



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 12 № 3 / 2025

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
АВГА 1713



ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 12 № 3 / 2025

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**УЧРЕДИТЕЛЬ: Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ISSN 2311–4495 (печатная версия)
ISSN 2410–5155 (электронная версия)



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–89748 от 22.07.2025 г.

Выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информацион-
ных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства
образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректра — А. В. Медведева

Издатель: ФОНД «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес редакции и издателя: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон: +7(812)702–37–16

Отпечатано в типографии ФастПринт

Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 29

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: bulletin@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2025.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Выход в свет 15.08.2025. Свободная цена

18+

**THE FOUNDER: Almazov National
Medical Research Center
of the Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

SCIENTIFIC EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)	M. Neimark (Barnaul)
A. Chesnikova (Rostov-on-Don)	I. Nikitina (St. Petersburg)
M. Darenskaya (Irkutsk)	K. Protasov (Irkutsk)
A. Efremushkina (Barnaul)	V. Ryabov (Tomsk)
A. Galyavich A. S. (Kazan)	D. Ryzhkova (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)	D. Sadykova (Kazan)
Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)	A. Samorodov (Ufa)
V. Kashtalap (Kemerovo)	A. Savchenko (Krasnoyarsk)
V. Klimontov (Novosibirsk)	K. Shapovalov (Chita)
D. Korolev (St. Petersburg)	O. Sirotkina (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)	V. Troyan (Moscow)
D. Lebedev (St. Petersburg)	V. Usov (Tomsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)	T. Vavilova (St. Petersburg)
S. Makarov (Kemerovo)	N. Volkova (Rostov-on-Don)
A. Malashicheva (St. Petersburg)	V. Weber (Veliky Novgorod)
M. Melikyan (Moscow)	I. Zakharova (Moscow)
O. Moiseeva (St. Petersburg)	S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochnykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. Petersburg)

Registration certificate ПИ № ФС77-89748 on 22.07.2025

issued by Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications,
Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)

The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved
by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education
and Science for the publication of major scientific results of theses
for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. V. Medvedeva

Publisher: FOUNDATION «ALMAZOV FOUNDATION»**Address of editorial office and publishing house:**

197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Printed by Typography FastPrint

29 Ivana Chernykh street, St. Petersburg

18+

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription — **e-mail:** bulleten@almazovcentre.ru**Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996**Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2025.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written
permission of publisher.*Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.*

Published August 15, 2025. Open price

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 204** Глушков Н. И., Звягинцева А. Н., Пузряк П. Д., Милькова А. В., Пономаренко А. Ю., Волкова А. А., Жданович К. В., Иванов М. А.
ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ИТОГИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

- 214** Жиленкова Ю. И., Симакова М. А., Золотова Е. А., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М., Вавилова Т. В.
РОЛЬ СУБЪЕДИНИЦ ФЕРРИТИНА В ДИАГНОСТИКЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

- 225** Козулин В. Ю., Алексеева Д. В., Басек И. В., Кудяев Ю. А., Галютдинова Л. Э., Труфанов Г. Е., Панов А. В.
КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОГРАФИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДИКИ И МЕСТО В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

КАРДИОХИРУРГИЯ

- 238** Ванюркин А. Г., Рзаев Э. Ф., Поплавский Е. О., Пантелеева Ю. К., Чернова Д. В., Галанская Т. А., Чернявский М. А.
ГИБРИДНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКОЙ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

- 247** Чупров М. П., Морозов З. А., Магилевец А. И., Шматков М. Г., Абрамова Г. Н., Ермаков Е. Ю., Ломовцева Е. А., Базылев В. В.
КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

- 256** Никифоров А. И., Шульмейстер Г. А., Истомина М. С., Королев Д. В., Мурин И. В.
ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМ С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМ КАРДИОПРОТЕКТОРОМ, ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ, КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ *IN VIVO*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- 268** Галагудза М. М., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Бутко Д. Ю., Комар В. В.
ДИСФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МАТЕРИНСКОМ ОЖИРЕНИИ — КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПЛОДА

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 283** Лихоманова Р. Б., Фофанов Г. К., Розанов О. П., Гараев Т. Р., Аксенов Н. Д., Зиганшин Р. Х., Юдинцева Н. М., Бобков Д. Е., Шевцов М. А.
РОЛЬ МЕМБРАННО-АССОЦИИРОВАННОГО БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70 В МИГРАЦИИ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ

НЕВРОЛОГИЯ

- 295** Одинцова Г. В., Нездоровина В. Г., Абрамов К. Б., Деньгина Н. О., Колотева А. В.
ПСИХОГЕННЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

- 204** Nikolay I. Glushkov, Anastasia N. Zvyagintseva, Petr D. Puzdryak, Anna V. Milkova, Alina Yu. Ponomarenko, Arina A. Volkova, Kristina V. Zhdanovich, Mikhail A. Ivanov
INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS ON THE RESULTS OF PROVIDING ASSISTANCE IN CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

CARDIOLOGY

- 214** Yulia I. Zhilenkova, Maria A. Simakova, Ekaterina A. Zolotova, Natalia S. Goncharova, Elena V. Karelkina, Olga M. Moiseeva, Tatiana V. Vavilova
THE ROLE OF FERRITIN SUBUNITS IN THE DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION

- 225** Vikenty Yu. Kozulin, Daria V. Alekseeva, Ilona V. Basek, Yuriy A. Kudaev, Lina E. Galyautdinova, Gennady E. Trufanov, Aleksey V. Panov
CORONARY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: MODERN CAPABILITIES OF THE TECHNIQUE AND PLACE IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE

CARDIAC SURGERY

- 238** Almaz G. Vanyurkin, Emil F. Rzaev, Evgeniy O. Poplavskiy, Yulia K. Panteleeva, Darya V. Chernova, Taisia A. Galanskaya, Mikhail A. Chernyavskiy
HYBRID TREATMENT OF A GIANT THORACIC AORTIC ANEURYSM AFTER SURGICAL CORRECTION OF AORTIC COARCTATION

PAIN, CRITICAL CARE, AND ANESTHESIA

- 247** Maksim P. Chuprov, Zahar A. Morozov, Anton I. Magilevets, Mark G. Shmatkov, Galina N. Abramova, Evgeny Yu. Ermakov, Elena A. Lomovtseva, Vladlen V. Bazylev
CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS AFTER THORACIC AORTIC REPLACEMENT

MEDICINAL CHEMISTRY

- 256** Alexey I. Nikiforov, Galina A. Shulmeyster, Maria S. Istomina, Dmitry V. Korolev, Igor V. Murin
MAKING OF LIPOSOMES WITH ENCAPSULATED CARDIOPROTECTOR, STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES, RELEASE KINETICS AND BIODISTRIBUTION *IN VIVO*

EXPERIMENTAL MEDICINE

- 268** Mikhail M. Galagudza, Yuri P. Uspensky, Yulia A. Fominykh, Dmitry Yu. Butko, Veronika V. Komar
PLACENTAL DYSFUNCTION IN MATERNAL OBESITY IS A KEY MECHANISM OF FETAL PROGRAMMING OF METABOLIC SYNDROME

CANCER

- 283** Ruslana B. Likhomanova, Georgii K. Fofanov, Oleg P. Rozanov, Timur R. Garaev, Nikolay D. Aksenov, Rustam Kh. Ziganshin, Natalia M. Yudintceva, Danila E. Bobkov, Maxim A. Shevtsov
THE ROLE OF MEMBRANE-ASSOCIATED HEAT SHOCK PROTEIN HSP70 IN MIGRATION OF GLIOBLASTOMA CELL

NEUROLOGY

- 295** Galina V. Odintsova, Viktoria G. Nezdorovina, Konstantin B. Abramov, Nina O. Dengina, Anna V. Koloteva
PSYCHOGENIC NON-EPILEPTIC SEIZURES IN NEUROSURGICAL PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY: EPIDEMIOLOGY

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ИТОГИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Глушков Н. И., Звягинцева А. Н., Пуздряк П. Д., Милькова А. В.,
Пономаренко А. Ю., Волкова А. А., Жданович К. В., Иванов М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич,
Звягинцева Анастасия Николаевна,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им.
И. И. Мечникова» Минздрава России,
Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург,
Россия, 195067.
E-mail: nastaagurbash@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.05.2024
и принята к печати 13.05.2025

Резюме

Введение. Сахарный диабет на фоне критической ишемии требует деликатного подхода в связи с высоким риском осложнений. **Цель исследования** — проанализировать результаты коррекции кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне критической ишемии нижних конечностей. **Материалы и методы.** В работе приняли участие 135 пациентов, которым были выполнены реконструкции по поводу периферической артериальной болезни. Из них 48 человек страдали сахарным диабетом, а у 87 — нарушений углеводного обмена зарегистрировано не было. Результаты лечения проспективно оценивались в течение первых 30 суток после хирургического воздействия и ретроспективно анализировались. Первичная конечная точка — развитие осложнений реконструкции. Вторичная конечная точка — потеря конечности. Из числа негативных последствий анализировались такие, как инфаркт миокарда, инсульт, инфекционные осложнения, кровотечение, тромбоз оперированного и другого сегментов. **Результаты и обсуждение.** Пациенты с сахарным диабетом чаще сталкиваются с неблагоприятными последствиями артериальных реконструкций (52,1 % vs 40,2 % соответственно). У них отмечаются более тяжелые послеоперационные осложнения. Немаловажную роль в развитии неблагоприятных итогов операции играют коморбидные состояния. **Заключение.** На стадии критической ишемии увеличивается число опасных осложнений после реконструктивных операций у лиц с сахарным диабетом. На фоне критической ишемии при сахарном диабете и без него необходимо выбрать оптимальный вариант реконструктивной помощи с учетом индекса ARCHi с целью снижения инвазивности оперативного вмешательства.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, критическая ишемия, периферическая артериальная болезнь, реконструктивные операции, сахарный диабет, тромбоз

Для цитирования: Глушков Н.И., Звягинцева А.Н., Пуздряк П.Д. и др. Влияние сахарного диабета на итоги оказания помощи при критической ишемии нижних конечностей. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 204-213. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-204-213. EDN: TBWZHK

INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS ON THE RESULTS OF PROVIDING ASSISTANCE IN CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

Nikolay I. Glushkov, Anastasia N. Zvyagintseva, Petr D. Puzdryak, Anna V. Milkova, Alina Yu. Ponomarenko, Arina A. Volkova, Kristina V. Zhdanovich, Mikhail A. Ivanov

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia N. Zvyagintseva,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Piskarevskiy ave., 47, Saint Petersburg,
Russia, 195067.
E-mail: nastaagurbash@mail.ru

Received 19 May 2024; accepted 13 May 2025

Abstract

Introduction. The elimination of critical ischemia in patients with diabetes mellitus requires a delicate approach due to the high risk of complications. The **purpose** of this study is to analyze the results of revascularization in patients with critical ischemia associated with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study involved 135 patients who underwent reconstructive interventions for peripheral arterial disease. Of these, 48 patients suffered from diabetes mellitus, and in 87 patients no disorders of carbohydrate metabolism were registered. The results of surgical interventions were prospectively assessed during the first 30 days after surgery and retrospectively analyzed. Endpoints: primary — reconstruction-related complications; secondary — major amputations. Adverse events assessed included bleeding, surgical site infection, myocardial infarction, stroke, and thrombosis. **Results and discussion.** Patients with diabetes are more likely to experience adverse effects (52.1 % vs 40.2 %, respectively). In addition, they have more severe postoperative complications. A major role is played by impaired collateral circulation in patients with diabetes mellitus, as well as the presence of concomitant pathologies. **Conclusion.** At the stage of critical ischemia, the number of dangerous complications after reconstructive surgery increases in people with diabetes mellitus. Against the background of critical ischemia in diabetes mellitus and without it, it is necessary to choose the best option for reconstructive care, taking into account the Archi index, in order to reduce the invasiveness of surgical intervention.

Key words: complications, critical ischemia, diabetes mellitus, peripheral arterial disease, reconstructive surgery, thrombosis

For citation: Glushkov NI, Zvyagintseva AN, Puzdryak PD, et al. Influence of diabetes mellitus on the results of providing assistance in critical lower limb ischemia. *Translational Medicine*. 2025; 12(3): 204-213. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-204-213. EDN: TBWZHK

Список сокращений: ГБ — гипертоническая болезнь, ИОХВ — инфекция области хирургического вмешательства, МПАД — магистральные периферические артерии нижних конечностей, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПАБ — периферическая артериальная болезнь, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФК — функциональ-

ный класс, ARCHi — Arterial Reconstruction Choice Index, CLI (Critical Limb Ischemia) — критическая ишемия конечности.

Введение

Развитие критической ишемии у пациентов с периферической артериальной болезнью (ПАБ) в большинстве случаев предусматривает необходимость реконструкции [1]. Последняя сопрово-

ждается существенным риском на фоне коморбидной патологии, среди которой особую значимость представляет сахарный диабет (СД) [2].

С другой стороны, отсутствие коррекции кровотока неминуемо влечет потерю конечности у больных с критической ишемией, что значительно снижает качество жизни и связано с высокой летальностью в течение ближайших двух лет [3].

Реконструктивная помощь у пациентов с критической ишемией конечности (CLI) и сахарным диабетом также не всегда эффективна при самых разных вариантах ее исполнения в связи с высокой вероятностью инфекционных осложнений и выраженными изменениями артериальной стенки [4].

Целью настоящего исследования стал анализ результатов коррекции кровотока у больных

Таблица 1. Характеристика пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство

Table 1. Characteristics of patients who underwent surgery

Характеристика / Characteristic	Пациенты с CLI, n (%) — 87 пациентов (64,4 %) / Patients with CLI, n (%) — 87 patients (64.4 %)	Пациенты с CLI и с СД, n (%) — 48 человек (35,6 %) / Patients with CLI and with diabetes mellitus, n (%) — 48 people (35.6 %)	P
Мужской пол, n (%) / Men, n (%)	66 (75,9)	28 (37,5)	p < 0,001
ГБ 2 ст., n (%) / Hypertension stage 2, n (%)	18 (20,7)	11 (22,9)	н. д. / n. s.
ГБ 3 ст., n (%) / Hypertension stage 3, n (%)	40 (45,9)	15 (31,3)	p < 0,05
ХСН, n (%) / Chronic heart failure, n (%)	44 (50,6)	12 (25,0)	p < 0,001
Стенокардия II–III ФК, n (%) / Angina pectoris II–III functional class, n (%)	34 (39,1)	10 (20,8)	p < 0,05
ИМ в анамнезе, n (%) / History of myocardial infarction, n (%)	9 (10,3)	6 (12,5)	н. д. / n. s.
ОНМК в анамнезе, n (%) / History of stroke, n (%)	9 (10,3)	12 (25,0)	p < 0,001
Хронический гепатит (в т. ч. вирусный), n (%) / Chronic hepatitis (including viral), n (%)	26 (29,9)	10 (20,8)	н. д. / n. s.
ХБП, n (%) / Chronic kidney disease, n (%)	20 (22,9)	19 (39,6)	p < 0,05
ХОБЛ, n (%) / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	34 (39,1)	20 (41,7)	н. д. / n. s.
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь), n (%) / Diseases of the gastrointestinal tract (chronic gastritis, peptic ulcer), n (%)	51 (58,6)	26 (54,2)	н. д. / n. s.

Примечание: ГБ 2 ст. — гипертоническая болезнь 2 стадии, ГБ 3 ст. — гипертоническая болезнь 3 стадии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, н. д. — нет достоверных различий.

Note: n. s. — no significant differences.

Таблица 2. Виды реконструкций у исследуемых пациентов

Table 2. Types of reconstructions in the studied patients

Характеристика реконструкции / Characteristic reconstruction	Пациенты с CLI, n (%) — 87 пациентов (64,4 %) / Patients with CLI, n (%) — 87 patients (64.4 %)	Пациенты с CLI и с СД, n (%) — 48 человек (35,6 %) / Patients with CLI and with SD, n (%) — 48 people (35.6 %)	p
Эндартерэктомия, n (%) / Endarterectomy, n (%)	27 (33,7)	8 (37,5)	н. д. / n. s.
Шунтирование, n (%) / Bypass, n (%)	26 (40,6)	13 (21,3)	p < 0,05
Ангиопластика, n (%) / Angioplasty, n (%)	16 (47,5)	14 (40,4)	н. д. / n. s.
Гибридное воздействие, n (%) / Hybrid impact, n (%)	18 (31,7)	13 (41,2)	н. д. / n. s.

сахарным диабетом 2 типа на фоне критической ишемии нижних конечностей.

