаны выводы об ограничении такой системы.

Литература:

- WHO. *Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Ссылка активна 12.07.2023. <https://covid19.who.int/>
- Amjoud AB, Amrouh M. Object detection using deep learning, CNNs and Vision Transformers: A Review. *IEEE Access*. 2023;11:35479-35516. DOI:10.1109/access.2023.3266093
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. DOI:10.1038/nature14539
- Felzenszwalb PF, Girshick RB, McAllester D, Ramanan D. Object detection with discriminatively trained part-based models. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2010;32(9):1627-1645. DOI:10.1109/tpami.2009.167
- Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional Neural Networks. *Communications of the ACM*. 2017;60(6):84-90. DOI:10.1145/3065386
- Zhao Z-Q, Zheng P, Xu S-T, Wu X. Object detection with deep learning: A Review. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2019;30(11):3212-3232. DOI:10.1109/tnnls.2018.2876865
- Abiodun O.I., Jantan A., Omolara A.E., Dada K.V., Umar A.M., Linus O.U., Arshad H., Kazaure A.A., Gana U., Kiru M.U. Comprehensive Review of Artificial Neural Network Applications to Pattern Recognition. *IEEE Access*. 2019;7:158820-158846. <https://doi.org/10.1109/access.2019.2945545>
- Meyers L, Ginocchio CC, Faucett AN, et al. Automated real-time collection of pathogen-specific diagnostic data: Syndromic infectious disease epidemiology. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2018;4(3). DOI:10.2196/publichealth.9876
- Guo S, Yu J, Shi X, et al. Droplet-transmitted infection risk ranking based on close proximity interaction. *Frontiers in Neurobotics*. 2020;13. DOI: 10.3389/fnbot.2019.00113
- Leal JM, de Souza GH, Marsillac PF, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases – part II. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2021;96(6):672-687. DOI:10.1016/j.abd.2021.06.003
- Bomb R, Kumar S, Chockalingam A. Coronary artery disease detection - limitations of stress testing in left ventricular dysfunction. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(4):304. DOI:10.4330/wjc.v9.i4.304
- Wu D, Chen S, Zhang Y, et al. Facial recognition intensity in disease diagnosis using automatic facial recognition. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(11):1172. DOI:10.3390/jpm11111172
- Jin B, Qu Y, Zhang L, Gao Z. Diagnosing Parkinson disease through facial expression recognition: video analysis. *Journal of medical Internet research*. 2020;22(7). DOI: 10.2196/18697
- Guerrieri M, Parla G. Real-time social distance measurement and face mask detection in public transportation systems during the COVID-19 pandemic and post-pandemic era: Theoretical Approach and Case Study in Italy. *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives*. 2022;16:100693. DOI:10.1016/j.trip.2022.100693
- Singh AK, Mehan P, Sharma D, et al. Covid-19 mask usage and social distancing in social media images: Large-scale deep learning analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2022;8(1). DOI:10.2196/26868
- Bose S, Logeswari G, Vaiyapuri T, et al. A convolutional neural network for face mask detection in IoT-based smart healthcare systems. *Frontiers in Physiology*. 2023;14. DOI: 10.3389/fphys.2023.1143249
- McMullen K, Diesel G, Gibbs E, et al. Implementation of an electronic hand hygiene monitoring system: Learnings on how to maximize the investment. *American Journal of Infection Control*. 2023;51(8):847-851. DOI:10.1016/j.ajic.2022.12.008
- Kim M, Choi J, Kim N. Fully Automated Hand Hygiene Monitoring in Operating Room using 3D Convolutional Neural. *arXiv*. 2020. DOI: 10.48550/arXiv.2003.09087
- Nicolò A, Massaroni C, Schena E, Sacchetti M. The importance of respiratory rate monitoring: From healthcare to sport and exercise. *Sensors*. 2020;20(21):6396. DOI:10.3390/s20216396
- Jiang Z, Hu M, Gao Z, et al. Detection of respiratory infections using RGB-infrared sensors on portable device. *IEEE Sensors Journal*. 2020 ;20(22):13674–13681. DOI: 10.1109/jsen.2020.3004568
- Zhang C, Zhang L, Tian Y, et al. A machine-learning-algorithm-assisted intelligent system for real-time wireless respiratory monitoring. *Applied Sciences*. 2023;13(6):3885. DOI:10.3390/app13063885
- Ijaz A, Nabeel M, Masood U, et al. Towards using cough for respiratory disease diagnosis by Leveraging Artificial Intelligence: A survey. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2022;29:100832. DOI:10.1016/j.imu.2021.100832
- Gabaldón-Figueira JC, Keen E, Giménez G, et al. Acoustic surveillance of cough for detecting respiratory disease using artificial intelligence. *ERJ Open Research*. 2022;8(2):00053-02022. DOI:10.1183/23120541.00053-2022
- Chung Y, Jin J, Jo HI, et al. Diagnosis of pneumonia by cough sounds analyzed with statistical features and AI. *Sensors*. 2021;21(21):7036. DOI:10.3390/s21217036
- Chaddad A, Peng J, Xu J, Bouridane A. Survey of Explainable AI Techniques in Healthcare. *Sensors*. 2023;23(2):634. DOI: 10.3390/s23020634
- Devlin J, Chang M, Lee K, Toutanova K. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. *arXiv*. 2018. DOI: 10.48550/arXiv.1810.04805
- Касьяненко К. В., Козлов К.В., Жданов К.В., и др. Прогноз степени тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта. *Журнал инфектологии*. 2022;14(5):14-25. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>
- Smuha N.A. The EU approach to ethics guidelines for Trustworthy Artificial Intelligence. *Comput. Law Rev. Int*. 2019;20(4):97-106. <https://doi.org/10.9785/crl-2019-200402>
- Giuste F., Shi W., Zhu Y., Naren T., Isgut M., Sha Y., Tong L., Gupta M., Wang M.D. Explainable Artificial Intelligence Methods in Combating Pandemics: A Systematic Review. *IEEE Rev. Biomed. Eng*. 2023;16:5-21. <https://doi.org/10.1109/RBME.2022.3185953>
- Васюта Е.А., Подольская Т.В. Проблемы и перспективы внедрения искусственного интеллекта в медицине. *Государственное и муниципальное управление. Ученые записки*. 2022;(1):25-32.

