

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-089.843-06:612.017.1
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-5-463-474>

Предиктивная способность алгоритмов предсказания несовместимости HLA-антигенов для стратификации риска отторжения донорского сердца

Д. А. Килина, А. А. Чайкина, Л. О. Корнева, Ю. В. Сазонова,
А. С. Головкин, П. А. Федотов, О. В. Калинина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Килина Дарья Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: d.kilina2510@gmail.com

Резюме

Актуальность. Стандартное HLA-типирование и подсчет количества аллельных несовпадений не всегда позволяют объективно оценить риск отторжения. Платформы PIRCHE (Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes) и HLA-EMMA (HLA Epitope MisMatch Algorithm) на основании данных HLA-типирования низкого разрешения оценивают несовместимость на эпитопном уровне. **Цель:** оценить предиктивную способность платформ PIRCHE и HLA-EMMA для стратификации риска развития отторжения донорского сердца в течение первого года после ортотопической трансплантации. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 160 реципиентов сердца. В течение первого года после трансплантации у 77 реципиентов (группа контроля) не было зарегистрировано отторжение (клеточного 0R–1R и/или гуморального pAMR 0–1). У 83 реципиентов были либо эпизод отторжения (ACR 2R–3R и/или pAMR 2–3), либо летальный исход от любой причины без предшествующих эпизодов отторжения. Несовместимость HLA-антигенов рассчитывали с помощью алгоритмов PIRCHE-T2, PIRCHE-B и шести алгоритмов платформы HLA-EMMA. Прогностическую значимость восьми алгоритмов оценивали методом Каплана-Майера. **Результаты.** Статистически значимые различия между контрольной группой и группой с неблагоприятным событием наблюдались для пяти алгоритмов: Allele-MM-L2, AA-MM-L1, AA-MM-L2, SA-L2 и PIRCHE-T2. Наилучшая прогностическая способность была выявлена у алгоритма PIRCHE-T2 при пороговом значении >80. В группе с PIRCHE-T2 >80 неблагоприятное событие наблюдалось у 73,7 % (28/38) реципиентов, тогда как при PIRCHE-T2 ≤80 частота не превышала 45 % (55/122). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования алгоритма PIRCHE-T2 с пороговым значением >80 для стратификации риска отторжения аллотрансплантата в течение первого года после трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация сердца, реакции отторжения трансплантата, несовместимость HLA-антигенов, эпитопный анализ, PIRCHE, HLA-EMMA

Для цитирования: Килина Д.А., Чайкина А.А., Корнева Л.О. и др. Предиктивная способность алгоритмов предсказания несовместимости HLA-антигенов для стратификации риска отторжения донорского сердца. *Трансляционная медицина*. 2025;12(5):463-474. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-5-463-474>; <https://elibrary.ru/MDFWEH>

Predictive ability of HLA antigen incompatibility prediction algorithms for donor heart rejection risk stratification

Daria A. Kilina, Alexandra A. Chaikina, Liubov O. Korneva, Yulia V. Sazonova, Alexei S. Golovkin, Petr A. Fedotov, Olga V. Kalinina

Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Daria A. Kilina,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: d.kilina2510@gmail.com

Abstract

Background. Standard HLA typing and simple allele mismatch counts do not always provide an objective assessment of rejection risk. Platforms PIRCHE (Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes) and HLA-EMMA (HLA Epitope MisMatch Algorithm) estimate donor–recipient HLA incompatibility at the epitope level, based on low-resolution HLA typing. **Objective:** To evaluate the predictive ability of PIRCHE and HLA-EMMA for stratifying the risk of heart allograft rejection within the first year after orthotopic heart transplantation. **Materials and Methods.** This retrospective study included 160 heart recipients. During the first-year post-transplantation 77 recipients (control group) showed no rejection (ACR 0R–1R and/or pAMR 0–1). Eighty-three recipients experienced an adverse event: a rejection episode (ACR 2R–3R and/or pAMR 2–3) or death from any cause without preceding rejection. HLA incompatibility was calculated using the PIRCHE-T2, PIRCHE-B, and six HLA-EMMA algorithms. The prognostic significance was assessed using the Kaplan-Meier method. **Results.** Statistically significant differences between groups were observed for five algorithms: Allele-MM-L2, AA-MM-L1, AA-MM-L2, SA-L2, and PIRCHE-T2. PIRCHE-T2 demonstrated the strongest predictive value with a threshold >80: adverse events occurred in 73.7 % (28/38) of recipients with PIRCHE-T2 >80 versus 45 % (55/122) with PIRCHE-T2 ≤80. **Conclusion.** The obtained results indicate the potential utility of the PIRCHE-T2 with a threshold value of >80 for risk stratification during the first post-transplant year.

Keywords: heart transplantation, transplant rejection reactions, HLA incompatibility, epitope analysis, PIRCHE, HLA-EMMA

For citation: Kilina DA, Chaikina AA, Korneva LO, et al. Predictive ability of HLA antigen incompatibility prediction algorithms for donor heart rejection risk stratification. *Translational Medicine*. 2025;12(5):463-474. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-5-463-474>; <https://elibrary.ru/MDFWEH>

Список сокращений:

ТС — трансплантация сердца, ТСН — терминальная сердечная недостаточность, ЭМБ — эндокардиальная биопсия, AA-MM-L1 — общее количество аминокислотных несовпадений для молекул HLA I класса, AA-MM-L2 — общее количество аминокислотных несовпадений для молекул HLA II класса, ACR — Acute Cellular Rejection, Allele-MM-L1 — общее количество аллельных несовпадений для молекул HLA I класса, Allele-MM-L2 — общее количество

аллельных несовпадений для молекул HLA II класса, AMR — Antibody-Mediated Rejection, dnDSA — de novo donor-specific antibody, HLA-EMMA — HLA Epitope MisMatch Algorithm, pAMR — pathologic antibody-mediated rejection, PIRCHE — Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes, SA-L1 — количество несовпадений с доступностью растворителю ≥25 % для молекул HLA I класса, SA-L2 — количество несовпадений с доступностью растворителю ≥25 % для молекул HLA II класса.

Введение

Терминальная сердечная недостаточность (ТСН) остается одной из наиболее тяжелых форм сердечно-сосудистой патологии, существенно снижающей качество жизни пациентов, ограничивающей их физическую и социальную активность, и сопровождается высоким риском летального исхода — более чем в 50 % случаев в течение года. Среди основных причин ее развития — врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца, декомпенсированные пороки клапанного аппарата и миокардиты [1, 2].