Задачи исследования. Определить различия в частоте встречаемости опасных осложнений после артериальной реконструкции у лиц с сахарным диабетом и без него на фоне критической ишемии. Выявить отличия встречаемости коморбидных состояний в клинических группах у лиц с критической ишемией. Определить возможность выбора методики реконструкции у пациентов с критической ишемией с использованием индекса ARCHi (Arterial Reconstruction Choice Index) на основании классификации TASC II.

Материалы и методы

В основу работы легли результаты наблюдения за 135 пациентами, которым выполнялась реконструкция по поводу CLI на фоне ПАБ с поражением инфраингвинального сегмента. Из них у 48 человек критическая ишемия сочеталась с сахарным диабетом (основная группа). У 87 пациентов углеводных нарушений на фоне ПАБ не выявлено (контрольная группа). Больные обследованы проспективно и результаты лечения в течение ближайших 30 дней после операции ретроспективно анализированы.

Критерии включения: критическая ишемия у лиц с периферическим атеросклерозом с преимущественно инфраингвинальными изменениями и выполненная реконструкция. Критерии исключения: прогрессирование неопластического процесса и отказ от участия в исследовании.

Первичная конечная точка — развитие осложнений реконструкции. Вторичная конечная точка — потеря конечности.

Из числа негативных последствий анализировались такие, как инфаркт миокарда, инсульт, кровотечение, инфекционные осложнения, тромбоз оперированного и другого сегментов.

Использовалась классификация хронической ишемии по Фантейн-А. В. Покровскому.

Диагноз сахарного диабета был выставлен в случае уровня гликированного гемоглобина более 6,5 % или при получении пациентом соответствующего лечения.

Анализ хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) осуществлялся при помощи опросника (Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians, 2005), где при наборе 17 и более баллов диагноз ХОБЛ вероятен.

Расчет индекса массы тела был произведен по стандартной формуле: масса тела человека (в килограммах) делится на рост (в квадрате) человека (в метрах). В соответствии с рекомендациями ВОЗ результаты интерпретировались так: 18,5–25 — нормальная масса тела, от 25 — предожирение/ожирение.

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) ставился в соответствии с рекомендациями KDIGO (2013).

Артериальная гипертензия оценивалась по рекомендациям международной классификации (ACC/AHA Hypertension Guidelines 2017).

Диагноз «постинфарктный кардиосклероз» (ПИКС) определялся при инфаркте миокарда в анамнезе и наличии рубцовых изменений на ЭКГ.

Характеристика исследуемых больных отображена в таблице 1.

Характеристика выполненных реконструкций представлена в таблице 2.

Выбор варианта реконструкции осуществлялся с учетом классификации TASC-II в соответствии с индексом ARCHi (Arterial Reconstruction Choice Index). Подсчет индекса выполнялся по формуле:

$$i = 100\% \times (L + X)/84,$$

где i — индекс ARCHi, L — сумма баллов по протяженности бляшки, X — сумма баллов по выраженности стенозирования в терминальном отделе аорты и артерий конечностей.

При ARCHi менее 32 использовалась эндоваскулярная тактика хирургического лечения атеросклеротического поражения магистральных периферических артерий нижних конечностей (МПАД), от 32 до 45 — гибридная, а более 45 — открытая операция. Индекс ARCHi высчитывался автоматически через онлайн-калькулятор на сайте <http://medsurvey.ru/archi>.

Статистическая обработка. Статистическая обработка проводилась с использованием программы StatTech v. 2.5.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (с учетом количества исследуемых более 50). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному

показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Результаты

С инфекционных проблем всегда начинается перечисление негативного воздействия СД на исходы реконструкций. В основной клинической группе инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) регистрировалась почти в 3 раза чаще (рис. 1, $p < 0,05$).

Небезынтересно отметить, что не во всех случаях ИОХВ у больных после реконструктивных вмешательств приводила к аррозивному кровотечению; достоверных различий в частоте периперационных кровотечений не отмечено.

Не было достоверных отличий между клиническими группами и по такому показателю, как частота тромбозов других артериальных сегментов (рис. 2).

Изучение частоты тромботических осложнений на уровне бедренно-подколенного сегмента показало большую встречаемость указанного осложнения у пациентов с СД (рис. 3, $p < 0,05$).

Инфаркт миокарда в группе пациентов с СД 2 типа был зарегистрирован в 4,2 % случаев, а у лиц без нарушений углеводного обмена — в 2,3 %.

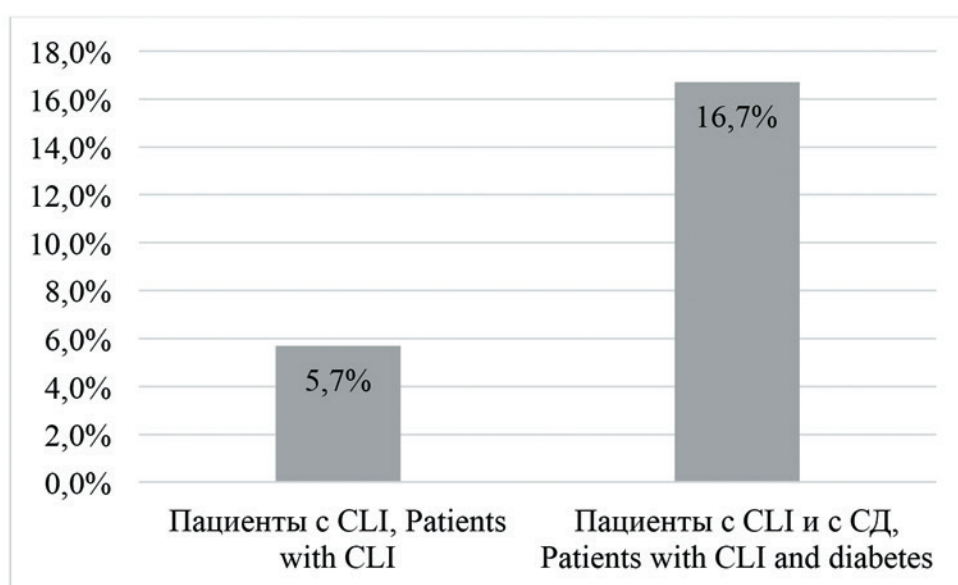


Рис. 1. Встречаемость ИОХВ в клинических группах

Figure 1. Incidence of surgical site infections in clinical groups

Один из наиболее значимых аспектов проблемы артериальных реконструкций — это сохранение конечности. В основной группе число наблюдений с потерей конечности совпало с частотой тромбозов бедренно-подколенного сегмента. В контроле не каждый тромбоз приводил к утрате конечности (рис. 4, $p < 0,05$).

Мужской пол ($p < 0,001$), гипертоническая болезнь 3 стадии ($p < 0,05$), хроническая сердечная недостаточность ($p < 0,001$), стенокардия II–III

функциональных классов ($p < 0,05$) достоверно чаще были зарегистрированы в группе пациентов без сахарного диабета 2 типа. А ОНМК в анамнезе и хроническая болезнь почек чаще были обнаружены в группе больных с СД 2 типа ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

При выборе методики оказания помощи шунтирование чаще использовали в группе пациентов, не имеющих сахарного диабета 2 типа, в связи с риском ИОХВ (рис. 5, $p < 0,05$).

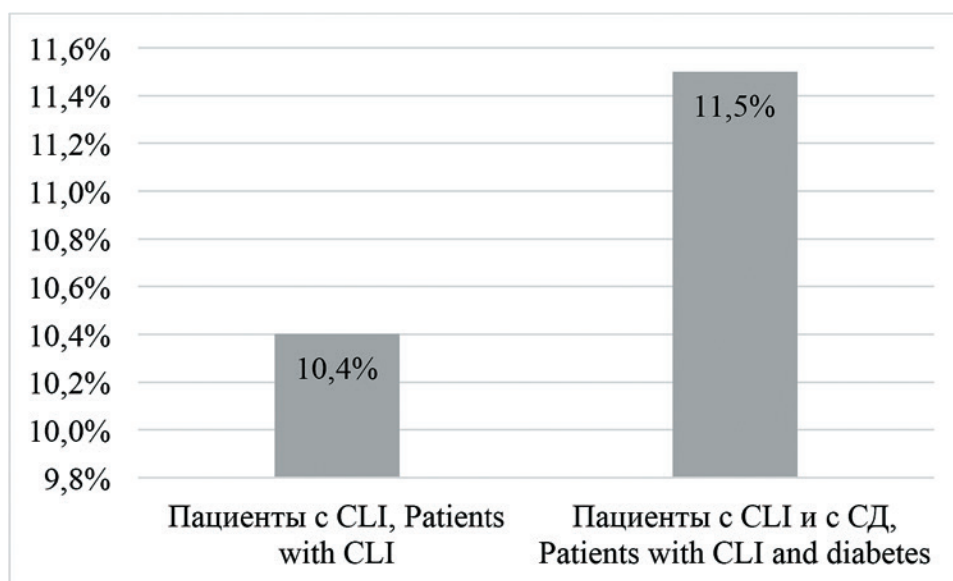


Рис. 2. Встречаемость тромбозов других сегментов

Figure 2. Incidence of thrombosis in other segments

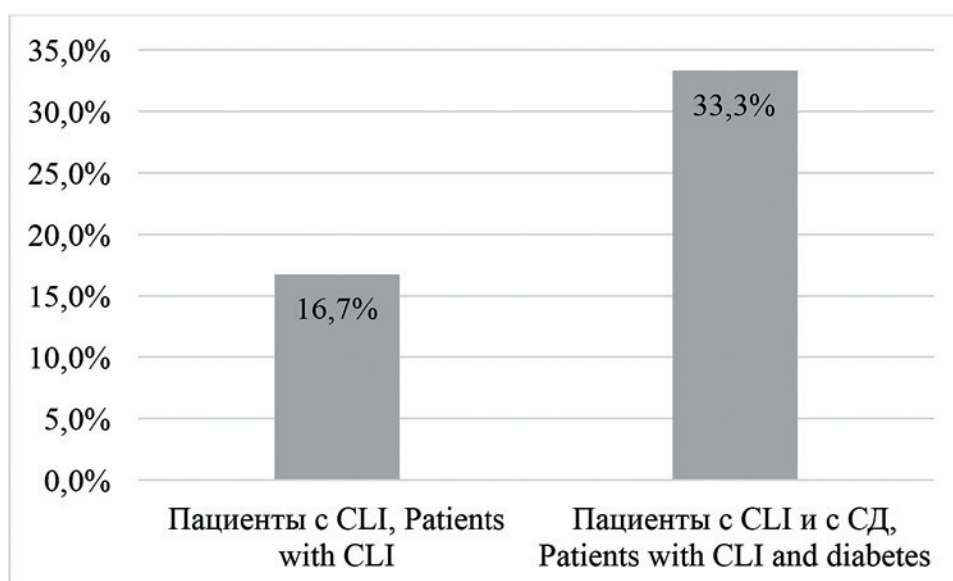


Рис. 3. Встречаемость тромбозов бедренно-подколенного сегмента

Figure 3. The incidence of thrombosis of the femoral-popliteal segment

Количество осложнений достоверно не отличалось при разных вариантах помощи, что свидетельствует о правомочности использования индекса ARCHi в процессе определения тактических подходов (табл. 3).

Обсуждение

Высокий риск инфекционных осложнений у больных с СД нередко связан с имеющимися тро-

фическими изменениями, столь свойственными указанной категории пациентов [5]. Играет роль и нарушение коллатерального кровообращения у лиц с СД [6]. Выполненное исследование показало, что ИОХВ действительно представляет значимую угрозу в отношении благоприятного течения раневого процесса в основной группе (16,7 % vs 5,7 % соответственно; $p < 0,05$). С этой точки зрения эндоваскулярные и иные мини-инвазивные

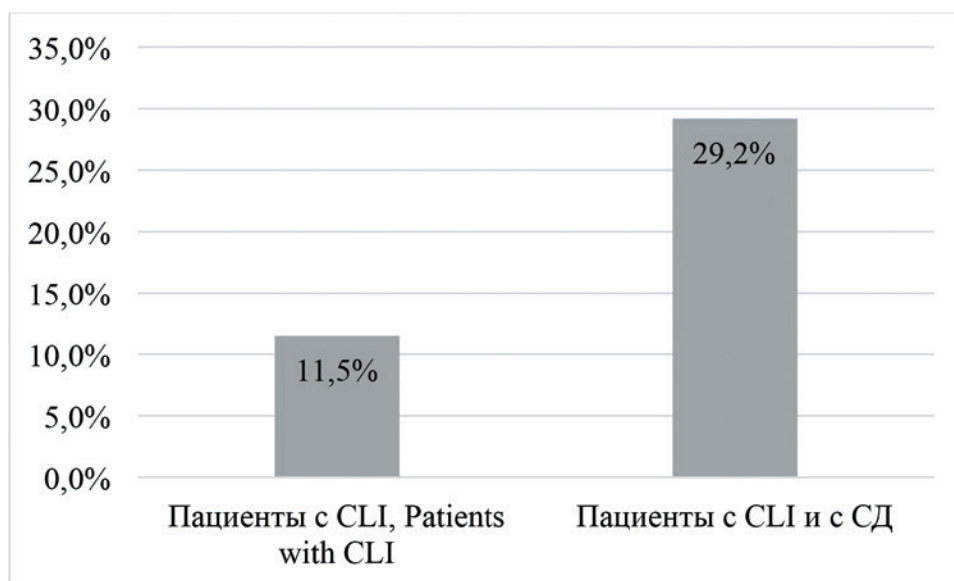


Рис. 4. Частота наблюдений с потерей конечности

Figure 4. Frequency of observations with limb loss

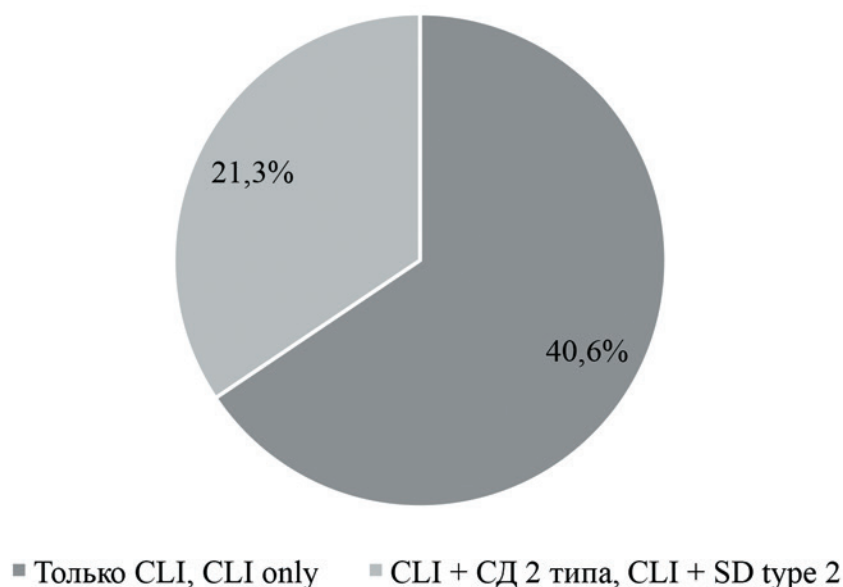


Рис. 5. Шунтирование у исследуемых больных

Figure 5. Bypass surgery in study patients

Таблица 3. Осложнения при различных вариантах реконструкции у пациентов с критической ишемией

Table 3. Complications of various reconstruction options in patients with critical ischemia

Характеристика операции / Characteristic operations	Пациенты с CLI, n (%) — 35 пациентов (40,2 %) / Patients with CLI, n (%) — 35 patients (40.2 %)	Пациенты с CLI и с СД, n (%) — 23 человека (52,1 %) / Patients with CLI and diabetes, n (%) — 23 people (52.1 %)	p
Эндартерэктомия, n (%) / Endarterectomy, n (%)	6 (17,1)	5 (21,7)	н. д. / n. s.
Шунтирование, n (%) / Bypass, n (%)	13 (37,1)	8 (34,8)	н. д. / n. s.
Ангиопластика, n (%) / Angioplasty, n (%)	6 (17,1)	3 (13,0)	н. д. / n. s.
Гибридная операция, n (%) / Hybrid operation, n (%)	10 (28,6)	7 (30,4)	н. д. / n. s.

воздействия считаются более предпочтительными у пациентов с углеводными нарушениями [7].