- <https://doi.org/10.22394/2079-1690-2022-1-1-25-32>
31. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка влияния новых технологий и изменений в характеристиках пациентов на систему здравоохранения: обзор публикаций и результаты опросов врачей. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2023;9(1):41-56. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2023-9-1-41-56>
 32. Булычева ЕВ. Искусственный интеллект как новое явление в развитии здравоохранения и медицинского образования (обзор литературы). *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2022;13(3):76-84. <https://doi.org/10.33029/2220-8453-2022-13-3-76-84>
 33. Балтутите И.В. Правовые проблемы использования искусственного интеллекта в сфере здравоохранения. *Legal Concept = Правовая парадигма*. 2022;21(2):140-148. <https://doi.org/10.15688/lc.jvolsu.2022.2.18>

References

1. WHO. *Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 12.07.2023.
2. Amjoud AB, Amrouch M. Object detection using deep learning, CNNs and Vision Transformers: A Review. *IEEE Access*. 2023;11:35479-35516. DOI:10.1109/access.2023.3266093
3. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. DOI:10.1038/nature14539
4. Felzenszwalb PF, Girshick RB, McAllester D, Ramanan D. Object detection with discriminatively trained part-based models. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2010;32(9):1627-1645. DOI:10.1109/tpami.2009.167
5. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional Neural Networks. *Communications of the ACM*. 2017;60(6):84-90. DOI:10.1145/3065386
6. Zhao Z-Q, Zheng P, Xu S-T, Wu X. Object detection with deep learning: A Review. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2019;30(11):3212-3232. DOI:10.1109/tnnls.2018.2876865
7. Abiodun O.I., Jantan A., Omolara A.E., Dada K.V., Umar A.M., Linus O.U., Arshad H., Kazaure A.A., Gana U., Kiru M.U. Comprehensive Review of Artificial Neural Network Applications to Pattern Recognition. *IEEE Access*. 2019;7:158820-158846. <https://doi.org/10.1109/access.2019.2945545>
8. Meyers L, Ginocchio CC, Faucett AN, et al. Automated real-time collection of pathogen-specific diagnostic data: Syndromic infectious disease epidemiology. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2018;4(3). DOI:10.2196/publichealth.9876
9. Guo S, Yu J, Shi X, et al. Droplet-transmitted infection risk ranking based on close proximity interaction. *Frontiers in Neurorobotics*. 2020;13. DOI: 10.3389/fnbot.2019.00113
10. Leal JM, de Souza GH, Marsillac PF, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases – part II. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2021;96(6):672-687. DOI:10.1016/j.abd.2021.06.003
11. Bomb R, Kumar S, Chockalingam A. Coronary artery disease detection - limitations of stress testing in left ventricular dysfunction. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(4):304. DOI:10.4330/wjc.v9.i4.304
12. Wu D, Chen S, Zhang Y, et al. Facial recognition intensity in disease diagnosis using automatic facial recognition. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(11):1172. DOI:10.3390/jpm11111172
13. Jin B, Qu Y, Zhang L, Gao Z. Diagnosing Parkinson disease through facial expression recognition: video analysis. *Journal of medical Internet research*. 2020;22(7). DOI: 10.2196/18697
14. Guerrieri M, Parla G. Real-time social distance measurement and face mask detection in public transportation systems during the COVID-19 pandemic and post-pandemic era: Theoretical Approach and Case Study in Italy. *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives*. 2022;16:100693. DOI:10.1016/j.trip.2022.100693
15. Singh AK, Mehan P, Sharma D, et al. Covid-19 mask usage and social distancing in social media images: Large-scale deep learning analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2022;8(1). DOI:10.2196/26868