Несмотря на значительный прогресс в лечении сердечной недостаточности, включая фармакотерапию и методы механической поддержки кровообращения, ортотопическая трансплантация сердца (ТС) остается золотым стандартом лечения пациентов с ТСН и позволяет добиться стойкого улучшения показателей физического и психоэмоционального состояния, что подтверждается высоким уровнем качества жизни реципиентов на протяжении как минимум пяти лет после вмешательства [3].

Улучшение качества медицинской помощи в целом, а также развитие кардиохирургии и трансплантологии привели к значительному росту количества трансплантаций сердца во всем мире. В Российской Федерации в 2023 г. было выполнено 3057 трансплантаций органов, из которых 386 — трансплантации сердца. Общий рост числа трансплантаций по сравнению с предыдущим годом составил 19,6 %, а число пациентов с пересаженными органами превысило 143 на 1 млн населения [3].

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, 50%-ная выживаемость больных после трансплантации сердца составляет 10 лет, а для лиц, переживших первый год после операции, — 13 лет [1]. Основными причинами смерти после трансплантации сердца являются острое отторжение трансплантата, инфекции, сердечная недостаточность, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, почечная недостаточность, онкологические заболевания [1, 4, 5]. При этом отторжение трансплантата остается одной из наиболее сложных и до конца не решенных проблем трансплантологии. Даже при применении современных иммуносупрессивных схем риск отторжения сохраняется, особенно при недостаточной иммунологической совместимости донора и реципиента [6, 7].

Реакция отторжения является защитной реакцией организма, включает в себя механизмы врожденного, клеточного и антитело-опосредованного гуморального иммунного ответа [1, 8, 9]. Стандартное HLA-типирование и подсчет количества несовпадений аллелей HLA между донором и реципиентом не всегда позволяют объективно оценить вероятность

отторжения. Ряд исследований указывает, что само по себе число несовпадений аллелей HLA не всегда напрямую коррелирует с клиническими исходами [10–12]. В связи с этим особый интерес представляют алгоритмы оценки иммунологической совместимости.

В настоящее время разработано несколько *in silico* инструментов, таких как PIRCHE (Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes) и HLA-EMMA (HLA Epitope MisMatch Algorithm), которые позволяют оценивать на основании данных стандартного HLA-типирования низкого разрешения несовместимость донорских и реципиентных HLA-антигенов на эпитопном уровне [13–16]. Онлайн-платформа PIRCHE включает в себя несколько алгоритмов: PIRCHE-T1 и PIRCHE-T2 (исходные названия PIRCHE-I и PIRCHE-II), основанные на анализе количества потенциальных эпитопов, представляемых молекулами HLA I и II класса, способных вызвать Т-клеточный иммунный ответ [16, 17], а также PIRCHE-B, основанный на структурной оценке межлокусных донор-специфичных аминокислотных расхождений [18–20]. Платформа HLA-EMMA анализирует различия в аминокислотах на поверхности молекул HLA, доступных для взаимодействия с антителами, и дополнительно подсчитывает количество аллельных и аминокислотных несовпадений [13].

Данные инструменты позволяют перейти от формального подсчета количества несовпадающих аллелей генов HLA к функциональной оценке их значимости, тем самым повышая точность прогнозирования риска отторжения. Их внедрение в практику открывает перспективы персонализированного подхода к трансплантации, позволяющего минимизировать риск неблагоприятных иммунных реакций. Однако в настоящее время отсутствует единый подход к использованию перечисленных алгоритмов в рутинной клинической практике, что ограничивает их применение.

Цель исследования — оценка предиктивной способности алгоритмов платформ PIRCHE и HLA-EMMA для стратификации риска развития реакции отторжения донорского сердца в течение первого года после ортотопической трансплантации.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В ретроспективное когортное исследование было включено 160 пациентов (130 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 20 до 67 лет (медиана 54,0 [42,8; 59,0]), которым была проведена ТС в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2012 по 2023 гг.

В зависимости от характера первого неблагоприятного события (эпизод отторжения или летальность) в течение первого года после трансплантации

сердца все пациенты (n=160) были разделены на пять групп. В группу клеточного отторжения вошли реципиенты (n=23) с острым отторжением клеточного типа (ACR 2R–3R степени); в группу гуморального отторжения — реципиенты (n=39) с острым отторжением гуморального типа (pAMR 2–3 степени); в группу смешанного отторжения — реципиенты (n=4) с острым отторжением смешанного типа (ACR 2R–3R степени одновременно с pAMR 2–3 степени); в группу летального исхода — реципиенты (n=17), у которых первым событием был летальный исход от любой причины, без предшествующих эпизодов отторжения. В группу без отторжения (контрольная группа) вошли реципиенты (n=77), у которых в течение всего первого года после трансплантации сердца не было отторжения клеточного (ACR 0R–1R степени) и/или гуморального типа (pAMR 0–1 степени) по данным эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) и не наступил летальный исход.

Критериями исключения были возраст менее 18 лет на момент проведения трансплантации; отсутствие данных ЭМБ; наличие циркулирующих антител к HLA I и/или II класса до проведения ТС.

HLA-типирование реципиентов и доноров

HLA-типирование на низком уровне разрешения реципиентов проводили методом ПЦР с аллель-специфическими праймерами с использованием коммерческого набора “PROTRANS HLA-A*/B*/DRB1* Cylerplate System” (PROTRANS, Германия). Результаты HLA-типирования на низком уровне разрешения по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1 доноров были получены от внешних медицинских организаций.

Платформа PIRCHE

PIRCHE (www.pirche.org) — онлайн-платформа для предсказания непрямо распознаваемых HLA-эпитопов и оценки потенциальной иммуногенности донор-реципиентных расхождений. Платформа использует несколько взаимосвязанных вычислительных моделей, основанных на методах машинного обучения. В настоящем исследовании использованы два алгоритма: PIRCHE-T2, прогнозирующий связывание пептидов, происходящих из HLA-несовпадений, с молекулами HLA класса II реципиента и их последующую презентацию CD4* Т-клеткам [15, 16]; PIRCHE-B, оценивающий межлокусные донор-специфичные аминокислотные расхождения, характеризующиеся высокой белок-специфической площадью поверхности (модель Snowflake) и высоким локальным рангом протрузии (модель Snowball) (табл. 1) [18–20].