Для лиц с сахарным диабетом характерны нарушения коагуляции, что обусловлено влиянием провоспалительных и прокоагулянтных факторов [8]. Указанные расстройства являются причиной артериальных тромботических событий: наибольшую опасность представляют тромбозы в зоне реконструкции, так как это сказывается на сохранении конечности [9]. Осуществленное исследование показало, что достоверных различий по частоте тромбозов других сегментов нет между основной и контрольной группами (10,4 vs 11,5 соответственно). Однако тромбоз на уровне реконструкции чаще встречался в основной группе (33,3 % vs 16,7 % соответственно; $p < 0,05$). Данное обстоятельство вовсе не требует неперемного смещения вектора оказания помощи больным с СД в сторону исключительно консервативной тактики. При этом следует учитывать выраженность нарушения коронарного кровообращения в связи с отмеченной в данном исследовании частотой инфаркта миокарда (4,2 % у больных с сахарным диабетом и 2,3 % у пациентов без него).

По этой же причине для пациентов с СД больше подходит эндоваскулярный или гибридный вариант реконструкции с учетом минимальной кровопотери и незначительного риска периоперационных осложнений [10].

Вероятность потери конечности выше у больных с CLI в сочетании с СД по нескольким причинам, среди которых упоминается инфекция на фоне имеющихся трофических расстройств;

развитие гангрены в ряде случаев не оставляет шансов на сохранение конечности.

Еще одной причиной утраты конечности у некоторых пациентов после реконструктивных вмешательств является неадекватный коллатеральный кровоток в случае неблагоприятных тромботических событий (тромбоз шунта) [11].

Выполненное исследование показало, что в группе с наличием сахарного диабета вдвое увеличено число наблюдений с утратой конечности по сравнению с контрольной группой (11,5 % vs 29,2 % соответственно; $p < 0,05$). При этом следует помнить, что отказ от реваскуляризации сопровождается невозможностью сохранить конечность у 46 % пациентов [1].

Выводы

На стадии критической ишемии увеличивает число опасных осложнений после реконструктивных операций у лиц с сахарным диабетом. На фоне критической ишемии при сахарном диабете и без него необходимо выбрать оптимальный вариант реконструктивной помощи с учетом индекса ARCHi с целью снижения инвазивности оперативного вмешательства.

Ограничением настоящего исследования следует считать отсутствие информации об отдаленных результатах исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Arojura SA, Alabi IA, Mustapha IU. Outcome of percutaneous reconstruction of chronic lateral collateral ligament rupture // Chinese journal of traumatology. 2024;27(1):58–62. DOI:10.1016/j.cjtee.2023.09.004.
2. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? // International Wound Journal. 2007;4(4):286–287. DOI:10.1111/j.1742-481X.2007.00392.x.
3. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;32(5):484–90. DOI:10.1016/j.ejvs.2006.03.006.
4. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia // J Vasc Surg. 2008;47(5):975–981. DOI:10.1016/j.jvs.2008.01.005.
5. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation // Diabetes Care. 1998;21(5):855–9. DOI:10.2337/diacare.21.5.855. PMID: 9589255.
6. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33(4):453–60. DOI:10.1016/j.ejvs.2006.11.022.
7. Puzdryak PD, Shlomin VV, Bondarenko PB, et al. Comparison of the results of hybrid and open surgical treatment of multilevel arterial lesion of the lower extremities // Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya=Cardiology and cardiovascular Surgery. 2019;12(3):227–234. In Russian [Пуздряк П.Д., Шломин В.В., Бондаренко П.Б. и др. Сравнение результатов гибридного и открытого хирургического лечения многоуровневого поражения артерий нижних конечностей // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(3):227–234]. DOI:10.17116/kardio201912031227.
8. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state // J Diabetes Complications. 2001;15(1):44–54. DOI:10.1016/s1056-8727(00)00132-x. PMID: 11259926.
9. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial // Lancet. 2005;366(9501):1925–34. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67704-5.
10. Glushkov NI, Ivanov MA, Puzdryak PD, et al. Selection of the revascularization method in patients with multilevel arterial lesion of the lower extremities // Clinical and experimental surgery. 2019;7(1):62–68. In Russian [Глушков Н.И., Иванов М.А., Пуздряк П.Д. и др. Выбор метода реваскуляризации у пациентов с многоуровневым поражением артерий нижних конечностей // Кли-

ническая и экспериментальная хирургия. 2019;7(1):62–68. DOI:10.24411/2308-1198-2019-11008.

11. Van Golde JM, Ruiter MS, Schaper NC, et al. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes // Diabetes. 2008;57(10):2818–23. DOI:10.2337/db08-0229.

Информация об авторах:

Глушков Николай Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Звягинцева Анастасия Николаевна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Пуздряк Петр Дмитриевич, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Милюкова Анна Валерьевна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Пономаренко Алина Юрьевна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Волкова Арина Андреевна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Жданович Кристина Витальевна, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Иванов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Authors information:

Nikolay I. Glushkov, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of General Surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Anastasia N. Zvyagintseva, Medical Student, Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Petr D. Puzdryak, Post-graduate Student, Department of General Surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Anna V. Milkova, Medical Student, Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Alina Yu. Ponomarenko, Medical Student, Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Arina A. Volkova, Medical Student, Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kristina V. Zhdanovich, Post-graduate Student, Department of General Surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Mikhail A. Ivanov, D.M.Sc., Professor, Department of General Surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

РОЛЬ СУБЪЕДИНИЦ ФЕРРИТИНА В ДИАГНОСТИКЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Жиленкова Ю. И., Симакова М. А., Золотова Е. А.,
Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М., Вавилова Т. В.

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

Контактная информация:
Жиленкова Юлия Исмаиловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yuliaismailovna@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.03.2025
и принята к печати 12.05.2025

Резюме

Актуальность. Дефицит железа (ДЖ) имеет распространение среди пациентов с легочной артериальной (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), ухудшая переносимость физических нагрузок. Диагностика скрытого железодефицита осложнена влиянием воспаления на показатели обмена железа. Перспективными маркерами считаются L- и H-субъединицы ферритина. **Цель:** оценить возможности использования субъединиц ферритина в дифференциальной диагностике абсолютного и функционального (на фоне воспаления) дефицита железа у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. **Материалы и методы.** В исследование вошло 20 пациентов с ЛАГ и 47 с ХТЭЛГ. Всем пациентам выполнялись эхокардиографическое исследование, катетеризация правых камер сердца и тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), а также оценка лабораторных маркеров сердечной недостаточности, системного воспаления и обмена железа. **Результаты.** Были обнаружены умеренные корреляционные связи между СФ и его субъединицами с МСР-1, что указывает на роль воспаления в изменении уровня ферритина. Повышение СФ в группе ХТЭЛГ обусловлено L- и H-субъединицами. Исследование также показало корреляции обеих субъединиц ферритина с маркерами дефицита железа, такими как НТЖ и sTfRf, однако различий в соотношении субъединиц при абсолютном и функциональном ДЖ выявлено не было. **Заключение.** В статье представлены результаты исследования корреляций между сывороточным ферритином (СФ) и его субъединицами с маркерами воспаления и дефицита железа у пациентов с вариантами прекапиллярной легочной гипертензии (ЛАГ и ХТЭЛГ). Однако возможности использования субъединиц СФ для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа остаются ограниченными. Результаты исследования имеют важное значение для понимания механизмов дефицита железа при ЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: воспаление, дефицит железа, легочная артериальная гипертензия, субъединицы ферритина, сывороточный ферритин, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Для цитирования: Жиленкова Ю.И., Симакова М.А., Золотова Е.А. и др. Роль субъединиц ферритина в диагностике дефицита железа у пациентов с легочной гипертензией. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 214-224. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-214-224. EDN: SXCHZK

THE ROLE OF FERRITIN SUBUNITS IN THE DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION

Yulia I. Zhilenkova, Maria A. Simakova, Ekaterina A. Zolotova,
Natalia S. Goncharova, Elena V. Karelkina, Olga M. Moiseeva,
Tatiana V. Vavilova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yulia I. Zhilenkova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: yuliaismailovna@mail.ru

Received 11 March 2025; accepted 12 May 2025

Abstract

Background. Iron deficiency (ID) is a common issue among patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), negatively impacting their exercise tolerance. Identifying latent iron deficiency in these groups is challenging due to the influence of chronic inflammation on interpreting iron metabolism markers. The L- and H-subunits of ferritin are promising candidates for assessing iron deficiency. **Objective** is to evaluate the possibilities of using ferritin subunits in the differential diagnosis of absolute and functional (against the background of inflammation) iron deficiency in patients with variants of precapillary pulmonary hypertension. **Methods.** Study involved 20 PAH and 47 CTEPH patients undergoing echocardiography, right heart catheterization, 6-minute walk tests, and lab assessments of heart failure, inflammation, and iron metabolism. **Results.** Moderate correlations were found between serum ferritin (SF) and its subunits with MCP-1, which indicates the role of inflammation in changing ferritin levels. The increase in SF in the CTEPH group is due to the L- and H-subunits. The study also showed correlations of both ferritin subunits with markers of iron deficiency, such as TSAT and sTfRf, but there were no differences in the ratio of subunits at absolute and functional ID. **Conclusion.** Findings provide insights into SF/subunit correlations with inflammation/iron markers in PAH/CTEPH, though their utility for differential diagnosis remains limited. The results of the study are important for understanding the mechanisms of iron deficiency in PAH and CTEPH.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, ferritin subunits, inflammation, iron deficiency, pulmonary arterial hypertension, serum ferritin

For citation: Zhilenkova YuI, Simakova MA, Zolotova EA, et al. The role of ferritin subunits in the diagnosis of iron deficiency in patients with pulmonary hypertension. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2025; 12(3): 214-224. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-214-224. EDN: SXCHZK

Список сокращений: ДЖ — дефицит железа, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, MCP-1 — монокитарный хемоаттрактантный белок-1, СЖ — сывороточное железо, СФ — ферритин сыворотки, СРБ — С-реактивный белок, ТФ — трансферрин, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЦВД — центральное венозное давление, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предше-

ственного мозгового натрийуретического пептида, sTfR — растворимые трансферриновые рецепторы.

Введение

У пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, как и при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, широко распространен дефицит железа (ДЖ), ассоциированный с низкой переносимостью физических нагрузок вне зависимости от наличия анемии. Так, при легочной

артериальной гипертензии (ЛАГ) распространенность ДЖ составляет до 75 %, а при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) варьирует в пределах 20–50 % [1]. Сложность диагностики ДЖ в этих группах заключается в том, что на фоне хронического воспаления, которое лежит в основе патогенеза ХТЭЛГ и частично ЛАГ, информативность ферритина сыворотки (СФ) — традиционного маркера, отражающего запасы железа в организме, снижается. Это связано как с тем, что уровень СФ, являющегося белком острой фазы, повышается на фоне воспаления, так и с тем, что при хроническом воспалении зачастую развивается не абсолютный ДЖ, связанный с истощением депо железа, а функциональный (перераспределительный), в результате влияния гепсидина на доступность железа для синтеза гемоглобина [2, 3].

Оболочка ферритина (или апоферритина — без железа) состоит из 24 субъединиц (рис. 1).

Субъединицы бывают двух типов, называемых Н- (heavy- — тяжелые) и L- (light- — легкие). Соотношение этих субъединиц зависит от типа ткани и может изменяться при воспалительных и инфекционных состояниях. Тканевые ферритины варьируют от богатых Н-субъединицами — с ферроксидазным центром, где быстрое окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} сопряжено с его быстрым восстановлением (в тканях с высокой окислительной активностью — сердце, мозг, почки), до богатых L-субъединицами, участвующими в хранении железа (в тканях-депо: печени и селезенке) [4, 5]. Помимо железа, синтез ферритина регулируется различными цитокинами, окислительным стрессом, гормоном щитовидной железы, факторами роста, гипоксией, ишемией, липополисахаридами [6]. В ряде исследований было показано, что ферритин сыворотки содержит преимущественно L-ферритин, а на фоне воспаления повышается экспрессия Н-субъединиц, которые захватывают железо бы-

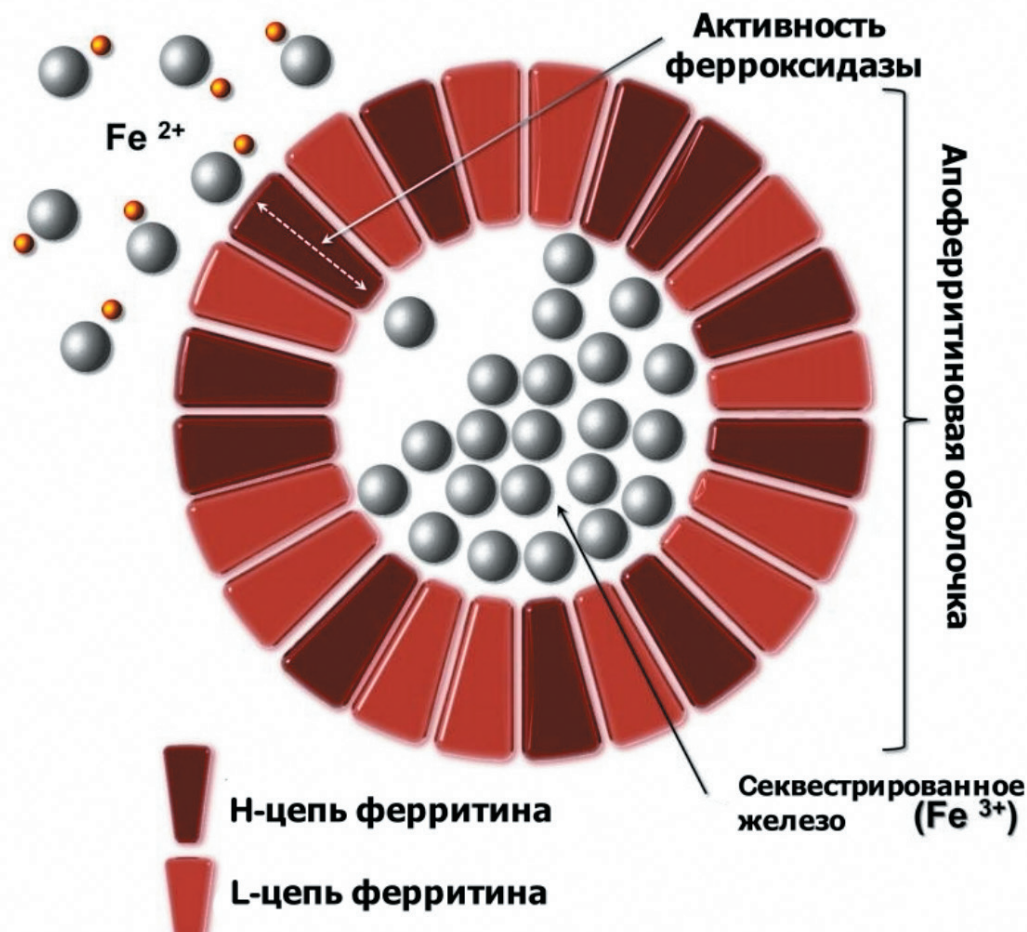


Рис. 1. Структура ферритина

Примечание: Адаптировано из Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. Blood Rev. 2009;23(3):95–104.

Figure 1. Ferritin Structure

стрее, чем более стабильный L-ферритин [7]. Клетка может выделять избыток Н-ферритина в плазму, таким образом регулируя его содержание и, как следствие, содержание внутриклеточного железа.

На этом фоне перспективным для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального железа может стать определение соотношения субъединиц ферритина в крови.

Цель исследования: оценить возможности использования субъединиц ферритина в дифференциальной диагностике абсолютного и функционального (на фоне воспаления) дефицита железа у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 20 больных с легочной артериальной гипертензией (18 пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) и 2 пациента с ЛАГ, ассоциированной с корригированным врожденным пороком сердца; 2 мужчин, 18 женщин, медиана возраста 44,0 [32,0; 60,0] года) и 47 пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) (22 мужчины, 25 женщин, 55,0 [43,0; 67,0] лет). Диагноз ЛАГ/ХТЭЛГ был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия» от 2024 года (среднее давление в легочной артерии > 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление > 2 ед. Вуда) [8].

В группе ХТЭЛГ исследования проводились до начала специфической терапии и хирургического вмешательства, тогда как в группе ЛАГ все пациенты получали ЛАГ-специфическую терапию не менее года. Критериями исключения из исследования были возраст младше 18 лет, изменения в ЛАГ-специфической терапии и прием препаратов железа в течение трех месяцев до включения в исследование.

Оценка морфофункционального состояния сердца осуществлялась с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате VIVID 7D (GE, США) в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [9]. Гемодинамические параметры малого круга кровообращения оценивались методом катетеризации правых отделов сердца. Для определения толерантности к физической нагрузке проводился тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [10]. Функ-

циональный класс ЛАГ и ХТЭЛГ определялся согласно текущим клиническим рекомендациям [11].