16. Bose S, Logeswari G, Vaipayuri T, et al. A convolutional neural network for face mask detection in IoT-based smart healthcare systems. *Frontiers in Physiology*. 2023;14. DOI: 10.3389/fphys.2023.1143249
17. McMullen K, Diesel G, Gibbs E, et al. Implementation of an electronic hand hygiene monitoring system: Learnings on how to maximize the investment. *American Journal of Infection Control*. 2023;51(8):847-851. DOI:10.1016/j.ajic.2022.12.008
18. Kim M, Choi J, Kim N. Fully Automated Hand Hygiene Monitoring in Operating Room using 3D Convolutional Neural. *arXiv*. 2020. DOI: 10.48550/arXiv.2003.09087
19. Nicolò A, Massaroni C, Schena E, Sacchetti M. The importance of respiratory rate monitoring: From healthcare to sport and exercise. *Sensors*. 2020;20(21):6396. DOI:10.3390/s20216396
20. Jiang Z, Hu M, Gao Z, et al. Detection of respiratory infections using RGB-infrared sensors on portable device. *IEEE Sensors Journal*. 2020 ;20(22):13674–13681. DOI: 10.1109/jsen.2020.3004568
21. Zhang C, Zhang L, Tian Y, et al. A machine-learning-algorithm-assisted intelligent system for real-time wireless respiratory monitoring. *Applied Sciences*. 2023;13(6):3885. DOI:10.3390/app13063885
22. Ijaz A, Nabeel M, Masood U, et al. Towards using cough for respiratory disease diagnosis by Leveraging Artificial Intelligence: A survey. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2022;29:100832. DOI:10.1016/j.imu.2021.100832
23. Gabaldón-Figueira JC, Keen E, Giménez G, et al. Acoustic surveillance of cough for detecting respiratory disease using artificial intelligence. *ERJ Open Research*. 2022;8(2):00053-02022. DOI:10.1183/23120541.00053-2022
24. Chung Y, Jin J, Jo HI, et al. Diagnosis of pneumonia by cough sounds analyzed with statistical features and AI. *Sensors*. 2021;21(21):7036. DOI:10.3390/s21217036
25. Chaddad A, Peng J, Xu J, Bouridane A. Survey of Explainable AI Techniques in Healthcare. *Sensors*. 2023;23(2):634. DOI: 10.3390/s23020634
26. Devlin J, Chang M, Lee K, Toutanova K. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. *arXiv*. 2018. DOI: 10.48550/arXiv.1810.04805
27. Kas'janenko KV, Kozlov KV, Zhdanov KV, et al. SARS-CoV-2 severity prediction in young adults using artificial intelligence. *Journal Infectology*. 2022;14(5):14-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>
28. Smuha NA. The EU approach to ethics guidelines for Trustworthy Artificial Intelligence. *Comp Law Rev Int*. 2019;20(4):97-106. <https://doi.org/10.9785/cr-2019-200402>
29. Giuste F, Shi W, Zhu Y, Naren T, Isgut M, Sha Y, Tong L, Gupta M, Wang MD. Explainable Artificial Intelligence Methods in Combating Pandemics: A Systematic Review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2023;16:5-21. <https://doi.org/10.1109/RBME.2022.3185953>
30. Vasyuta EA, Podolskaya TV. Challenges and prospects for the introduction of artificial intelligence in medicine. *State and Municipal Management. Scholar Notes*. 2022;(1):25-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.22394/2079-1690-2022-1-1-25-32>
31. Ulumbekova GE, Khudova IY. Assessment of the impact of the new technologies and changes in patient characteristics on the healthcare system: review of publications and results of doctors surveys. *HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2023;9(1):41-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2023-9-1-41-56>
32. Bulycheva EV. Artificial intelligence as a new phenomenon in the development of healthcare and medical education (literature review). *Medical Education and Professional Development*. 2022;13(3):76-084. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2220-8453-2022-13-3-76-84>
33. Baltutite IV. Legal Problems of the Use of Artificial Intelligence in Healthcare. *Legal Concept = Pravovaya paradigma*. 2022;21(2):140-148. (In Russ.) <https://doi.org/10.15688/lc.jvolsu.2022.2.18>