Платформа HLA-EMMA

HLA-EMMA (www.hla-emma.com) — офлайн-платформа, предназначенная для оценки структурной несовместимости между донором и реципиентом на уровне полиморфных аминокислотных остатков молекул HLA, доступных растворителю (алгоритм SA) (табл. 1). Аминокислотные несовпадения, в которых относительная доступность растворителю (SA) составляет $\geq 25\%$ хотя бы в одной из трехмерных структур молекулы HLA, считаются потенциально значимыми для индукции специфических антител. Предсказание доступности осуществляется с использованием моделей NetSurfP2.0 и Porter Pale4.0, а структурные данные молекул HLA получены из баз данных IPD-IMGT/HLA, RCSB PDB и pHLA3D. Платформа HLA-EMMA также позволяет рассчитать общее количество аллельных и аминокислотных несовпадений молекул HLA, которые могут играть ключевую роль в формировании de-novo донор-специфических антител (dnDSA) [13]. В настоящем исследовании с помощью платформы HLA-EMMA были рассчитаны: общее количество аллельных несовпадений для молекул HLA классов I и II (далее обозначены как алгоритмы Allele-MM-L1 и Allele-MM-L2 соответственно); общее количество аминокислотных несовпадений для молекул HLA классов I и II (далее обозначены как алгоритмы AA-MM-L1 и AA-MM-L2 соответственно); количество несовпадений с доступностью растворителю $\geq 25\%$ для молекул HLA классов I и II (далее обозначены как алгоритмы SA-L1 и SA-L2 соответственно).

Конфигурация модели Random Survival Forest

Модель Random Survival Forest (RSF) обучалась с использованием 500 деревьев решений, при этом минимальное количество наблюдений для разбиения узла составляло 10, а минимальный размер листа — 15. Для обеспечения воспроизводимости результатов генератор случайных чисел был зафиксирован на значении 42. Для оценки влияния отдельных признаков на предсказание риска использовался метод permutation importance, с 50 повторениями для расчета значимости. Прогностическая производительность модели оценивалась с помощью индекса конкордантности (concordance index, C-index). Дополнительно была выполнена пятифолдовая перекрестная проверка (K-Fold cross-validation, 5 разбиений, перемешивание с фиксированным значением генератора случайных чисел 42) для оценки обобщающей способности модели.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в среде Jupiter Notebook с использованием Python v. 3.11.12

и следующих библиотек: Lifelines (<https://lifelines.readthedocs.io/en/latest/>), Scikit-learn v.1.2.2 (<https://scikit-learn.org>), Pandas v.1.5.3 (<https://pandas.pydata.org>), Matplotlib v. 3.7.1 (<https://matplotlib.org>), Numpy v.1.24.2 (<https://numpy.org/>), Scipy v.1.10.1 (<https://scipy.org/>), Statsmodels v.0.13.5 (<https://www.statsmodels.org>).

Прогностическая значимость всех исследуемых алгоритмов совместимости донора и реципиента, а также аминокислотных и аллельных мисматчей оценивалась на основании метода Каплана-Майера. Для определения оптимального порогового значения был применен метод подбора точки отсечения на основе лог-ранкового теста. В качестве кандидатов для оптимального порогового значения рассматривался диапазон между 10-м и 90-м перцентилями распределения показателя. Порог, соответствующий минимальному значению p-value при условии размера

обеих групп не менее 10 наблюдений в каждой, принимали как оптимальный. Для оценки нормальности распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка и визуальную оценку с помощью Q-Q графика. Анализ показал, что данные пяти алгоритмов (PIRCHE-B, AA-MM-L1, AA-MM-L2, SA-L1, SA-L2) соответствовали нормальному распределению, тогда как данные трех алгоритмов (PIRCHE-II, Allele-MM-L1, Allele-MM-L2) демонстрировали отклонение от нормального распределения. В связи с этим для сравнения количественных показателей между несколькими группами пациентов использовался непараметрический тест Краскела-Уоллиса. При последующем попарном сравнении использовали критерий Данна для выявления статистически значимых различий между группами. Уровень значимости (α) был установлен равным 0,050 (5%),

Таблица 1. Характеристика алгоритмов PIRCHE-T2, PIRCHE-B и SA

Table 1. Characteristics of the PIRCHE-T2, PIRCHE-B and SA algorithms

Характеристика	PIRCHE-T2 (PIRCHE platform)	PIRCHE-B (PIRCHE platform)	SA (HLA-EMMA platform)
Подход	Прогноз представления Т-клеточных эпитопов, происходящих из донорских HLA (непрямой путь, CD4*)	Оценка структурной несовместимости на основе межлокусных аминокислотных расхождений с учетом поверхностной экспозиции и локальной протрузии	Оценка структурной несовместимости на уровне аминокислотных расхождений, доступных растворителю
Цель	Оценка Т-клеточного иммунного ответа и долгосрочного риска развития реакций отторжения	Оценка потенциальной В-клеточной иммуногенности	Оценка потенциальной В-клеточной иммуногенности
Единица анализа	Пептиды, представляемые молекулами HLA класса II реципиента и распознаваемые CD4* Т-клетками	Аминокислоты HLA с высокой поверхностной экспозицией и локальной протрузией (моделирование поверхностной иммуногенности)	Полиморфные аминокислоты молекул HLA, доступные растворителю
Вычислительные модели и источники данных	Модель Т-эпитопного предсказания: netMHCIIpan-3.0. База данных: IPD-IMGT/HLA	Структурные модели HLA-белков: Snowflake, Snowball База данных: IPD-IMGT/HLA	Модели: NetSurfP2.0, Porter Pale4.0 Базы данных: IPD-IMGT/HLA, RCSB PDB, pHLA3D
Тип иммунного ответа	Клеточный (CD4+ Т-клетки)	Потенциально гуморальный (В-клеточный)	Потенциально гуморальный (В-клеточный)

статистически значимые результаты признавались при условии $p \leq \alpha$.

Результаты

Анализ алгоритмов платформ PIRCHE и HLA-EMMA между группами реципиентов выявил, что статистически значимые различия между группами наблюдались только по аллельным ($p=0,0127$) и аминокислотным ($p=0,0331$) несовпадениям II класса по данным алгоритмов Allele-MM-L2 и AA-MM-L2, а также по данным алгоритма PIRCHE-B ($p=0,0363$) (табл. 2). При попарном сравнении с использованием критерия Данна значимые различия сохранялись только для алгоритма PIRCHE-B, более высокие значения которого наблюдались в группе смешанного отторжения по сравнению с контрольной группой ($p=0,035$), с группой с летальным исходом ($p=0,0228$) и группой гуморального отторжения ($p=0,0431$).