Лабораторные исследования включали общий анализ крови (анализатор Sysmex XN-350, Япония), определение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также показателей обмена железа: сывороточного железа (СЖ), трансферрина (ТФ), ферритина (СФ) и растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR) (анализатор Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Дополнительно измерялся уровень С-реактивного белка (СРБ) (анализатор Cobas c311, Roche Diagnostics, Швейцария). Рассчитывали насыщение трансферрина железом (НТЖ) по формуле: $\text{НТЖ, \%} = (\text{СЖ} / (\text{ТФ} \times 25,2)) \times 100$ и индекс sTfR/log ферритина (sTfRF). Исследование L- и H-субъединиц ферритина, гепсидина и уровня циркулирующих маркеров воспаления (монокитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6)) выполнялось с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) (Cloud-Clone Corp., Китай) на микропланшетном фотометре MultiskanFC (ThermoFisher, США).

Материалом для исследований служила венозная кровь. Для гематологических исследований кровь собиралась в пробирки с К2ЭДТА в качестве антикоагулянта, для биохимических — в пробирку с активатором свертывания.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 1309-23 от 4 сентября 2023 г.) в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе SPSS Statistics. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1-Q3]). Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционных связей между количественными переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение участников по полу и возрасту в группах соответствует данным международных регистров (табл. 1) [11, 12]. Пациенты обследуемых групп имели значимые отличия в дистанции ТШХ и ФК (низкая дистанция в ТШХ и наличие лиц с IV ФК в группе ХТЭЛГ), что связано с фактом получения ЛАГ-специфической терапии боль-

ными с ЛАГ, в то время как пациенты с ХТЭЛГ были включены на момент постановки диагноза до начала специфической терапии и оперативного вмешательства. В пользу тяжести течения ХТЭЛГ свидетельствуют более выраженное ремодели-

рование правых камер сердца по данным ЭхоКГ и большее значение давления в правом предсердии при сравнении с группой ЛАГ, отличий в других показателях гемодинамики малого круга кровообращения получено не было (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Table 1. Clinical characteristic of included patients

Показатель	ЛАГ n = 20 Me [IQR]	ХТЭЛГ n = 47 Me [IQR]	p
Возраст, годы	44 [32; 60]	55 [43; 67]	0,036
Женский пол, n (%)	18 (90 %)	25 (53%)	-
Дистанция в ТШХ, м	433 [326; 571]	315 [229; 390]	0,000
I/II/III/IV ФК, %	23 %/30,8 %/46,2 %/0 %	4 %/32,7 %/59,3 %/4 %	-
NT-proBNP, пг/мл	367 [83; 1539]	852 [190; 1956]	0,122
Данные эхокардиографического исследования			
СППmax, см ²	20,0 [17,3; 23,1]	27,0 [21,9; 34,5]	0,000
ПЖ баз., мм	42,5 [39,0; 49,8]	50,0 [44,0; 55,0]	0,01
ПЖ/ЛЖ	1,0 [0,87; 1,37]	1,11 [1,00; 1,33]	0,255
TAPSE, мм	20,0 [17,5; 23,0]	16,0 [14,5; 20,0]	0,022
TAV'S, см/с	10,5 [10,0; 12,0]	10,0 [9,0; 12,0]	0,094
ФАС, %	31,0 [23,0; 38,0]	31,0 [25,0; 36,3]	0,96
РСДЛА, мм рт. ст.	69,0 [53,3; 105,0]	85,0 [70,0; 97,0]	0,418
Данные катетеризации правых камер сердца			
срДЛА, мм рт. ст.	54,0 [44,8; 69,3]	50 [40,0; 61,0]	0,199
ДЗЛК, мм рт. ст.	9,0 [6,8; 12,0]	13,0 [13,0; 15,0]	0,001
ЦВД, мм рт. ст.	6,0 [2,5; 9,0]	14,0 [10,0; 17,3]	0,001
СИ, л/мин/м ²	2,55 [1,65; 3,80]	2,03 [1,81; 2,72]	0,327
СВ, л/мин	4,0 [3,0; 5,4]	3,9 [3,2; 4,8]	0,803
SvO ₂ , %	63,5 [55,7; 69,0]	59,1 [54,0; 67,0]	0,253
ЛСС, дин*с*см ⁻⁵	909 [601; 1424]	800 [450; 1100]	0,209

Примечания: ФК — функциональный класс сердечной недостаточности ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, СППmax — площадь правого предсердия; ПЖ баз. — линейный размер правого желудочка в апикальной четырехкамерной позиции на уровне базального сегмента, ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAV'S — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, ФАС — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ЦВД — центральное венозное давление, СИ — сердечный индекс, СВ — сердечный выброс, SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Общий уровень ферритина сыворотки ($p < 0,001$), а также концентрация цепей ферритина, как легких (L-), так и тяжелых (H-), была значительно ниже среди пациентов с ЛАГ, причем как среди всех ($p < 0,001$), так и только среди женщин ($p < 0,001$ и $p = 0,013$ соответственно) (табл. 2). Уровень НТЖ, который отражает доступность железа

для эритропоэза, также был низким в группе ЛАГ ($p = 0,037$). У пациентов с ХТЭЛГ отмечался более высокий уровень некоторых маркеров, ассоциированных с воспалением: СРБ ($p = 0,004$) и гепсидина ($p = 0,022$). При этом значимых отличий по уровню ИЛ-6 и МСР-1 между группами выявлено не было.

Таблица 2. Сравнение результатов лабораторного обследования между пациентами с ЛАГ и ХТЭЛГ

Table 2. Comparison of laboratory test results between patients with PAN and CTEPH

Показатель	ЛАГ n = 20 Me [IQR]	ХТЭЛГ n = 47 Me [IQR]	p
Показатели эритропоэза и обмена железа			
Гемоглобин, г/л	132 [122; 147]	144 [129; 157]	0,143
НТЖ, %	11,1 [5,2; 20,8]	19,8 [11,6; 26,7]	0,037
sTfR, мг/л	4,65 [3,50; 9,64]	4,39 [3,31; 6,56]	0,431
sTfRF	3,23 [2,53; 7,66]	2,18 [1,57; 4,97]	0,065
СФ, мкг/л	17,4 [10,9; 36,5]	76,0 [30,8; 127,9]	< 0,001
СФ, мкг/л (только женщины)	16,6 [10,5; 35,0]	46,8 [26,9; 90,9]	< 0,001
L-ферритин, нг/мл	72,9 [9,2; 223,5]	603 [196; 1476]	< 0,001
L-ферритин, нг/мл (только женщины)	49,8 [3,9; 200,5]	377 [94,5; 897,5]	< 0,001
H-ферритин, пг/мл	2,1 [1,1; 12,7]	63 [2,5; 149]	0,001
H-ферритин, пг/мл (только женщины)	2,1 [1,1; 9,4]	23,8 [1,8; 104,6]	0,013
Маркеры воспаления			
СРБ, мг/л	1,1 [0,2; 2,1]	2,2 [1,2; 4,4]	0,004
Гепсидин, пг/мл	807 [584; 1055]	1159 [887; 1478]	0,022
ИЛ-6, пг/мл	2,93 [2,67; 5,37]	2,80 [2,60; 4,01]	0,805
МСР-1, пг/мл	53,0 [26,7; 74,2]	41,1 [32,6; 70,2]	0,934

Примечания: НТЖ — насыщение трансферрина железом, sTfR — растворимые трансферриновые рецепторы, sTfRF — индекс растворимые трансферриновые рецепторы/логарифм ферритина, СФ — ферритин сыворотки, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.

В обеих группах L- и H-субъединицы ферритина имели сильную корреляцию с СФ и сильные умеренные обратные связи с расчетным показателем sTfRF (рис. 2 и 3). В группе ХТЭЛГ СФ и обе его субъединицы (L- и H-) имели умеренную связь с НТЖ (0,63, $p < 0,001$; 0,48, $p = 0,001$; 0,51, $p < 0,001$ соответственно) и sTfR (-0,45, $p = 0,004$; -0,38, $p = 0,016$; -0,48, $p = 0,002$), в то время как в группе ЛАГ подобные связи были только между СФ и Н-ферритином и НТЖ (0,58, $p = 0,009$; 0,59, $p = 0,006$).

Также были выявлены связи между СФ и L- и H-субъединицами и показателями тяжести течения ЛГ: в группе ЛАГ умеренные отрицательные связи с ЦВД (рис. 2); в группе ХТЭЛГ умеренные отрицательные связи с СВ (-0,32, $p = 0,034$; -0,39, $p = 0,009$; -0,38, $p = 0,011$), СИ (-0,35, $p = 0,021$; -0,43, $p = 0,004$; -0,42, $p = 0,004$), SvO₂ (-0,35, $p = 0,037$; -0,47, $p = 0,005$; -0,42, $p = 0,012$) и прямые с ЛСС

(рис. 3), а также L-, H-субъединицы, но не СФ имели прямую связь с уровнем NT-proBNP (рис. 3). Помимо этого, в группе ХТЭЛГ были также обнаружены умеренные корреляционные связи между СФ и его субъединицами и МСР-1 (рис. 3).

Обсуждение

У пациентов с легочной гипертензией ДЖ может быть как следствием хронического системного и местного воспаления (развитие функционального ДЖ за счет влияния гепсидина), так и результатом недостаточного поступления железа, связанного с нарушением всасывания или повышенными потерями, например, при кровотечениях (истинный, или абсолютный ДЖ). Важно дифференцировать эти состояния, так как они требуют различий в терапевтических подходах: при абсолютном дефиците показано восполнение

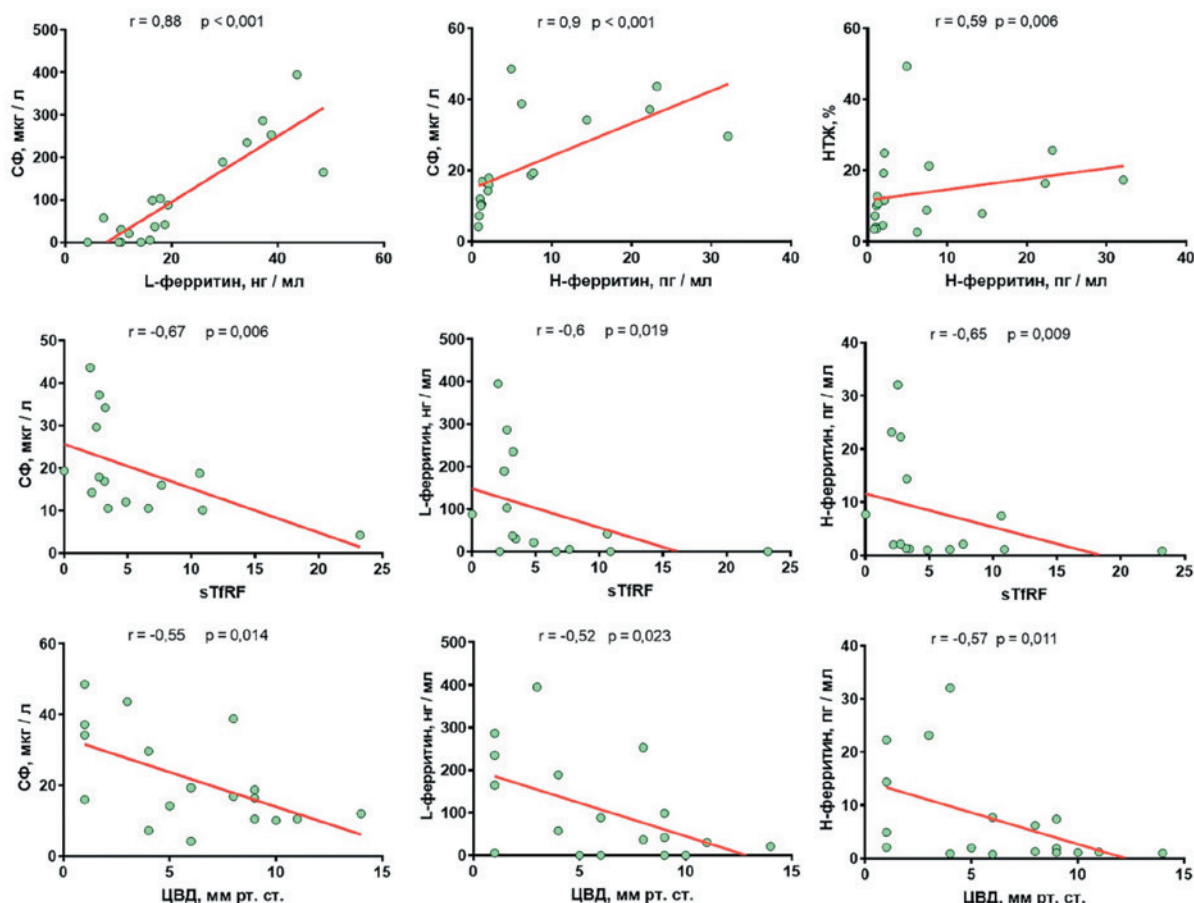


Рис. 2. Корреляционные связи показателей обмена железа между собой и с показателями тяжести течения ЛАГ

Примечания: НТЖ — насыщение трансферрина железом, sTfRF — индекс растворимые трансферриновые рецепторы/логарифм ферритина, СФ — ферритин сыворотки, ЦВД — центральное венозное давление.

Figure 2. Correlation relationships of iron metabolism indicators with each other and with PAH severity indicators

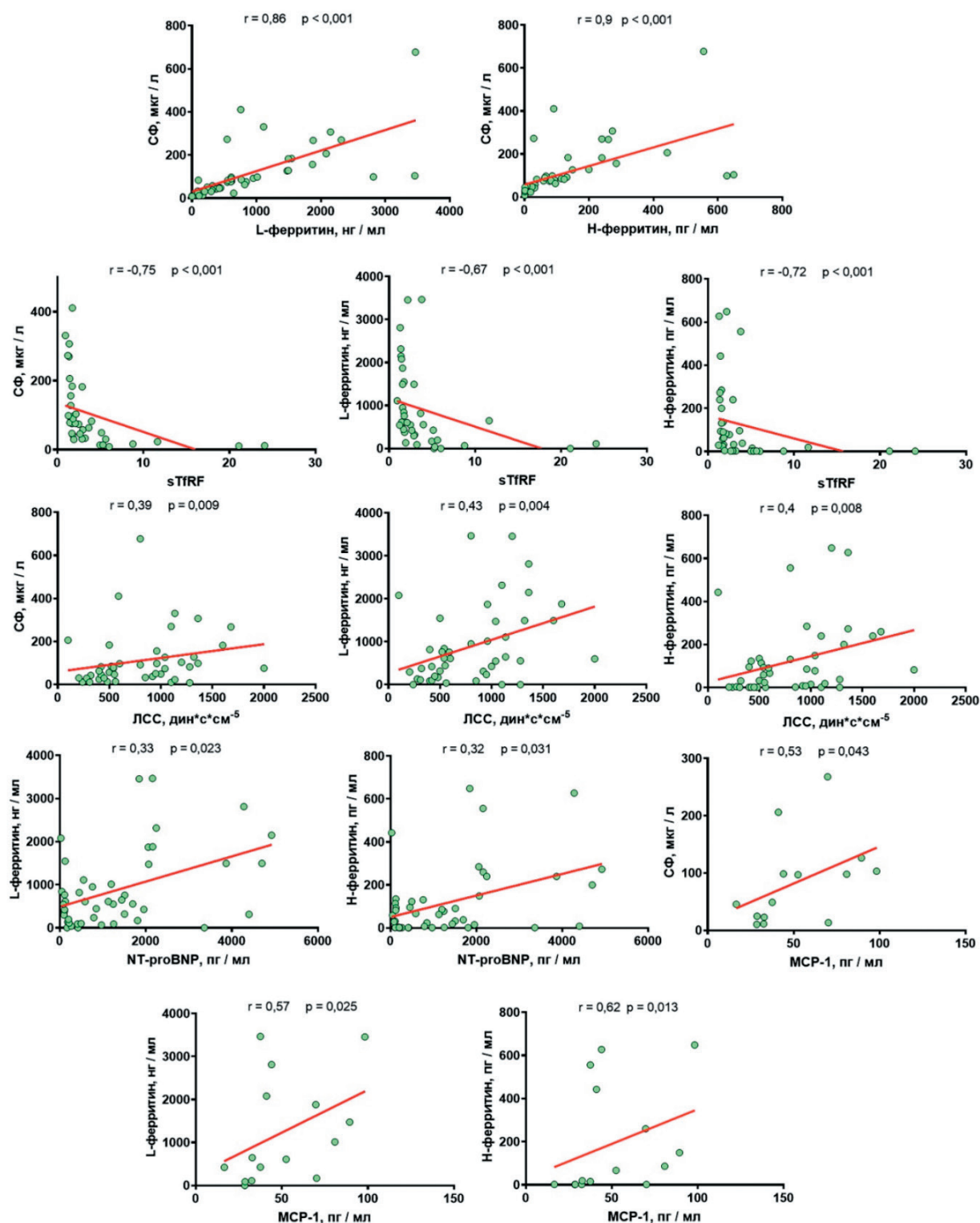


Рис. 3. Корреляционные связи показателей обмена железа и маркеров воспаления между собой и с показателями тяжести ХТЭЛГ

Примечания: НТЖ — насыщение трансферрина железом, sTfRf — индекс растворимые трансферриновые рецепторы/логарифм ферритина, СФ — ферритин сыворотки, NT-проBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, ЦВД — центральное венозное давление, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Figure 3. Correlations between iron metabolism indicators and inflammatory markers with each other and with CTEPH severity indicators

запасов железа, тогда как при функциональном дефиците, связанном с воспалением, необходимо лечение основного заболевания и контроль воспалительного процесса [13].