Сведения об авторах

Кузин Александр Александрович, доктор медицинских наук, начальник кафедры общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37ж)

Вклад в статью: оформление выводов.

ORCID: 0000-0001-9154-7017

Глушаков Руслан Иванович, доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований в научно-исследовательском центре ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37ж)

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0161-5977

Парфёнов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз» (194044, Россия, Санкт-Петербург, Выборгская набережная, д. 29а)

Вклад в статью: концептуальная проработка.

ORCID: 0000-0002-1649-9796

Сапожников Кирилл Викторович, кандидат медицинских наук, независимый эксперт исследовательских проектов проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 82)

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2476-7666

Лазарев Андрей Анатольевич, магистр 2-го курса обучения ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)» (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5ф)

Вклад в статью: оформление выводов.

ORCID: 0009-0006-6204-8423

Статья поступила: 17.05.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Alexander A. Kuzin, MD, DSc, Head of the Department of General and Military Epidemiology, S.M. Kirov Military Medical Academy (37zh, Akademika Lebedeva Street, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9154-7017

Prof. Roman I. Glushakov, MD, DSc, Head of the Department of Biomedical Research, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy (37zh, Akademika Lebedeva Street, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0161-5977

Dr. Sergey A. Parfenov, MD, PhD, Senior Researcher, Limited Liability Company «Interregional Bureau of Forensic Examinations» (29a, Vyborgskaya Embankment, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-1649-9796

Dr. Kirill V. Sapozhnikov, MD, PhD, Research Expert, Project Office, Northwestern Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (82, Vernadskogo Avenue, Moscow, 119571, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2476-7666

Mr. Andrey A. Lazarev, BSc, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI» (5f, Professora Popova Street, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2476-7666

Received: 17.05.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.