С целью оценки прогностической значимости алгоритмов платформ PIRCHE и HLA-EMMA были сопоставлены соответствующие показатели, характерные для реципиентов ($n=77$) группы контроля, по сравнению с таковыми, характерными для реципиентов ($n=83$), имевших любое неблагоприятное событие (эпизод отторжения или летальность) в течение первого года после трансплантации сердца. Для каждого алгоритма были определены оптимальные пороговые значения (cut-off) с помощью анализа лог-ранковых тестов, исходя из критерия статистической значимости $p < 0,05$ в прогнозировании неблагоприятных исходов (рис. 1). Полученные пороговые значения были использованы при построении кривых Каплана-Майера.

Для пяти (Allele-MM-L2, AA-MM-L1, AA-MM-L2, SA-L2 и PIRCHE-T2) из восьми рассчитанных показателей алгоритмов наблюдались статистически значимые различия между группой

Таблица 2. Сравнение результатов алгоритмов платформ PIRCHE и HLA-EMMA между группами реципиентов

Table 2. Comparison of algorithm scores from the PIRCHE and HLA-EMMA platforms across recipient groups

Алгоритм	Без отторжения (n=77)	Клеточное отторжение (n=23)	Гуморальное отторжение (n=39)	Смешанное отторжение (n=4)	Летальность (n=17)*	p-value
Allele-MM-L1	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [2,5; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [2,8; 3,2]	3,0 [3,0; 3,0]	0,9864
Allele-MM-L2	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,0127
AA-MM-L1	21,0 [17,0; 25,0]	21,0 [16,5; 26,0]	22,0 [16,0; 26,0]	21,0 [14,8; 29,8]	25,0 [18,0; 28,0]	0,9094
AA-MM-L2	15,0 [10,0; 19,0]	17,0 [12,0; 20,5]	16,0 [12,5; 20,0]	26,0 [23,5; 26,5]	12,0 [10,0; 18,0]	0,0331
SA-L1	13,0 [9,0; 16,0]	13,0 [9,0; 16,0]	13,0 [9,5; 16,0]	15,0 [10,2; 20,0]	15,0 [9,0; 18,0]	0,9158
SA-L2	12,0 [7,0; 15,0]	14,0 [10,0; 16,5]	13,0 [10,0; 16,0]	22,0 [18,5; 23,0]	10,0 [8,0; 15,0]	0,0887
PIRCHE-B	14,2 [10,6; 17,5]	14,4 [11,8; 20,6]	14,1 [10,5; 18,0]	24,0 [22,5; 24,5]	11,9 [10,2; 16,6]	0,0363
PIRCHE-T2	63,8 [47,6; 70,3]	68,2 [60,9; 81,7]	71,4 [54,7; 81,4]	78,9 [60,5; 99,8]	57,8 [52,4; 84,3]	0,1284

Примечания: данные представлены в виде медианы [межквартильный размах]; * случаи летальности без предшествующих отторжений; значение p-value рассчитано с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

Notes: data are presented as median [interquartile range]; * mortality cases without prior rejections; the p-value was calculated using the non-parametric Kruskal-Wallis test.

контроля и группой с неблагоприятным исходом (рис. 2). Наилучшую прогностическую способность показал алгоритм PIRCHE-T2. В группе реципиентов со значениями PIRCHE-T2 >80 частота наступления неблагоприятного события была в 73,7 % (28/38) случаев, тогда как в группе реципиентов с показателем алгоритма PIRCHE-T2 ≤80 частота неблагоприятного события не превышала 45 % (55/122). В то же время для остальных алгоритмов при превышении порогового значения частота наступления неблагоприятного события не превышала 62,9 % (34/54) по данным анализа аминокислотных несовпадений HLA I класса (AA-MM-L1), 59,4 % (63/106) — по данным алгоритма SA-L2 (HLA-EMMA), 59,1 % (68/115) — по данным алгоритма подсчета аминокислотных несовпадений HLA II класса (AA-MM-L2) и 58,4 % (52/89) — по данным алгоритма подсчета аллельных несовпадений HLA II класса (Allele-MM-L2); тогда как при низком пороговом значении частота наступления неблагоприятного события

не превышала 46,2 % (49/106) по данным алгоритма подсчета аминокислотных несовпадений HLA I класса (AA-MM-L1), 37,0 % (20/54) — по данным алгоритма подсчета аминокислотных несовпадений, доступных растворителю (SA-L2), 33,3 % (15/45) — по данным алгоритма подсчета аминокислотных несовпадений HLA II класса (AA-MM-L2) и 43,7 % (31/71) — по данным алгоритма подсчета аллельных несовпадений HLA II класса (Allele-MM-L2).

Для остальных трех алгоритмов, включая подсчет количества аллельных несовпадений HLA I класса (Allele-MM-L21), количества полиморфных аминокислот, доступных растворителю для HLA I класса (SA-L1), и PIRCHE-B, различия между группами не достигли статистической значимости, хотя наблюдались тенденции к увеличению частоты наступления неблагоприятного события в группах с высокими значениями показателей (рис. 2).

Для прогнозирования наступления события в течение первого года после трансплантации была