Исследование СФ является наиболее специфичным, эффективным и доступным тестом для оценки запасов железа и диагностики железodefицитных состояний [14]. Однако в ситуациях острого или хронического воспаления информативность СФ снижается. В литературе существует предположение, что при воспалении в плазме увеличивается содержание именно Н-ферритина, в то время как в норме ферритин плазмы богат L-субъединицами, и что возможно это является одной из причин повышения СФ во время ответа острой фазы [15]. Связь между ферритином L и сывороточным ферритином объясняется генетическим заболеванием гиперферритинемией, при котором аномалия гена ферритина L приводит к резкому повышению уровня сывороточного ферритина. Повышение уровня сывороточных ферритинов Н-типа также было отмечено при некоторых патофизиологических состояниях, включая злокачественные заболевания [6]. По результатам нашего исследования мы действительно подтвердили, что в сыворотке преобладает L-субъединица. Однако при сравнении групп мы обнаружили, что концентрация СФ и обеих его субъединиц, а не только Н-, выше в группе ХТЭЛГ, в патогенезе которого значимую роль играет асептическое воспаление [16, 17]. Хотя следует отметить, что концентрация L-ферритина в группе ХТЭЛГ выше, чем в группе ЛАГ, в 8 раз, а Н-ферритина — в 30 раз.

В некоторых исследованиях было показано, что повышение уровня Н-субъединицы коррелирует с активацией воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), что приводит к увеличению синтеза ферритина печенью [18, 19]. В нашем исследовании мы не нашли корреляций между СФ и его субъединицами с ИЛ-6 или СРБ. При этом в группе ХТЭЛГ уровни СРБ и гепсидина были значимо выше, чем в группе ЛАГ, что указывает на более значимый вклад воспаления при данной патологии.

В то же время в группе ХТЭЛГ нами были обнаружены значимые умеренные корреляционные связи между СФ и обеими его субъединицами с МСР-1. МСР-1 относится к группе СС-хемокинов, который синтезируется различными типами клеток (эндотелиоцитами, фибробластами, моноцитами и макрофагами), являясь при этом мощным фактором хемотаксиса моноцитов и одним из ключевых цитокинов, ответственных за регуляцию макрофагального компонента в процессе воспа-

ния [20]. По результатам ряда исследований, концентрация МСР-1 была повышена как при ХТЭЛГ, так и при ЛАГ (в нашем исследовании различий в двух группах обнаружено не было) и являлась независимым предиктором выживаемости [21, 22]. В аспекте ассоциации с важными прогностическими факторами редких форм прекапиллярной ЛГ получены приоритетные данные в виде отрицательных корреляционных связей уровня СФ и его субъединиц с такими показателями, как СИ, СВ, SvO₂, прямые — с ЛСС. Также L- и Н-субъединицы, но не СФ, имели прямую связь с NT-proBNP. Полученные результаты могут указывать на патогенетическую взаимосвязь уровня СФ и его субъединиц с уровнем субклинического воспаления, которое лежит в основе ХТЭЛГ, а его интенсивность ассоциирована с тяжестью течения ЛГ [17, 18]. В группе ЛАГ получены отрицательные корреляционные связи уровня СФ и его субъединиц с таким фактором прогноза, как ЦВД [13, 23].

Повышение СФ в группе ХТЭЛГ можно связать не только с непосредственным влиянием воспаления, но и с развитием перераспределительного ДЖ, когда под влиянием провоспалительных цитокинов повышается продукция гепсидина, что приводит к секвестрации железа в тканях, а повышение СФ предположительно происходит за счет Н-ферритина [15, 23]. По результатам нашего исследования мы действительно получили более высокие уровни гепсидина и СФ в группе ХТЭЛГ, однако мы не выявили значимых корреляционных связей между гепсидином и маркерами обмена железа, включая СФ и его субъединицы, а повышение уровня СФ было обусловлено обеими его субъединицами.

Нами были обнаружены умеренные и сильные корреляционные связи СФ и обеих его субъединиц с маркерами дефицита железа: НТЖ и sTfRf. НТЖ считается надежным и доступным маркером ДЖ при значении ниже 20 %, особенно в условиях хронического воспаления [25]. Индекс sTfRf рассчитывается на основании sTfR и уровня СФ, что позволяет учитывать клеточную потребность в железе и запасы железа и нивелирует влияние воспаления, что делает его перспективным маркером ДЖ для пациентов с хроническими заболеваниями [26, 27]. Полученные нами корреляции в обеих группах свидетельствуют о возможном использовании субъединиц ферритина в качестве маркеров ДЖ, наряду с СФ. Однако мы не смогли получить данных, которые бы подтверждали возможность использования соотношения субъединиц СФ для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального (на фоне воспа-

ления) ДЖ или приоритетность использования L- и H-субъединиц перед СФ.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести различия сравниваемых групп пациентов по длительности заболевания и объему получаемой ЛАГ-специфической терапии на момент включения, а также небольшие выборки и неравномерность групп по количеству участников.

Заключение

Полученные нами результаты позволили подтвердить преобладание L-субъединиц ферритина в крови у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, при этом повышение ферритина сыворотки реализуется за счет как L-, так и H-субъединиц. Согласно нашим результатам, возможности использования соотношения субъединиц ферритина в дифференциальной диагностике абсолютного и функционального (на фоне воспаления) дефицита железа у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией ограничены.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-75-01057, <https://rscf.ru/project/23-75-01057/> (Соглашение № 23-75-01057 от 08.08.2023). / The research was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 23-75-01057, <https://rscf.ru/project/23-75-01057/> / (Agreement No. 23-75-01057 dated 08/08/2023).

Список литературы / References

1. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0203396. DOI:10.1371/journal.pone.0203396.
2. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–70. DOI:10.1111/joim.13004.
3. Cappellini MD, Comin-Colet J, De Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068–78. DOI:10.1002/ajh.24820.
4. Ahmad S, Moriconi F, Naz N, et al. Ferritin L and Ferritin H are differentially located within hepatic and extra hepatic organs under physiological and acute phase conditions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(4):622–9. DOI:10.1093/intimm/dxx031.
5. Sun S, Chasteen ND. Ferroxidase kinetics of horse spleen apoferritin. *J Biol Chem*. 1992;267(35):25160–6. DOI:10.1016/S0021-9258(19)74019-8.
6. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23(3):95–104. DOI:10.1016/j.blre.2008.08.001.
7. Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep*. 2020;10(1):12232. DOI:10.1038/s41598-020-69204-6.
8. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russ J Cardiol*. 2024;29(11):6161. In Russian [Авдеев С.Н., Барабаш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6161.
9. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713. DOI:10.1016/j.echo.2010.05.010.
10. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7. DOI:10.1164/ajrccm.166.1.atl102.
11. Avdeev SN, Barabash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russ J Cardiol*. 2021;26(12):4683. In Russian [Авдеев С.Н., Барабаш О.Л., Баутин А.Е. и др. Клинические рекомендации 2020. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4683.
12. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164–72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
13. Hurdman J, Condcliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945–55. DOI:10.1183/09031936.00078411.
14. Sonnweber T, Pizzini A, Tancevski I, et al. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. *Intern Emerg Med*. 2020;15(4):573–85. DOI:10.1007/s11739-020-02324-w.
15. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944.

16. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401–9. DOI:10.1093/intimm/dxx031.
17. Koudstaal T, Boomars KA, Kool M. Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Immunological Perspective. *JCM*. 2020;9(2):561. DOI:10.3390/jcm9020561.
18. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;j5492. DOI:10.1136/bmj.j5492.
19. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(2):220–8. DOI:10.1111/cei.13072.
20. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):429–37. DOI:10.1016/j.autrev.2015.01.006.
21. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101:107598. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107598.
22. Koudstaal T, Van Uden D, Van Hulst JAC, et al. Plasma markers in pulmonary hypertension subgroups correlate with patient survival. *Respir Res*. 2021;22(1):137. DOI:10.1186/s12931-021-01888-9.
23. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):431–43. DOI:10.1183/09031936.00009914.
24. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron Deficiency and Raised Hepcidin in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):300–9. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.036.
25. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6493. DOI:10.3390/ijms22126493.
26. Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004519. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
27. Grote Beverborg N, Van Veldhuisen DJ, Van Der Meer P. Anemia in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):201–8. DOI:10.1016/j.jchf.2017.11.009.
28. Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol*. 2015;52(4):313–20. DOI:10.1053/j.seminhematol.2015.07.004.

Информация об авторах:

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Золотова Екатерина Алексеевна, ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гончарова Наталья Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карелкина Елена Викторовна, научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Yulia I. Zhilenkova, MD, PhD, Associate Professor, Laboratory Medicine and Clinics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Cardiomyopathy Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina A. Zolotova, MD, Assistant, Laboratory Medicine and Clinics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Natalya S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Cardiomyopathy, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher at the Research Laboratory of Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, DSc, Professor, Head, Department of Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, MD, DSc, Professor, Head, Laboratory Medicine and Clinics Department, Almazov National Medical Research Centre.

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОГРАФИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДИКИ И МЕСТО В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Козулин В. Ю., Алексеева Д. В., Басек И. В., Кудавев Ю. А.,
Галяутдинова Л. Э., Труфанов Г. Е., Панов А. В.

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

Контактная информация:

Кудавев Юрий Анатольевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kudaev51@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.07.2024
и принята к печати 16.07.2025

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности во всем мире. В то время как инвазивная коронароангиография является золотым стандартом визуализации просвета сосудов, ее диагностические возможности ограничены в морфологической оценке атеросклеротической бляшки. Компьютерно-томографическая коронарная ангиография (КТ-КГ) предлагает неинвазивную альтернативу, позволяя детально анализировать как анатомию коронарных артерий, так и структурные характеристики бляшки, что критически важно для определения ее нестабильности и вероятности разрыва. Современные технологии КТ, включая динамическую КТ-перфузию и КТ-фракционный резерв кровотока (КТ-ФРК), дополнительно расширяют возможности КТ-КГ, предоставляя функциональную оценку коронарного атеросклероза. Существующие клинические рекомендации рассматривают КТ-КГ как один из первых специфических неинвазивных методов верификации ИБС, особенно у пациентов с подозрением на стабильную ИБС, и с умеренной предтестовой вероятностью. Данный всеобъемлющий обзор освещает актуальные диагностические возможности КТ-КГ, включая ее роль в оценке анатомической тяжести и морфологии бляшек. В нем подробно описана стандартизированная система отчетности результатов исследования (CAD-RADS), обсуждается применение КТ-ФРК и КТ-перфузии для функциональной оценки стенозов, а также рассматриваются технические ограничения и способы их нивелирования. Статья подчеркивает растущую значимость КТ-КГ в персонализированной медицине и оптимизации маршрутизации пациентов.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, визуализация коронарного русла, ишемическая болезнь сердца, компьютерно-томографическая коронарная ангиография, перфузия миокарда, фракционный резерв кровотока

Для цитирования: Козулин В.Ю., Алексеева Д.В., Басек И.В. и др. Компьютерно-томографическая коронарная ангиография: современные возможности методики и место в повседневной клинической практике. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 225-237. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-225-237. EDN: SNYVEQ

CORONARY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: MODERN CAPABILITIES OF THE TECHNIQUE AND PLACE IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE

Vikenty Yu. Kozulin, Daria V. Alekseeva, Ilona V. Basek,
Yuriy A. Kudaev, Lina E. Galyautdinova, Gennady E. Trufanov,
Aleksey V. Panov

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuriy A. Kudaev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kudaev51@mail.ru

Received 08 July 2024; accepted 16 July
2025

Abstract

Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of death worldwide. While invasive coronary angiography is the gold standard for lumen visualization, it falls short in morphological assessment of atherosclerotic plaque. Coronary computed tomography angiography (CCTA) offers a non-invasive alternative, enabling detailed analysis of coronary artery anatomy and structural plaque characteristics crucial for determining instability and rupture risk. Modern computed tomography (CT) technologies, including dynamic CT perfusion and CT-fractional flow reserve (FFRCT), further enhance CCTA by providing functional assessment of coronary atherosclerosis. Current clinical guidelines position CCTA as a primary non-invasive method for CAD verification, particularly for patients with suspected stable CAD and intermediate pre-test probability. This comprehensive review elucidates the contemporary diagnostic capabilities of CCTA, including its role in assessing anatomical severity and plaque morphology. It details the standardized CAD-RADS reporting system, discusses the utility of FFRCT and CT perfusion for functional stenosis evaluation, and addresses technical limitations and their mitigation. The article emphasizes CCTA's growing importance in personalized medicine and optimizing patient management pathways.

Key words: atherosclerotic plaque, coronary artery disease, coronary computed tomography angiography, coronary imaging, fractional flow reserve, myocardial perfusion

For citation: Kozulin VYu, Alekseeva DV, Basek IV, et al. Coronary computed tomography angiography: modern capabilities of the technique and place in everyday clinical practice. Translational Medicine. 2025; 12(3): 225-237. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-225-237. EDN: SNYVEQ

Список сокращений: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, КТ-КАГ — компьютерно-томографическая коронарная ангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ПТВ — предтестовая вероятность, ССС — сердечно-сосудистые события, FFR_{КТ} — фракционный резерв кровотока по данным компьютерной томографии.

Введение

На сегодняшний день прошло более 50 лет с момента внедрения в клиническую практику инвазивной коронароангиографии (КАГ), которая радикально изменила представления кардиологов о тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) и позволила сформулировать основные концепции лечения коронарного атеросклероза [1].

Несмотря на очевидные преимущества КАГ как диагностического метода визуализации поражений

коронарных артерий (КА), она имеет ряд ограничений организационного и методического характера. К первым относится инвазивность процедуры: необходимость артериального доступа, введения катетеров в восходящий отдел аорты, селективная катетеризация устьев КА, их тугое многократное наполнение рентгеноконтрастным препаратом в ходе полипроекционного исследования и потребность в адекватном гемостазе [2]. К методическим ограничениям КАГ следует отнести, в первую очередь, сложность определения функциональной значимости сужений КА, особенно в случаях их пограничного стенозирования [3]. Также за пределами диагностической оценки оказывается структура атеросклеротической бляшки (АСБ) и распространенность атеросклеротического процесса, который не вызывает изменений просвета КА [4, 5].

Согласно современным рекомендациям, компьютерно-томографическая коронарная ангиография (КТ-КАГ) стоит в ряду диагностических исследований первой очереди у больных с подозрением на ИБС [6, 7]. При первичной верификации ИБС КТ-КАГ позволяет проанализировать как анатомию коронарного русла, так и степень атеросклеротического поражения КА, а также состояние АСБ в случае ее выявления [8]. На сегодняшний день особое внимание уделяют морфологическим характеристикам АСБ, определяющим ее нестабильность и вероятность разрыва с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) [9, 10]. Применение современных технологий оценки фракционного резерва кровотока (FFR_{CT}) и перфузии миокарда определяют перспективы повышения ценности КТ-КАГ как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, что позволит персонализировать стратегии лечения ИБС.

КТ-коронарная ангиография при первичной диагностике ИБС

Первичная диагностика обструктивной ИБС в настоящее время базируется на определении предтестовой вероятности (ПТВ) выявления гемодинамически значимых сужений в КА. Концепция ПТВ основана на комплексной оценке возраста, пола, симптомов и факторов риска заболевания. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению хронического коронарного синдрома 2024 года и Российского кардиологического общества (РКО) «Стабильная ишемическая болезнь сердца», утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) в 2024 году, при очень низком значении ПТВ ($< 5\%$) диагноз ИБС может быть исключен после первичного обследования при отсутствии факторов риска (табл. 1) [6, 7]. Умеренная ПТВ ($> 15\%$) требует проведения специфических методов диагностики, как правило, неинвазивных визуализирующих нагрузочных тестов [6]. Низкая ПТВ ($5\text{--}15\%$) обеспечивает хороший прогноз, а дополнительное специфическое обследование необходимо при наличии клинических факторов, повышающих вероятность ИБС, или явных симптомов [7]. Факторами, повышающими ПТВ, считают семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, курение, а снижающими вероятность ИБС — отрицательные результаты нагрузочной электрокардиографии и отсутствие коронарного кальция при КТ [11]. Как раз у пациентов с ПТВ $> 5\%$ при наличии клинических симптомов или факторов риска проведение КТ-КАГ следует рассматривать в качестве первого специфического

Таблица 1. Предтестовая вероятность обструктивной ИБС (Knuuti J, et al. (2020) [5])

Table 1. Pre-test probability of obstructive coronary heart disease (Knuuti J, et al. (2020) [5])

Возраст	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозный болевой синдром		Одышка	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30–39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40–49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50–59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	27 %	9 %
60–69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	6 %
70+	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

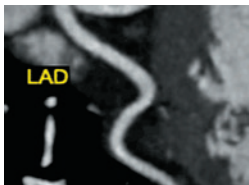
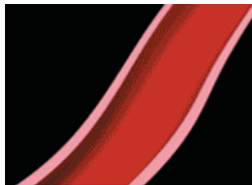

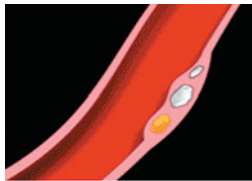
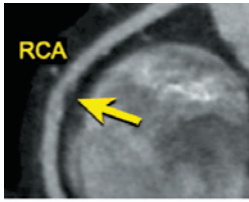
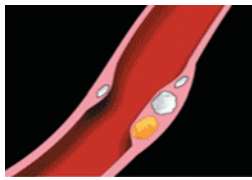
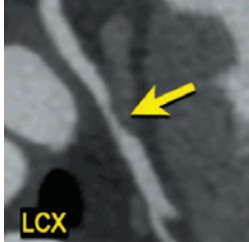
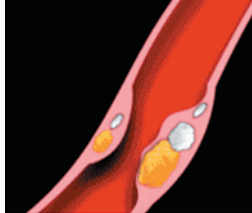

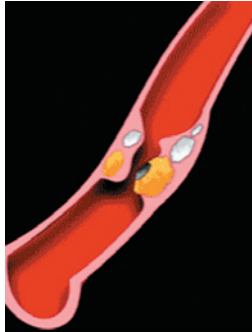
Примечание: очень низкая ПТВ — $< 5\%$; низкая ПТВ — $5\text{--}15\%$; умеренная ПТВ — $> 15\%$.

неинвазивного метода диагностики ИБС [12, 13]. Также КТ-КГ рекомендуется в качестве второго визуализирующего метода у больных с неинформативным или сомнительным функциональным стресс-тестом [6].

Показания к КТ-КГ в клинической практике при первичной диагностике ИБС в настоящее время расширяются, что может способствовать сокращению сроков обследования больных с подозрением на ИБС и проведению эффективного отбора пациентов для инвазивных процедур [14–16].

Определение анатомической тяжести и распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла

С целью стандартизации описания результатов КТ-КГ, выполненной в разных медицинских учреждениях, а также для выработки единой лечебной стратегии на основе полученных данных, создан специальный протокол Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS), получивший обновление в 2022 году — CAD-RADS 2.0 (рис. 1) [17].

Категория CAD-RADS	Тяжесть стеноза	Данные компьютерной томографии	Иллюстрация	Дополнительные исследования
CAD-RADS 0	0 % Отсутствие сужений			Не показаны
CAD-RADS 1	1–24 % Минимальные сужения			Не показаны
CAD-RADS 2	25–49 % Сужения легкой степени			Не показаны
CAD-RADS 3	50–70 % Умеренные сужения			Оценить потребность в функциональной оценке значимости сужений
CAD-RADS 4	A: 70–99 % сужение в 1 или 2 артериях B: Стеноз ствола ЛКА более 50 % или стенозы всех 3 артерий более 70 %			A: оценить показания к функциональной оценке значимости сужений или к КАГ B: показана КАГ


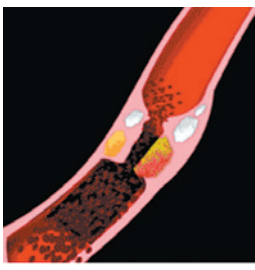
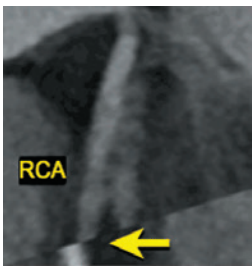
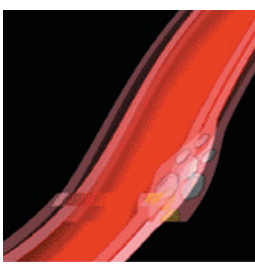
CAD-RADS 5	Окклюзия коронарной артерии			Показана КАГ и/или определение жизнеспособности миокарда
CAD-RADS N	Невозможность интерпретации результатов			Показаны дополнительные исследования

Рис. 1. Система отчетности CAD-RADS при КТ-КГ (Cury RC, et al. (2022) [17])

Примечание: LAD — левая передняя нисходящая артерия, RCA — правая коронарная артерия, LCX — огибающая артерия (указано стрелкой).

Figure 1. CAD-RADS reporting system for CCTA (Cury RC, et al. (2022) [17])

Согласно последней версии ключевым параметром является «бремя» атеросклероза КА (coronary plaque burden) — распространенность и тяжесть поражения коронарного русла. Для его оценки используется индекс вовлеченности сегментов (segment involvement score — SIS), который рассчитывается путем присвоения одного балла каждому из 17 сегментов КА с выявленной АСБ, независимо от их размера и количества. Соответственно его значению выделяют легкую (P1), умеренную (P2), тяжелую (P3) и обширную (P4) степени поражения коронарного русла (табл. 2) [17]. Центральное место данного показателя объясняется его тесной связью с прогнозом заболевания в противоположность наличию или отсутствию анатомических сужений КА [18].

При этом категория CAD-RADS и индекс вовлеченности сегментов определяют выбор дальнейшей тактики лечения (табл. 3) [17].

Таким образом, обновленная версия CAD-RADS 2.0 расширяет первоначальную стандартизированную систему отчетности при КТ-КГ, оптимизирует процесс взаимодействия между врачами лучевой диагностики и кардиологами, а также способствует развитию технологий поддержки принятия решений.

Чувствительность и специфичность КТ-коронарной ангиографии

Чувствительность КТ-КГ при выявлении стенозов КА у больных с вероятной ИБС варьирует

от 85 % до 99 %, а специфичность от 64 % до 92 % [15]. Согласно метаанализу J. Knuuti и соавторов (2018) при использовании инвазивной КАГ в качестве референсной методики выявления сужений КА более 50 % КТ-КГ имела чувствительность 97 % и специфичность 78 % [19].

На фоне высокой диагностической ценности КТ-КГ, продемонстрированной в исследованиях, в реальной клинической практике ситуация выглядит иначе. В исследовании PROMISE, включавшем 4473 пациента, расхождения в интерпретации данных между клиникой и референсным центром отмечены в 16 % случаев, при этом в 80 % из них присутствовала гипердиагностика ИБС, не подтвержденная референсным центром [20]. При этом в исследовании CREDENCE установлено, что применение технологий искусственного интеллекта при анализе данных КТ-КГ позволяет достигнуть чувствительности и специфичности, сопоставимых с результатами независимой лаборатории [21].

Таким образом, чувствительность КТ-КГ не уступает основным функциональным тестам, а внедрение инновационных компьютерных технологий в процесс неинвазивного выявления ишемии миокарда повышает специфичность и, соответственно, диагностическую ценность метода при верификации ИБС [22].

Таблица 2. Оценка распространенности коронарного атеросклероза по данным КТ-КГ (Cury RC, et al. (2022) [17])

Table 2. Assessment of the prevalence of coronary atherosclerosis according to CT-KG data (Cury RC, et al. (2022) [17])

	Число бляшек	Кальциевый индекс	SIS	Визуализация
P1	Малое	1–100	≤ 2	1–2 сосуда с малым числом бляшек
P2	Умеренное	101–300	3–4	1–2 сосуда с умеренным числом бляшек; 3 сосуда с малым числом бляшек
P3	Значимое	301–999	5–7	3 сосуда с умеренным числом бляшек; 1 сосуд со значимым числом бляшек
P4	Обширное	≥ 1000	≥ 8	2–3 сосуда со значимым числом бляшек

Примечание: SIS (segment involvement score) — индекс вовлеченности сегментов.

Таблица 3. Тактика лечения в зависимости от тяжести и распространенности атеросклероза КА по данным КТ-КГ (Cury RC, et al. (2022) [17])

Table 3. Treatment tactics depending on the severity and prevalence of atherosclerosis according to CT-KG data (Cury RC, et al. (2022) [17])

Категория	Стратегия
CAD-RADS 0	- Изучение внекардиальных причин
CAD-RADS 1	- Изучение внекардиальных причин - P1: рассмотреть модификацию факторов риска и профилактическую фармакотерапию - P2: модификация факторов риска и профилактическая фармакотерапия - P3/4: активная модификация факторов риска и профилактическая фармакотерапия
CAD-RADS 2	- Изучение внекардиальных причин - P1/P2: модификация факторов риска и профилактическая фармакотерапия - P3/4: активная модификация факторов риска и профилактическая фармакотерапия
CAD-RADS 3	- P1/P2/P3/4: активная модификация факторов риска и профилактическая фармакотерапия - Оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями - Рассмотреть проведение КАГ, если сохраняются выраженные симптомы на фоне оптимальной медикаментозной терапии
CAD-RADS 4 A/B	- P1/P2/P3/4: активная модификация факторов риска и профилактическая фармакотерапия - Оптимальная медикаментозная терапия или реваскуляризация миокарда в соответствии с клиническими рекомендациями
CAD-RADS 5	- P1/P2/P3/4: активная модификация факторов риска и профилактическая фармакотерапия - Оптимальная медикаментозная терапия или реваскуляризация миокарда в соответствии с клиническими рекомендациями

Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий: FFR_{CT} и КТ-перфузия

При выявлении пограничных изменений в коронарном русле по данным КТ-КГ в качестве методики первого выбора встает проблема идентификации когорты больных, которым не показана КАГ. В противном случае КТ-КГ выполня-

ет дублирующую по отношению к КАГ функцию, а также приводит к увеличению частоты инвазивного тестирования. Согласно рекомендациям ЕОК и РКО 2024 года при обнаружении изменений в КА с неясной функциональной значимостью при КТ-КГ методом второй линии является выполнение одного из неинвазивных визуализирующих стресс-тестов [6, 7].

На сегодняшний день для функциональной оценки обнаруженных при КТ-КГ изменений в КА и определения показаний к инвазивному тестированию предложена технология FFR_{CT} . В отличие от изучения перфузии миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), КТ или магнитно-резонансной томографии для определения FFR_{CT} не требуется каких-либо вспомогательных исследований, введения препаратов или применения дополнительного ионизирующего излучения. Основой FFR_{CT} является построение на базе КТ-срезов анатомической и физиологической 3D-модели коронарного русла при помощи алгоритмов математического моделирования [9]. Получение данной модели позволяет определить расчетное давление в каждой точке коронарного русла и оценить функциональную значимость выявленных стенотических изменений. В отличие от FFR_{CT} ОФЭКТ и ПЭТ первично оценивают интенсивность накопления радиофармпрепарата в миокарде и динамику его выведения, то есть перфузию миокарда, при этом изменения в КА оцениваются косвенно, без возможности определения градиента давления и локализации гемодинамических нарушений на протяжении той или иной КА. На рисунке 2 показано определение FFR_{CT} у пациента со стенозами в проксимальной трети передней межжелудочковой (FFR_{CT} 0,72) и маргинальной ветви огибающей артерии (FFR_{CT} 0,75) [23].

По данным исследования FORECAST стратегия первичного применения КТ-КГ с технологи-

ей FFR_{CT} по сравнению с традиционной тактикой (стресс-тест, КАГ по показаниям) позволила сократить число КАГ (19 % vs. 25 %, $p = 0,01$) при сопоставимом количестве процедур коронарной реваскуляризации и частоте сердечно-сосудистых событий (ССС) (10,2 % vs. 10,6 %) [24].

Интересные данные о безопасности тактики первичного выполнения КТ-КГ с определением FFR_{CT} были получены в регистре ADVANCE. В данной работе у больных с отрицательным FFR_{CT} ($> 0,8$) отмечено достоверно меньшее число случаев смерти и инфаркта миокарда (ИМ), а также процедур реваскуляризации по сравнению с группой с положительным FFR_{CT} ($\leq 0,8$) [25]. Схожие данные получены и в исследовании NXT, в котором у пациентов со стабильной ИБС положительный FFR_{CT} ($\leq 0,8$) был достоверным предиктором ССС и обладал большей прогностической ценностью по сравнению с обнаружением сужений КА при КТ-КГ [26].

В настоящее время единственным одобренным U. S. Food and Drug Administration (FDA) методом определения FFR_{CT} служит HeartFlow, при котором параметры гемодинамики вычисляются внешними суперкомпьютерами с использованием специального программного обеспечения, что определяет его высокую стоимость (свыше 1000 \$) и ограниченную доступность [23].

Альтернативой FFR_{CT} считается перфузионное сканирование миокарда [27]. КТ-перфузия может выполняться в статическом и динамическом режимах. Статическая перфузия подразумевает одно сканирование на пике накопления

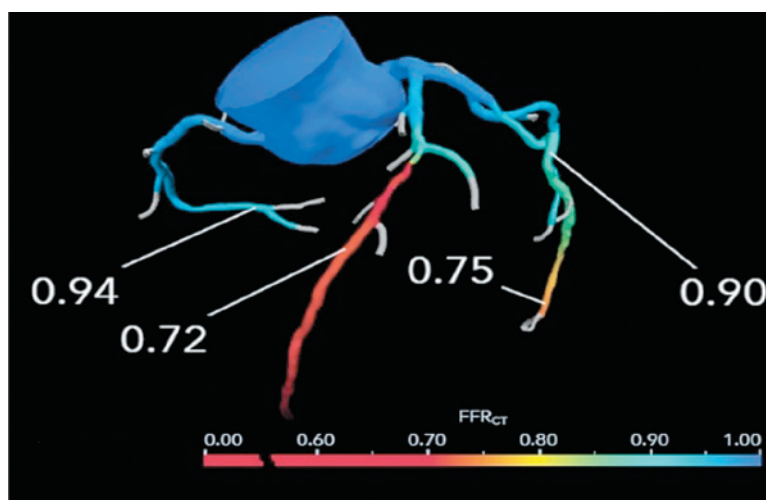


Рис. 2. КТ-коронарная ангиография с применением технологии FFR_{CT} HeartFlow® (Rajiah P, et al. (2022) [23])

Figure 2. CT-coronary angiography with FFR_{CT} HeartFlow® technology (Rajiah P, et al. (2022) [23])

контрастного препарата в артериальную фазу. При динамической перфузии выполняется серия сканирований в период прохождения болюса контрастного препарата через миокард. Для проведения стресс-теста в том и в другом вариантах используется фармакологический стрессорный агент, как правило, аденозинтрифосфат натрия (АТФ). На рисунке 3 представлен протокол динамической КТ-перфузии при выявлении пограничных стенозов по данным КТ-КГ для функциональной оценки перфузии миокарда в состоянии покоя/нагрузки и визуализации в отсроченной фазе с указанием оптимальных временных интервалов между сериями сканирований, способствующих полному выведению контрастного ве-

щества, что служит важным фактором получения качественных изображений [28].