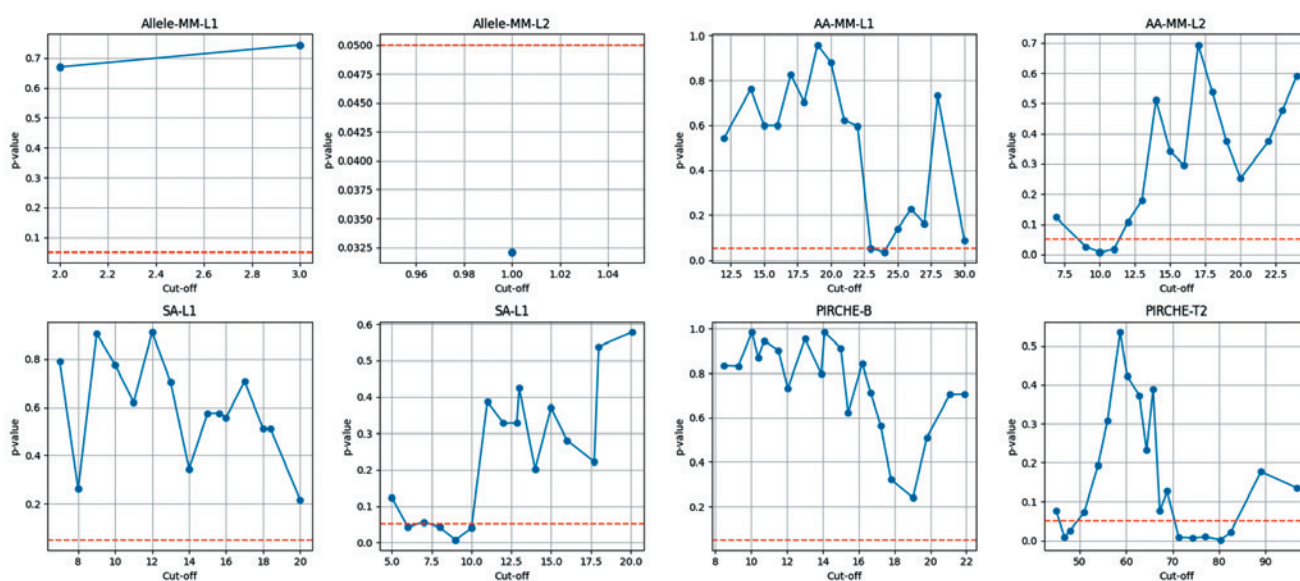


Рис. 1. Результаты лог-ранкового теста для подбора оптимального порогового значения для алгоритмов аллельных (Allele-MM-L1, Allele-MM-L2) и аминокислотных (AA-MM-L1, AA-MM-L2) несовпадений, алгоритма оценки количества несовпадений с доступностью растворителя $\geq 25\%$ (SA-L1, SA-L2) и алгоритмов PIRCHE-B и PIRCHE-T2

Примечания: По оси абсцисс указаны тестируемые пороговые значения (Cut-off), по оси ординат — р-значения лог-ранкового теста. Красная пунктирная линия обозначает уровень статистической значимости ($p = 0,05$). Оптимальные пороговые значения определены как те, при которых р-значение лог-ранкового теста было минимальным.

Figure 1. Log-rank test results for determining the optimal threshold value for allelic mismatch algorithms (Allele-MM-L1, Allele-MM-L2) and amino acid mismatch algorithms (AA-MM-L1, AA-MM-L2), the algorithm for assessing the number of mismatches with a solvent accessibility $\geq 25\%$ (SA-L1, SA-L2), and the PIRCHE-B and PIRCHE-T2 algorithms

Notes: The X-axis shows the tested cut-off values, and the Y-axis shows the p-values of the log-rank test. The red dashed line indicates the level of statistical significance ($p = 0.05$). The optimal cut-off values were defined as those for which the log-rank test p-value was minimal.

использована модель Random Survival Forest. На этапе отбора признаков была определена комбинация, обеспечивающая на тренировочной выборке индекс конкордантности $C\text{-index}=0,705$ (рис. 3). Наибольший вклад в предсказание риска внес алгоритм PIRCHE-T2 (permutation importance=0,1085, 95 % доверительный интервал 0,058–0,144), далее по значимости следовали AA-MM-L2 (0,056, 95 % CI 0,029–0,083), PIRCHE-B (0,035, 95 % CI 0,015–0,050), AA-MM-L1 (0,025, 95 % CI 0,005–0,048) и SA-L1 (0,010, 95 % CI 0,0003–0,018). Однако при пятифолдовой перекрестной проверке значения $C\text{-index}$ составили 0,575, 0,574, 0,581, 0,532 и 0,538 (средний $C\text{-index}=0,560$), что значительно ниже значения на тренировочной выборке. Данные результаты указывают на перспективность использования алгоритма PIRCHE-T2 для предсказания риска наступления неблагоприятного события, а также на необходимость увеличения численности когортных групп для подтверждения прогностической производительности модели RSF, основанной на комбинации из пяти алгоритмов.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы показали, что алгоритмы совместимости HLA, особенно PIRCHE-T2, являются значимыми предикторами риска отторжения донорского сердца в первый год после трансплантации. Алгоритм PIRCHE-T2 оценивает количество пептидов, представляемых молекулами HLA класса II реципиента, которые могут быть распознаны $CD4^+$ Т-клетками донора. Этот процесс, известный как косвенное распознавание, играет ключевую роль в активации Т-хелперных клеток, которые, в свою очередь, могут способствовать развитию как клеточного, так и гуморального отторжения аллотрансплантата. Учитывая ключевую роль косвенного распознавания в развитии иммунного ответа на трансплантат, в последние годы предпринимались попытки оценить прогностическую ценность алгоритмов совместимости HLA на клинических когортах пациентов.

Одним из наиболее ранних исследований, оценивавших эффективность подобных алгоритмов, была работа Bedford и соавторов [21], включавшая 73 реци-

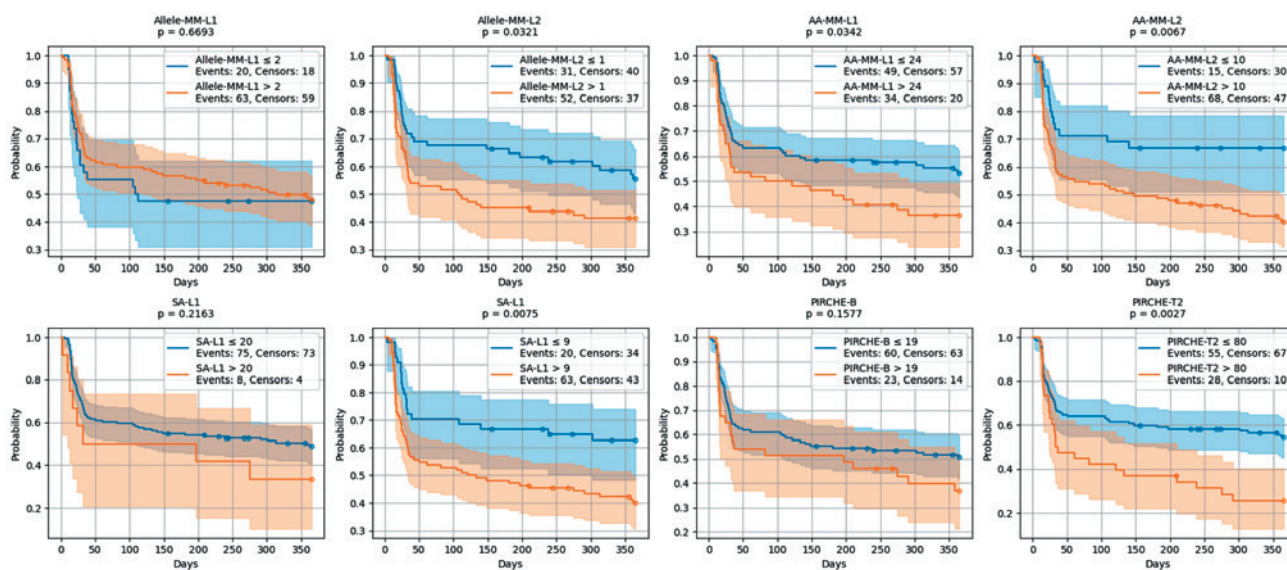


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера для стратификации возникновения неблагоприятного события, построенные на основании алгоритмов аллельных (Allele-MM-L1, Allele-MM-L2) и аминокислотных (AA-MM-L1, AA-MM-L2) несовпадений, алгоритма оценки количества несовпадений с доступностью растворителю $\geq 25\%$ (SA-L1, SA-L2) и алгоритмов PIRCHE-B и PIRCHE-T2