Статическая КТ-перфузия миокарда является наиболее распространенной модификацией этой методики, поскольку может использовать тот же набор данных, что были получены при КТ-КГ. В данной ситуации изучение перфузии миокарда выполняется одновременно с получением информации об анатомии коронарного русла, выраженности атеросклеротического поражения и степени сужений КА [27]. При статической КТ-перфузии возможен только качественный анализ, при котором наличие в миокарде левого желудочка (ЛЖ) участков сниженного накопления контрастного препарата свидетельствует о гемодинамически

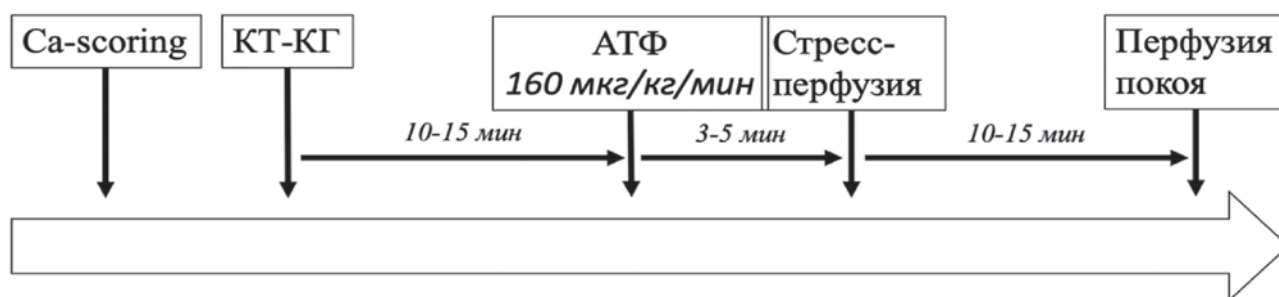


Рис. 3. Протокол проведения динамической КТ-перфузии миокарда при выявлении пограничных стенозов КА (Assen MV, et al. (2020) [28])

Figure 3. Protocol for dynamic CT myocardial perfusion in cases of borderline coronary artery stenoses (Assen MV, et al. (2020) [28])

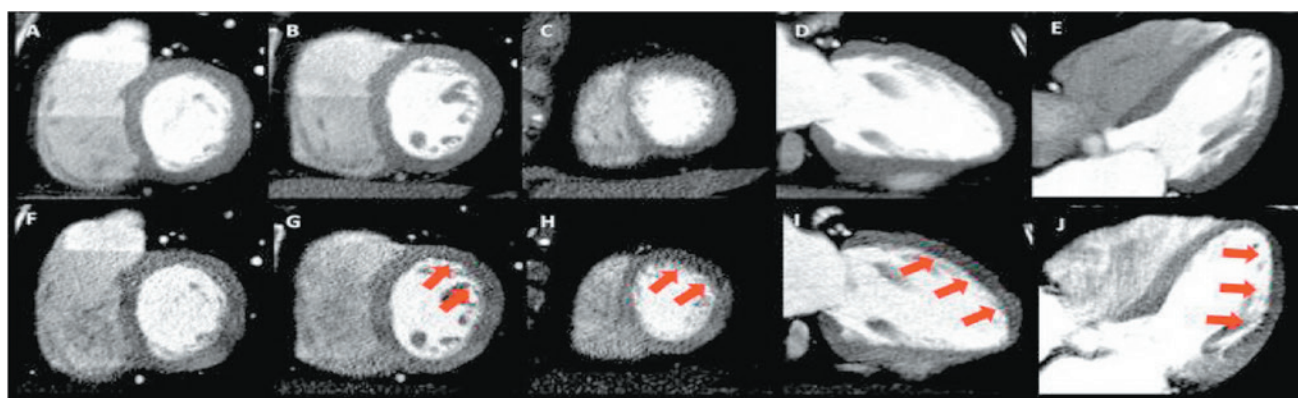


Рис. 4. КТ-перфузия миокарда в статическом режиме. Исходные данные в покое А-Е и на пике фармакологической нагрузки F-Ж. Дефекты перфузии миокарда (указаны стрелками) в передних, апикальных и передне-боковых отделах ЛЖ непосредственно после введения АТФ (Inacio JR, et al. (2022) [29])

Figure 4. Static CT myocardial perfusion imaging. Baseline data at rest A-E and at peak pharmacological stress F-J. Myocardial perfusion defects (indicated by arrows) in the anterior, apical, and anterolateral left ventricular segments immediately after ATP administration (Inacio JR, et al. (2022) [29])

значимых сужениях в соответствующих КА [22]. Данные участки выглядят темнее, чем нормально перфузируемый миокард (рис. 4) [29].

На сегодняшний день эксперты считают необходимыми дальнейшие исследования для подтверждения диагностической эффективности перфузионной КТ и стандартизации количественной оценки полученных результатов, а технологии определения $\text{FFR}_{\text{СТ}}$ присвоили IIb класс рекомендаций при верификации обструктивной ИБС у пациентов с пограничными стенозами КА по данным КТ-КГ [7].

КТ-коронарная ангиография в оценке морфологических характеристик атеросклеротических бляшек

Последние достижения в области патофизиологии коронарного атеросклероза привели к изменению базовых представлений об особенностях

течения ИБС и механизмах развития ОКС. Все большее внимание привлекает не степень стеноза КА, а функциональное состояние бляшки [30]. Очевидна вероятность развития острых атеротромботических событий даже при АСБ, считающихся гемодинамически незначимыми, — так называемых бляшках высокого риска. Сегодня выделяют анатомические, функциональные и биомеханические компоненты таких АСБ [31]. К ним относятся диаметр обструкции, объем АСБ, толщина фиброзной покрышки, микрокальцификация, аккумуляция макрофагов, активность воспаления, индекс липидного ядра, наличие некротического ядра, артериальное ремоделирование, наружное перпендикулярное и продольное давление на АСБ [31, 32].

По данным регистра Western Denmark Heart Registry, включавшего 23 759 пациентов со стабильной ИБС, основным фактором риска ССС (ИМ, инсульт и смерть) является не стеноз КА, а количество

		Позитивное ремоделирование КА на фоне аккумуляции в стенке артерии атероматозных масс
		АСБ с низкой плотностью (менее 30 HU)
		АСБ с симптомом «кольца салфетки» (napkin ring sign)
		Точечные включения кальция в составе АСБ

Рис. 5. Признаки атеросклеротических бляшек высокого риска (Puchner SB, et al. (2014) [36])

Figure 5. Characteristics of high-risk atherosclerotic plaques (Puchner SB, et al. (2014) [36])

бляшек [33]. В многоцентровом рандомизированном исследовании ISCHEMIA изучена роль ишемии миокарда как возможного триггера ССС в противоположность «гипотезе бляшки» [34]. В данном исследовании 5179 пациентов с верифицированной ишемией миокарда были рандомизированы в группы инвазивной стратегии с оптимальной лекарственной терапией ($n = 2588$) и консервативного лечения ($n = 2591$). Частота первичной конечной точки (сумма случаев смерти, ИМ, госпитализаций в связи с нестабильной стенокардией и сердечной недостаточностью) прогрессивно возрастала в зависимости от тяжести и распространенности коронарного атеросклероза, составляя для больных с однососудистым, двухсосудистым и трехсосудистым поражением 8,2 %, 11,9 % и 23,9 % соответственно. В исследовании не установлено достоверной зависимости между тяжестью ишемии миокарда и вероятностью ССС. Кроме того, не отмечено уменьшения частоты первичной конечной точки в группе инвазивной стратегии (чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование) по сравнению с медикаментозным лечением (13,3 % vs. 15,5 %, $p = 0,34$), что свидетельствует о необходимости тщательного отбора больных для коронарной реваскуляризации [35].

Как уже упоминалось выше, КТ-КГ позволяет проанализировать как степень атеросклеротического поражения КА, так и выявить бляшки «высокого риска» с целью применения персонализированных методов лечения. К таким признакам относятся позитивное ремоделирование КА (более 1,1), обнаружение зон низкой плотности в бляшке (менее 30 HU), симптом «кольца салфетки» (parkin ring sign), а также наличие микрокальцинатов в структуре бляшки (рис. 5) [36].

В исследовании SCOT-HEART прогностически неблагоприятным фактором риска ИМ служит показатель количества АСБ, имеющих низкую плотность, независимо от профиля кардиального риска или наличия сужений в КА. При наличии более 4 % бляшек с критериями низкой плотности от всего количества АСБ (total plaque burden) отмечено 5-кратное увеличение частоты развития ИМ [30].

Таким образом, основной детерминантой, определяющей прогноз больного стабильной ИБС, становится не столько степень стеноза, сколько распространенность коронарного атеросклероза и характер АСБ, что подчеркивает необходимость распознавания структуры атеросклеротического поражения коронарного русла в ранние сроки заболевания для принятия решения о проведении первичной профилактики у больных без обструктивных изменений в КА.

Технические ограничения при КТ-коронарной ангиографии

Использование КТ-КГ в диагностике ИБС имеет ряд ограничений, связанных с качеством получаемых изображений. Наиболее распространенными причинами, приводящими к возникновению двигательных артефактов, служат нерегулярный ритм, высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) и невозможность адекватной задержки дыхания [37]. Для оптимизации изображений применяют фармакологическую коррекцию ЧСС бета-адреноблокаторами, многоплоскостную реконструкцию или корректировку фаз реконструкции при постобработке исходных данных [6, 37].

Получению ложноположительных результатов способствуют выраженный кальциноз АСБ, при котором они могут казаться больше, чем есть на самом деле, что приводит к переоценке степени стеноза КА [38]. Нивелировать данный феномен при постпроцессинге позволяет использование итеративной реконструкции [39]. Кроме того, вокруг кальцинированных АСБ, а также стентов может возникать эффект усиления сигнала, который ошибочно воспринимается как стеноз [9]. Исключить подобные артефакты можно путем получения виртуальных моноэнергетических изображений с помощью двухэнергетической КТ [40].

Техническая проблема визуализации стентов, особенно диаметром менее 3 мм, связана с пространственным разрешением томографов. КТ последнего поколения со сверхвысоким пространственным разрешением (UHR-CT) и с детекторами, подсчитывающими число фотонов (PCD-CT) за счет высокой разрешающей способности и использования технологии реконструкции с высоким разрешением, способны обеспечить оптимальную визуализацию просвета стента [41].

Таким образом, современные томографы снижают влияние ЧСС на качество получаемых изображений и открывают перспективы обследования больных с нарушениями ритма, а также оценки степени рестеноза в стентах [22, 41]. Применение высокотехнологичного оборудования позволит минимизировать влияние технических ограничений на диагностическую ценность КТ-КГ и повысить ее доступность для пациентов.

Заключение

На сегодняшний день КТ-КГ рассматривается, наряду с функциональными тестами, как первый этап диагностического поиска у пациентов с предполагаемым диагнозом ИБС. КТ-КГ позволяет определить наличие и степень атеросклеротического поражения КА, оценить структуру АСБ

с выявлением признаков ее нестабильности, которые служат детерминантами неблагоприятного прогноза, что способствует рациональному управлению сердечно-сосудистыми рисками и развитию персонализированной медицины.

Технология FFR_{CT} помогает охарактеризовать функциональную значимость стеноза КА, а динамическая перфузионная КТ представляется эффективной альтернативой нагрузочному тестированию. Особенно актуальной комбинация FFR_{CT} и КТ-перфузии является для принятия решений о необходимости проведения коронарной реваскуляризации и первичной профилактики. Следует отметить, что широкое применение перспективных методик FFR_{CT} и КТ-перфузии миокарда ограничивает недостаточное оснащение медицинских учреждений усовершенствованными компьютерными томографами с высоким временным и пространственным разрешением.

Использование высокотехнологичных неинвазивных методов коронарной визуализации в клинической практике позволит оптимизировать процессы маршрутизации больных за счет их эффективного отбора для инвазивных процедур и повышения диагностической ценности плановой КАГ в выявлении обструктивной ИБС, что необходимо для обеспечения качественной медицинской помощи населению РФ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания МЗ РФ № 123021000146-8. / The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 123021000146-8.

Список литературы / References

1. Chazov EI. Guide to Cardiology. In 4 vols. Moscow: Izdatel'skiy dom "Praktika". 2014. In Russian [Чазов Е.И. Руководство по кардиологии. В 4 т. М.: Изд. дом «Практика», 2014].
2. Alekhan BG, Staferov AV, Zakaryan NV. In. Bokeria LA, Golukhova EZ. Clinical cardiology: diagnosis and treatment. Moscow: NTSSKh im. Bakuleva AN, 2011. In Russian [Алекхан Б.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В. В кн: Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2011].
3. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816–2821. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.096.
4. Patel P, Rao R, Sethi P, et al. Functional Assessment of Coronary Artery Lesions-Old and New Kids on the Block. *Int J Angiol*. 2021;30(1):40–47. DOI:10.1055/s-0041-1723942.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. In Russian [Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6110.
7. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415–3537. DOI:10.1093/eurheartj/ehae177.
8. Becker LM, Peper J, van Nes SH, et al. Non-invasive physiological assessment of coronary artery obstruction on coronary computed tomography angiography. *Neth Heart J*. 2024;32(11):397–404. DOI:10.1007/s12471-024-01902-7.
9. Yoshida K, Tanabe Y, Hosokawa T, et al. Coronary computed tomography angiography for clinical practice. *Jpn J Radiol*. 2024;42(6):555–580. DOI:10.1007/s11604-024-01543-1.
10. Andreini D, Conte E, Serruys PW. Coronary plaque features on CTA can identify patients at increased risk of cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(6):784–792. DOI:10.1097/HCO.0000000000000917.
11. Blaha MJ, Whelton SP, Al Rifai M, et al. Comparing Risk Scores in the Prediction of Coronary and Cardiovascular Deaths: Coronary Artery Calcium Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):411–21. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.12.010.
12. Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, Kofoed KF, et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med*. 2022;386:1591–602. DOI:10.1056/NEJMoa2200963.
13. Serruys PW, Kotoku N, Nørgaard BL, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2023;18(16):e1307–e1327. DOI:10.4244/EIJ-D-22-00776.
14. Yang J, Shan D, Wang X, et al. On-Site Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve to Guide Management of Patients with Stable Coronary Artery Disease: The TARGET Randomized Trial. *Circulation*. 2023;147:1369–81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063996.

15. Serruys PW, Hara H, Garg S, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography for Complete Assessment of Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):713–736. DOI:10.1016/j.jacc.2021.06.019.
16. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, et al. Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(10):904–914. DOI:10.1001/jamacardio.2023.2595.
17. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, et al. CAD-RADS™ 2.0 - 2022 Coronary Artery Disease-Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR), and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022;16(6):536–557. DOI:10.1016/j.jcct.2022.07.002.
18. Cundari G, Marchitelli L, Pambianchi G, et al. Imaging biomarkers in cardiac CT: moving beyond simple coronary anatomical assessment. *Radiol Med*. 2024;129(3):380–400. DOI:10.1007/s11547-024-01771-5.
19. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322–3330. DOI:10.1093/eurheartj/ehy267.
20. Lu MT, Meyersohn NM, Mayrhofer T, et al. Central Core Laboratory versus Site Interpretation of Coronary CT Angiography: Agreement and Association with Cardiovascular Events in the PROMISE Trial. *Radiology*. 2018;287(1):87–95. DOI:10.1148/radiol.2017172181.
21. Griffin WF, Choi AD, Riess JS, et al. AI Evaluation of Stenosis on Coronary CTA, Comparison With Quantitative Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve: A CREDENCE Trial Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(2):193–205. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.10.020.
22. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148:e9–e119. DOI:10.1161/CIR.0000000000001168.
23. Rajiah P, Cummings KW, Williamson E, Young PM. CT Fractional Flow Reserve: A Practical Guide to Application, Interpretation, and Problem Solving. *Radiographics*. 2022;42(2):340–358. DOI:10.1148/rg.210097.
24. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *Eur Heart J*. 2021;42(37):3844–3852. DOI:10.1093/eurheartj/ehab444.
25. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):97–105. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.03.003.
26. Ithdayhid AR, Norgaard BL, Gaur S, et al. Prognostic Value and Risk Continuum of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary CT Angiography. *Radiology*. 2019;292(2):343–351. DOI:10.1148/radiol.2019182264.
27. Andreini D, Collet C, Leipsic J, et al. Pre-procedural planning of coronary revascularization by cardiac computed tomography: An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *EuroIntervention*. 2022;18(11):e872–e887. DOI:10.4244/EIJ-E-22-00036.
28. Assen MV, Vonder M, Pelgrim GJ, et al. Computed tomography for myocardial characterization in ischemic heart disease: a state-of-the-art review. *Eur Radiol Exp*. 2020;4(1):36. DOI:10.1186/s41747-020-00158-1.
29. Inacio JR, Srinivasan SB, Ruddy TD, et al. Static CT myocardial perfusion imaging: image quality, artifacts including distribution and diagnostic performance compared to 82Rb PET. *Eur J Hybrid Imaging*. 2022;6(1):1. DOI:10.1186/s41824-021-00118-x.
30. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation*. 2020;141(18):1452–1462. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720.
31. Gu M, Mao Q, Wang H, et al. Coronary computed tomographic angiography-derived anatomic and hemodynamic plaque characteristics in prediction of cardiovascular events. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024;40(8):1641–1652. DOI:10.1007/s10554-024-03149-0.
32. Iraqi N, Nørgaard BL, Dey D, et al. Influence of plaque characteristics by coronary computed tomography angiography on lesion-specific ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. Published online March 27, 2025. DOI:10.1007/s00330-025-11516-1.
33. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, et al. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2803–2813. DOI:10.1016/j.jacc.2020.10.021.
34. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, et al. Outcomes in the ISCHEMIA trial based on coronary artery disease and ischemia severity. *Circulation*. 2021;144:1024–38. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755.
35. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary

Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395–1407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.

36. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(7):684–692. DOI:10.1016/j.jacc.2014.05.039.