Примечания: Оптимальные пороговые значения определены на основании лог-ранкового теста ($p < 0,05$). По оси ординат отложена вероятность бессобытийной выживаемости, по оси абсцисс — время наблюдения в днях. Выделенные цветом области представляют 95 % доверительный интервал.

Figure 2. Kaplan-Meier curves for the stratification of adverse event occurrence, constructed based on allelic mismatch algorithms (Allele-MM-L1, Allele-MM-L2) and amino acid mismatch algorithms (AA-MM-L1, AA-MM-L2), the algorithm for assessing the number of mismatches with a solvent accessibility $\geq 25\%$ (SA-L1, SA-L2), and the PIRCHE-B and PIRCHE-T2 algorithms

Notes: The optimal cut-off values were determined based on the log-rank test ($p < 0,05$). The Y-axis shows the probability of event-free survival, and the X-axis shows the follow-up time in days. The shaded areas represent the 95 % confidence interval.

пациента трансплантатов сердца и/или легких, которым было проведено HLA-типирование различных уровней разрешения по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 и -DPB1. В исследовании использовались алгоритмы HLAMatchmaker, PIRCHE-T2 и SA (платформа HLA-EMMA) и оценивалось появление dnDSA как один из факторов развития AMR. Многофакторный анализ показал, что только SA (платформа HLA-EMMA) демонстрировал статистически значимую ассоциацию между суммарным баллом по всем локусам HLA и продукцией dnDSA (OR=1,021; CI=1,003–1,042; p=0,0225), хотя риск был относительно невысоким. Большинство dnDSA были направлены против HLA-DQ, и пациенты с более высокой нагрузкой эпитопных несовпадений в этом локусе (OR=1,008; CI=1,002–1,014; p=0,007) имели наибольший риск формирования dnDSA. Кроме того, авторы отметили, что у пациентов с гаплотипом HLA-DQA105+HLA-DQB102/03:01 вероятность продукции dnDSA была значительно выше. Ранее Zhang и коллеги (2020) показали, что несовпадения в локусе HLA-DQ обладают большей иммуногенностью по сравнению с другими локусами, способствуя развитию dnDSA и эпизодов отторжения трансплантата, проводилась оценка несовпадений HLA на уровне антигенов, эпитопов (HLAMatchmaker) и T-эпитопов (PIRCHE-T2) [22]. В контексте нашего исследования важно отметить, что при анализе алгоритмов для HLA

II класса у нас имелась информация только о локусе HLA-DRB1. Расширение HLA-типирования за счет включения дополнительных локусов в будущем может повысить информативность применяемых алгоритмов.

Ранее предпринимались попытки определить пороговые значения, связанные с риском иммунологических осложнений. Так, в исследовании Ellison и соавторов (2023) [23], включавшем 274 пациента детского возраста (≤ 18 лет), перенесших трансплантацию сердца, которым выполнялось высокорасширенное HLA-типирование, были рассчитаны соответствующие cut-off значения для алгоритмов SA (платформа HLA-EMMA) и PIRCHE-T2. Для SA (платформа HLA-EMMA) пороги, ассоциированные с развитием AMR, составляли ≥ 18 , ≥ 7 и ≥ 27 для Class I, DRB1/3/4/5 и DQA1/DQB1 соответственно, тогда как для PIRCHE-T2 ≥ 157 , ≥ 80 и ≥ 201 . Интересно, что авторы отдельно проанализировали локусы DRB1/3/4/5 и DQA1/DQB1, что позволило уточнить вклад отдельных классов HLA в риск AMR. Кроме того, исследователи предложили систему стратификации риска, основанную на комбинации алгоритмов SA (платформа HLA-EMMA) и PIRCHE-T2, где риск определялся как низкий при значениях обоих алгоритмов ниже порогов, как высокий — при значениях обоих алгоритмов выше порогов; как промежуточный — при высоком значении одного алгоритма

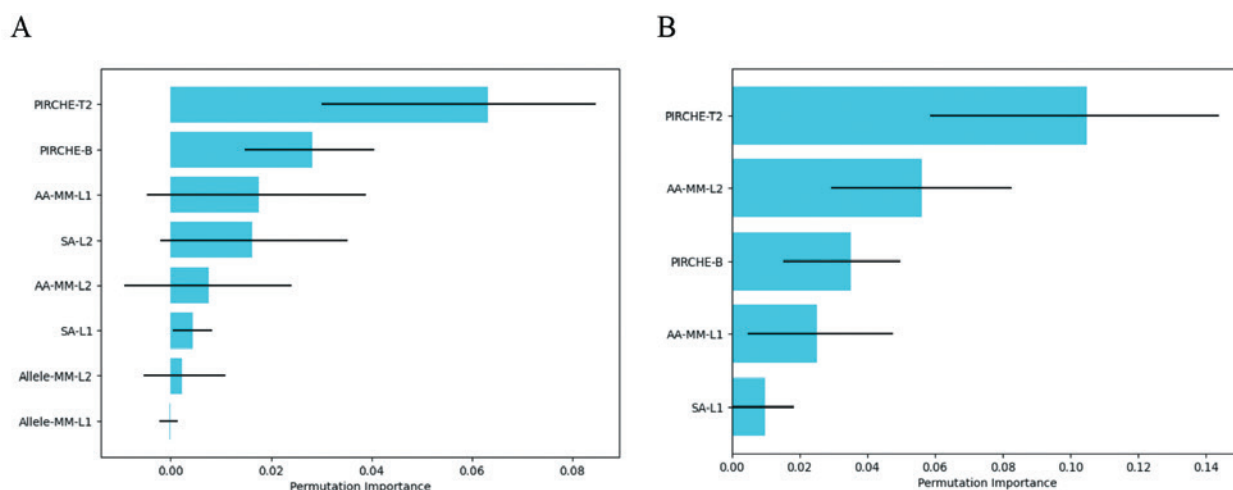


Рис. 3. Прогнозирование неблагоприятных исходов в первый год после трансплантации сердца с помощью модели Random Survival Forest

Примечания: А — ранжирование алгоритмов по значимости, оцененной по индексу конкордантности (C-index=0,698); В — прогностическая производительность оптимальной комбинации из пяти алгоритмов на тренировочной выборке (C-index=0,705). Черные горизонтальные линии представляют 95 % доверительный интервал.

Figure 3. Prediction of adverse outcomes within the first year after heart transplantation using a Random Survival Forest model

Notes: A — ranking of feature importance as assessed by the concordance index (C-index=0.698); B — predictive performance of the optimal feature combination on the training set (C-index=0.705). The black horizontal lines represent the 95% confidence interval.

и низком другого. Такой комбинированный подход, по данным авторов, позволил более точно стратифицировать пациентов по риску развития AMR по сравнению с использованием каждого алгоритма отдельно. Этот же коллектив авторов ранее опубликовал работу, в которой оценивал комбинированное использование HLAMatchmaker и PIRCHE-T2, применяя те же пороговые значения для PIRCHE-T2 [24]. Полученные результаты поддерживают гипотезу о том, что сочетание алгоритмов, отражающих T- и B-клеточные пути аллореактивности, позволяет более полно оценить иммунологический риск, что согласуется с данными нашего исследования.

В работе Aloisio и коллег (2024) [12], включавшей 113 реципиентов сердца, которым было выполнено высокоразрешающее HLA-типирование локусов HLA-A, -B и -DR, была показана более высокая эффективность стратификации риска посттрансплантационных осложнений при использовании индекса PIRCHE-T2 по сравнению с оценкой числа HLA-несовпадений. Высокий уровень HLA-ММ (≥ 4 несовпадений) не ассоциировался с развитием AMR или ACR. Согласно ROC-анализу, значение PIRCHE-T2 ≥ 45 с высокой вероятностью предсказывало развитие ACR $\geq 1R$ (AUC=0,76; чувствительность — 91 %; специфичность — 57 %). У пациентов с PIRCHE-T2 ≥ 45 также отмечалась тенденция к более высокой частоте AMR (26,3 % против 7,1 %; $p=0,08$) и эпизодов ACR $\geq 2R$ (50,5 % против 28,5 %; $p=0,10$).

Заключение

В настоящем исследовании была проведена оценка предиктивной значимости алгоритмов совместимости HLA для прогнозирования реакций отторжения или летального исхода в качестве первого неблагоприятного события, без предшествующих эпизодов отторжения, у пациентов в первый год после ортотопической трансплантации сердца. Полученные результаты указывают на перспективность использования алгоритма PIRCHE-T2 с пороговым значением >80 для стратификации риска отторжения аллотрансплантата в течение первого года после трансплантации, в том числе на этапе подбора донора, что может позволить оптимизировать стратегию выбора пары «донор-реципиент» и персонализировать иммуносупрессивную терапию с целью улучшения долгосрочных результатов трансплантации сердца, снижая риск острого отторжения и повышая выживаемость реципиентов. Не исключена возможность комбинированного использования нескольких алгоритмов совместимости HLA, что потенциально может улучшить точность стратификации риска, но для разработки оптимальной прогностической модели Random Survival Forest необходимы дальнейшие

исследования на независимых крупных когортных выборках, а также оценка их применимости в различных клинических контекстах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20016, <https://rscf.ru/project/24-15-20016/> и за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда (Договор № 24-15-20016 от 24.05.2024). / The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (No. 24-15-20016), <https://rscf.ru/project/24-15-20016/>, and by a grant from the St. Petersburg Science Foundation (Agreement No. 24-15-20016 dated 24/05/2024).

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список литературы / References

1. Бельских Л. В., Гичкун О. Е., Гордеев М. Л. и др. Национальные клинические рекомендации «Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения» (утв. Минздравом России) [Интернет]. М.; 2016 [цитировано 23 августа 2025]. Доступно по ссылке: <https://legalacts.ru/doc/natsionalnye-klinicheskie-rekomendatsii-transplantatsija-serdtsa-i-mekhanicheskaja-podderzhka-krovoobrashchenija/>
2. Бельских Л. В., Гичкун О. Е., Гордеев М. Л., et al. National clinical guidelines “Heart transplantation and mechanical circulatory support” (approved by the Ministry of Health of Russia) [Internet]. Moscow; 2016 [cited 2025 Aug 23]. Available from: <https://legalacts.ru/doc/natsionalnye-klinicheskie-rekomendatsii-transplantatsija-serdtsa-i-mekhanicheskaja-podderzhka-krovoobrashchenija/>
3. Готье С. В., Хомяков С. М., Арзуманов С. В. и др. Посмертное донорство органов. Национальные клинические рекомендации [Интернет]. М.; 2016 [цитировано 23 августа 2025]. Доступно по ссылке: <http://old.transpl.ru/files/rto/possmertnoe-dnorstvo-organov.pdf>

- Gautier SV, Khomyakov SM, Arzumanov SV, et al. Deceased Organ Donation. National clinical guidelines [Internet]. Moscow; 2016 [cited 23 August 2025]. Available from: <http://old.transpl.ru/files/rto/possmertnoe-dnorstvo-organov.pdf>
3. Готье С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024;26:8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>
 - Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the russian federation in 2023. XVI report from the registry of the russian transplant society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024;26:8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
 4. Rodriguez Cetina Biefer H, Sündermann SH, Emmermert MY, et al. Surviving 20 years after heart transplantation: a success story. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:499–504. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.08.040>
 5. Gjesdal G, Lundgren J, Czuba T, et al. Validation of cause of death classification after heart transplantation and cause-specific life expectancy compared to the general population. *Clin Transplant*. 2022;36. <https://doi.org/10.1111/ctr.14756>
 6. Bestard O, Thauinat O, Bellini MI, et al. Alloimmune risk stratification for kidney transplant rejection. *Transplant International*. 2022;35. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10138>
 7. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, et al. The risk of transplant failure with HLA mismatch in first adult kidney allografts from deceased donors. *Transplantation*. 2016;100:1094–1102. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001115>
 8. Millington TM, Madsen JC. Innate immunity in heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:571–576. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32832e7158>
 9. Kobashigawa JA, Chang D. Cardiac allograft immune activation: current perspectives. *Transplant Research and Risk Management*. 2014;13. <https://doi.org/10.2147/TRRM.S71055>
 10. Firoz A, Geier S, Yanagida R, et al. Heart transplant human leukocyte antigen matching in the modern era. *J Card Fail*. 2024;30:362–372. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.06.016>
 11. Aloisio A, Masetti M, Zaffagnini E, et al. Value of PIRCHE-II score determination in risk stratification of rejection and long-term graft survival in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2024;43:S178. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.362>
 12. Ansari D, Bućin D, Nilsson J. Human leukocyte antigen matching in heart transplantation: systematic review and meta-analysis. *Transplant International*. 2014;27:793–804. <https://doi.org/10.1111/tri.12335>
 13. Kramer CSM, Koster J, Haasnoot GW, et al. HLA-EMMA: A user-friendly tool to analyse HLA class I and class II compatibility on the amino acid level. *HLA*. 2020;96:43–51. <https://doi.org/10.1111/tan.13883>
 14. Geneugelijk K, Spierings E. PIRCHE-II: an algorithm to predict indirectly recognizable HLA epitopes in solid organ transplantation. *Immunogenetics*. 2020;72:119–129. <https://doi.org/10.1007/s00251-019-01140-x>
 15. Niemann M, Matern BM, Spierings E. PIRCHE-II risk and acceptable mismatch profile analysis in solid organ transplantation. New York: Springer; 2024. P. 171–192. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3874-3-12>
 16. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, et al. Donor-recipient matching based on predicted indirectly recognizable HLA epitopes independently predicts the incidence of de novo donor-specific HLA antibodies following renal transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017;17:3076–3086. <https://doi.org/10.1111/ajt.14393>
 17. Geneugelijk K, Niemann M, Drylewicz J, et al. PIRCHE-II Is related to graft failure after kidney transplantation. *Front Immunol*. 2018;9:321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00321>
 18. Niemann M, Matern BM, Spierings E. Snowflake: A deep learning-based human leukocyte antigen matching algorithm considering allele-specific surface accessibility. *Front Immunol*. 2022;13:937587. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937587>
 19. Niemann M, Strehler Y, Lachmann N, et al. Snowflake epitope matching correlates with child-specific antibodies during pregnancy and donor-specific antibodies after kidney transplantation. *Front Immunol*. 2022;13:1005601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005601>
 20. Niemann M, Matern BM, Spierings E. Repeated local ellipsoid protrusion supplements HLA surface characterization. *HLA*. 2024;103:15260. <https://doi.org/10.1111/tan.15260>
 21. Bedford A, Jervis S, Worthington J, et al. Human leukocyte antigen epitope mismatch loads and the development of de novo donor-specific antibodies in cardiothoracic organ transplantation. *Int J Immunogenet*. 2022;49:30–38. <https://doi.org/10.1111/iji.12563>
 22. Zhang X, Kransdorf E, Levine R, et al. HLA-DQ mismatches stimulate de novo donor specific antibodies in heart transplant recipients. *Hum Immunol*. 2020;81:330–336. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.04.003>
 23. Ellison M, Mangiola M, Marrari M, et al. Immunologic risk stratification of pediatric heart transplant patients by combining HLA-EMMA and PIRCHE-II. *Front Immunol*. 2023;14:1110292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1110292>
 24. Mangiola M, Ellison MA, Marrari M, et al. Immunologic risk stratification of pediatric heart transplant patients by combining HLAMatchmaker and PIRCHE-II. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022;41:952–960. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.03.015>

Информация об авторах:

Килина Дарья Андреевна — заведующий лабораторией тканевого типирования ЦКДЛ, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, d.kilina2510@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3919-5867>;

Чайкина Александра Андреевна — ординатор по специальности «лабораторная генетика» кафедры лабораторной

медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, aachayka@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-4636-4707>;

Корнева Любовь Олеговна — младший научный сотрудник лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ljubovkorneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6503-0310>;

Сазонова Юлия Вячеславовна — ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, yulia.via.sazonova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7825-3513>;

Головкин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией микровезикулярного сигналинга Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, golovkin_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7577-628X>;

Федотов Петр Алексеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности Института сердца и сосудов, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, drheart@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7452-1971>;

Калинина Ольга Викторовна — доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микровезикулярного сигналинга Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, olgakalinina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1916-5705>.

Вклад авторов:

Килина Д. А. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, написание драфта рукописи; Чайкина А. А. — анализ и интерпретация полученных данных, написание драфта рукописи; Корнева Л. О. — набор материала исследования, анализ полученных результатов; Сазонова Ю. В. — анализ и интерпретация полученных данных; Головкин А. С. — интерпретация полученных данных, корректировка рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации рукописи; Федотов П. А. — интерпретация полученных данных, корректировка рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации; Калинина О. В. — интерпретация полученных данных, корректировка рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Authors information:

Daria A. Kilina, Head of the Tissue Typing Laboratory, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, d.kilina2510@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3919-5867>;

Alexandra A. Chaikina, Resident in Laboratory Genetics, Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, aachayka@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-4636-4707>;

Liubov O. Korneva, Junior Researcher, Laboratory of High-Tech Methods for Heart Failure Treatment, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, ljubovkorneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6503-0310>;

Yulia V. Sazonova, Assistant, Department of Faculty Therapy, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, yulia.via.sazonova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7825-3513>;

Golovkin Alexey S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Microvesicular Signaling, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, golovkin-a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7577-628X>;

Petr A. Fedotov, MD, PhD, Leading Researcher, Head of the Laboratory of High-Tech Methods for Heart Failure Treatment, Institute of Heart and Vessels, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, drheart@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7452-1971>;

Olga V. Kalinina, DSc in Biology, Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Microvesicular Signaling, Institute of Molecular Biology and Genetics, Professor, Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, olgakalinina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1916-5705>.

Contribution of the authors:

Kilina D. A. — research concept and design, data analysis and interpretation, drafting the manuscript; Chaikina A. A. — data analysis and interpretation, drafting the manuscript; Korneva L. O. — data collection, analysis of the results; Sazonova Yu. V. — data analysis and interpretation; Golovkin A. S. — data interpretation, critical revision of the manuscript, final approval of the manuscript for publication; Fedotov P. A. — data interpretation, critical revision of the manuscript, final approval of the manuscript for publication; Kalinina O. V. — data interpretation, critical revision of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Поступила в редакцию / Received: 30.10.2025

Принята к публикации / Revised: 25.11.2025