37. Stocker TJ, Leipsic J, Chen MY, et al. Influence of Heart Rate on Image Quality and Radiation Dose Exposure in Coronary CT Angiography. *Radiology.* 2021;300(3):701–703. DOI:10.1148/radiol.2021210245.

38. Aziz MU, Singh S. Computed tomography of coronary artery atherosclerosis: A review. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2021;52(3S):S19–S39. DOI:10.1016/j.jmir.2021.08.007.

39. Pack JD, Xu M, Wang G, et al. Cardiac CT blooming artifacts: clinical significance, root causes and potential solutions. *Vis Comput Ind Biomed Art.* 2022;5(1):29. DOI:10.1186/s42492-022-00125-0.

40. Burch RA, Siddiqui TA, Tou LC, et al. The Cost Effectiveness of Coronary CT Angiography and the Effective Utilization of CT-Fractional Flow Reserve in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(1):25. DOI:10.3390/jcdd10010025.

41. Tatsugami F, Higaki T, Kawashita I, et al. Improvement of Spatial Resolution on Coronary CT Angiography by Using Super-Resolution Deep Learning Reconstruction. *Acad Radiol.* 2023;30(11):2497–2504. DOI:10.1016/j.acra.2022.12.044.

Информация об авторах:

Козулин Викентий Юрьевич, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, доцент кафедры кардиологии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Владимировна, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, врач-рентгенолог, заведующая отделением лучевой диагностики № 1, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Басек Илона Владимировна, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, врач-рентгенолог, заведующая отделом лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кудаев Юрий Анатольевич, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела ишемической болезни сердца Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галаяутдинова Лина Эриковна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ишемической болезни сердца Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Vikenty Yu. Kozulin, PhD, doctor in X-ray endovascular diagnostics and treatment of the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, Associate Professor of the Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Daria V. Alekseeva, assistant, Radiology and Medical Visualisation Department, radiologist, Head of the Radiology Department No 1, Almazov National Medical Research Centre;

Ilona V. Basek, PhD, Associate Professor of the Radiology and Medical Visualisation Department, radiologist, Head of the Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre;

Yuriy A. Kudaev, PhD, Researcher Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Lina E. Galyautdinova, resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Gennady E. Trufanov, MD, Professor, Head of the Radiology and Medical Visualisation Department, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey V. Panov, MD, Professor, Chief Researcher Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК [616.13.002.2-
007.64:616.135]-089.8

ГИБРИДНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКОЙ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

Ванюркин А. Г., Рзаев Э. Ф., Поплавский Е. О.,
Пантелеева Ю. К., Чернова Д. В., Галанская Т. А.,
Чернявский М. А.

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

Контактная информация:

Рзаев Эмиль Фархадович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: emrzaev@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.08.2024
и принята к печати 20.03.2025

Резюме

Для ознакомления представлен клинический случай успешного сочетания открытых и эндоваскулярных технологий в лечении пациента с образовавшейся в отдаленном периоде гигантской мешотчатой аневризмой дуги аорты, возникшей после хирургической коррекции коарктации аорты в детском возрасте. Пациент — молодой мужчина с жалобами на ощущение тяжести в левой половине грудной клетки. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлена гигантская мешотчатая аневризма дуги аорты с максимальным диаметром 9 x 9 см, распространяющаяся на устье левой подключичной артерии. В плановом порядке выполнено левостороннее сонно-подключичное шунтирование с использованием синтетического протеза, симультанное имплантирование стент-графта в зону Z1 дуги аорты, осуществлена интраоперационная фенестрация эндопротеза в устье левой общей сонной артерии и последующее стентирование ее устья. В ходе интраоперационной флюороскопии с КТ-навигацией достигнут оптимальный результат: адекватный кровоток по всем брахиоцефальным артериям, отсутствие эндоликов и минимальное контрастное облучение. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент активизирован уже на 1-е сутки, выписан на 7-е сутки в стабильном состоянии. Через 12 месяцев контрольная МСКТ подтвердила полное тромбирование аневризмы и стабильную проходимость стент-графтов. Представленный случай демонстрирует, что гибридные малоинвазивные подходы с КТ-навигацией могут значительно повысить безопасность и эффективность лечения сложных аневризм дуги аорты у пациентов с предшествующей сосудистой коррекцией.

Ключевые слова: гибридная хирургия, гигантская аневризма аорты, коарктация аорты, мультиспиральная КТ, смешанные методики, эндопротезирование аорты

Для цитирования: Ванюркин А.Г., Рзаев Э.Ф., Поплавский Е.О. и др. Гибридное лечение гигантской аневризмы грудной аорты после хирургической коррекции коарктации аорты. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 238-246. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-238-246. EDN: RPQOZF

HYBRID TREATMENT OF A GIANT THORACIC AORTIC ANEURYSM AFTER SURGICAL CORRECTION OF AORTIC COARCTATION

Almaz G. Vanyurkin, Emil F. Rzaev, Evgeniy O. Poplavskiy,
Yulia K. Panteleeva, Darya V. Chernova, Taisia A. Galanskaya,
Mikhail A. Chernyavskiy

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Emil F. Rzaev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: emrzaev@mail.ru

Received 06 August 2024; accepted 20 March 2025

Abstract

A case report is presented of a successful hybrid treatment using combined open and endovascular techniques in a patient who developed a giant saccular aortic arch aneurysm during the late period following surgical correction of aortic coarctation in childhood. The young male patient complained of a heavy sensation in the left chest. Multislice CT (MSCT) revealed a large saccular aneurysm of the aortic arch, with a maximum diameter of 9 x 9 cm, extending to the origin of the left subclavian artery. Elective treatment included left carotid–subclavian bypass using a synthetic graft, simultaneous implantation of a stent graft in the Z1 zone of the aortic arch, intraoperative fenestration of the endograft at the left common carotid artery ostium, and subsequent stenting of the carotid origin. Intraoperative fluoroscopy with CT navigation achieved optimal outcomes: adequate perfusion through all brachiocephalic vessels, absence of endoleaks, and reduced contrast exposure. The postoperative course was uneventful, with the patient mobilized on day one and discharged in stable condition on day seven. Twelve-month follow-up MSCT demonstrated complete aneurysm thrombosis and stable stentgraft patency. This case illustrates that hybrid minimally invasive approaches complemented by CT-guided navigation may significantly enhance the safety and efficacy of treating complex aortic arch aneurysms in patients with prior vascular corrections.

Key words: aortic coarctation, endovascular aortic arch repair, giant aortic aneurysm, hybrid surgery, multislice CT, mixed techniques

For citation: Vanyurkin AG, Rzaev EF, Poplavskiy EO, et al. Hybrid treatment of a giant thoracic aortic aneurysm after surgical correction of aortic coarctation. *Translational Medicine*. 2025; 12(3): 238-246. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-238-246. EDN: RPQOZF

Список сокращений: КТ — компьютерная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Введение

Коарктация аорты — один из наиболее часто встречающихся пороков развития (5–8 % от всех врожденных заболеваний сердечно-сосудистой системы), определяемый как сужение просвета аорты в месте условного перехода дуги грудной аорты в ее нисходящую часть (область так называемого пере-

шейка аорты) [1]. Основным методом коррекции данного порока — открытое хирургическое лечение, воплотившее в себе с момента своего зарождения до настоящего времени огромное количество методик и техник. Однако все чаще и чаще мы сталкиваемся с отдаленными результатами подобных «пионерских», утративших свою актуальность методов лечения, которые возникают иногда и в крайне отдаленном периоде наблюдений. Одним из таких осложнений является формирование ложной аневризмы в области истмопластики аорты, манифе-

стирующее через многие годы и даже десятилетия после лечения коарктации [2, 4, 11, 12]. Данная патология является редким клиническим заболеванием с риском внезапных катастрофических осложнений в виде острого расслоения аорты или ее разрыва [2]. Частота встречаемости ложной аневризмы в общей популяции составляет от 1,3 % до 3,0 %, резко повышается у лиц молодого возраста, перенесших открытые вмешательства по поводу коарктации аорты, и варьирует в течение жизни пациента от 1 %

до 38 % в зависимости от используемой техники коррекции порока [3, 4]. После эндоваскулярного лечения коарктации аорты, по данным литературы, аневризмы были отмечены чуть более чем у 10 % пациентов [5]. Повторные вмешательства на грудной аорте часто связаны с высокими рисками интраоперационных осложнений, поскольку ранее выполненные реконструктивные операции подразумевают под собой возможно незначительные, но важные в клинической практике хирурга анатомические из-

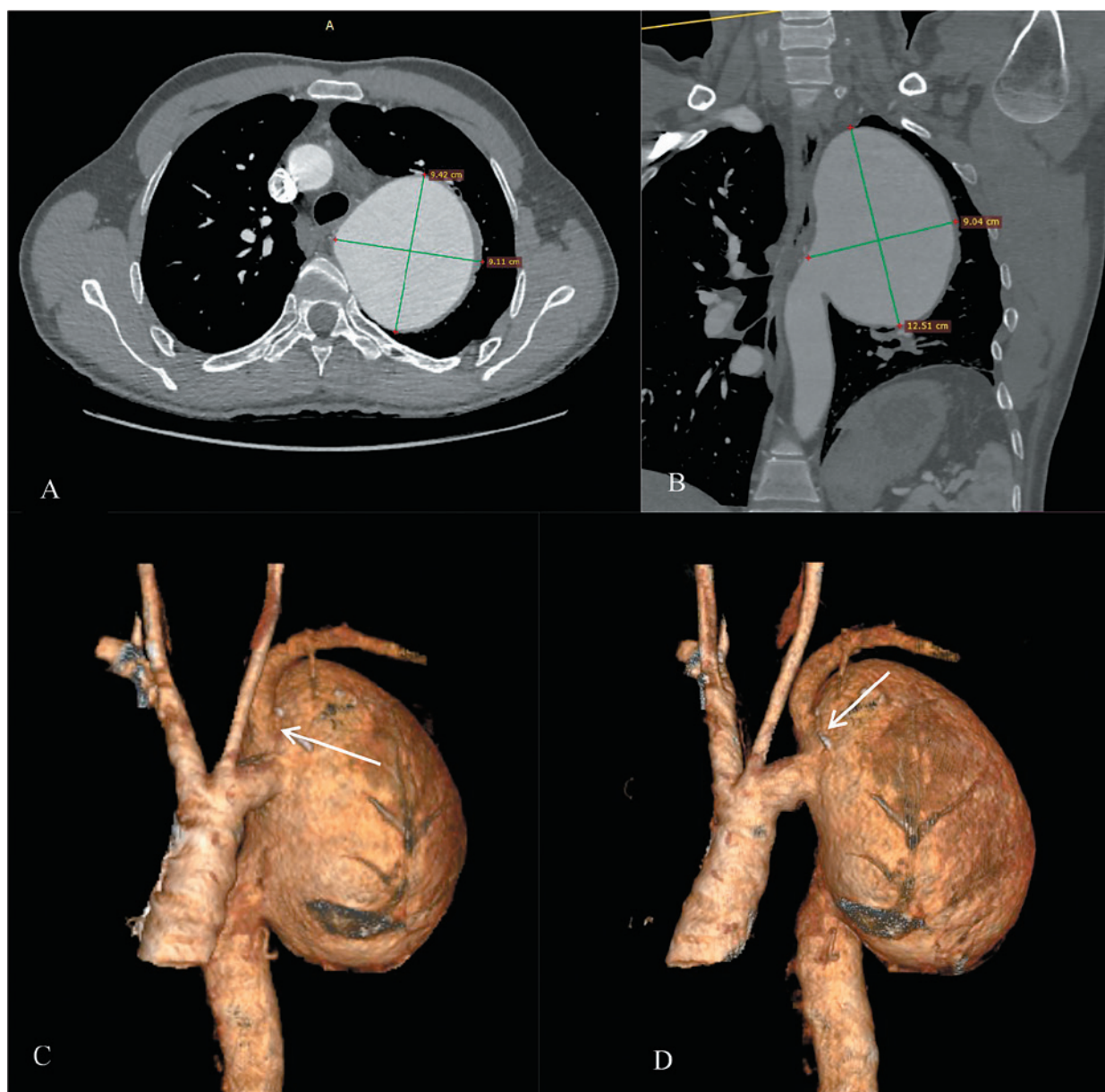


Рис. 1. МСКТ-ангиография грудного отдела аорты до операции

А — аксиальный срез на уровне перешейка аорты, В — фронтальный срез, С, D — трехмерная реконструкция (стрелкой отмечено устье левой подключичной артерии).

Figure 1. Preoperative Multislice CT Angiography of the Thoracic Aorta

А — Axial slice at the level of the aortic isthmus, В — Coronal slice, С, D — Three-dimensional reconstructions (the arrow indicates the origin of the left subclavian artery).

менения. Исходя из этого можно считать, что ключевым моментом в успешно выполненной повторной операции является детальная визуализация области будущего вмешательства и тщательное предоперационное планирование [6]. В связи с развитием технологий рентгенэндоваскулярной хирургии стало возможным применение малоинвазивных эндоваскулярных и гибридных методик в совокупности с интраоперационной трехмерной навигацией (с применением дооперационных КТ-снимков), что облегчает понимание вариантной анатомии и снижает риски нежелательных интраоперационных осложнений [7]. В данном клиническом обзоре представлен успешный случай лечения гигантской аневризмы дуги аорты с применением интраоперационной трехмерной навигации.

Клинический случай

Пациент С., мужчина 46 лет, поступил в Центр Алмазова с жалобами на общую слабость, дискомфорт в левой части грудной клетки. Из анамнеза известно о наличии у него корригированного врожденного порока — коарктации аорты, по поводу которого в возрасте 9 лет выполнена истмопластика с применением ксеноперикардальной заплаты. В дальнейшем пациент у хирурга не наблюдался, контрольные

МСКТ-аортографии не выполнял. В 2023 году с жалобами на колющие боли за грудиной и подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) был госпитализирован в областную больницу по месту жительства. С целью дифференциальной диагностики выполнена МСКТ-аортография — выявлена аневризма дуги аорты до 94 x 91 мм (рис. 1). Была рекомендована госпитализация в Центр Алмазова для хирургического лечения.

В связи с анамнезом ранее перенесенного кардиохирургического вмешательства, повторная открытая хирургия невозможна из-за технических трудностей во время доступа к дуге аорты, связанных с выраженным спаечным процессом, а также высоких рисков обширного интраоперационного кровотечения. Мультидисциплинарной командой в составе кардиохирурга, сосудистого хирурга, кардиолога и анестезиолога-реаниматолога было принято решение о применении малоинвазивного метода лечения — эндоваскулярной изоляции аневризмы дуги аорты. Тактика требовала сохранения адекватного кровотока по брахиоцефальным артериям, однако в связи с отхождением левой подключичной артерии непосредственно от аневризматического мешка, выполнение ее эндоваскулярной реваскуляризации не представлялось воз-

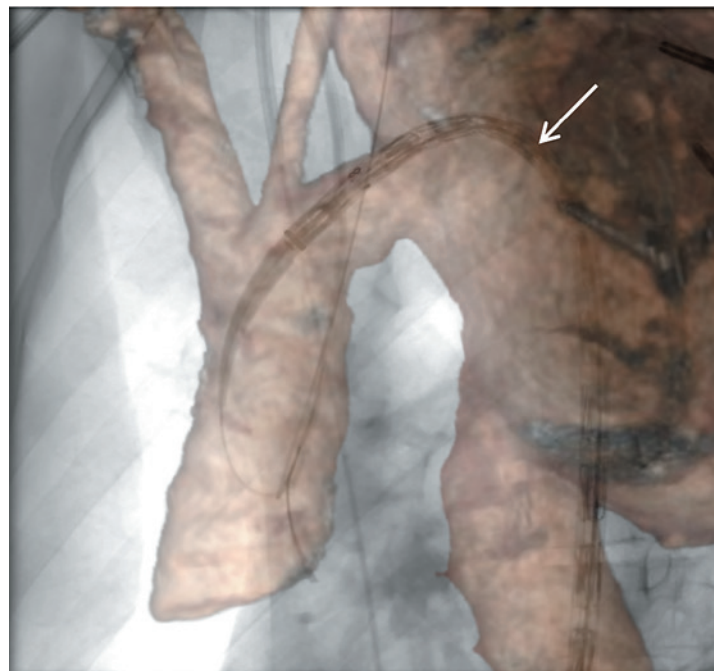


Рис. 2. Комбинированное изображение — флюороскопическое изображение совмещено с дооперационной КТ-моделью

Стрелкой отмечена система доставки, позиционированная в дуге аорты.

Figure 2. Composite Image: Fluoroscopic View Fused with Preoperative CT Model

The arrow indicates the delivery system positioned within the aortic arch.

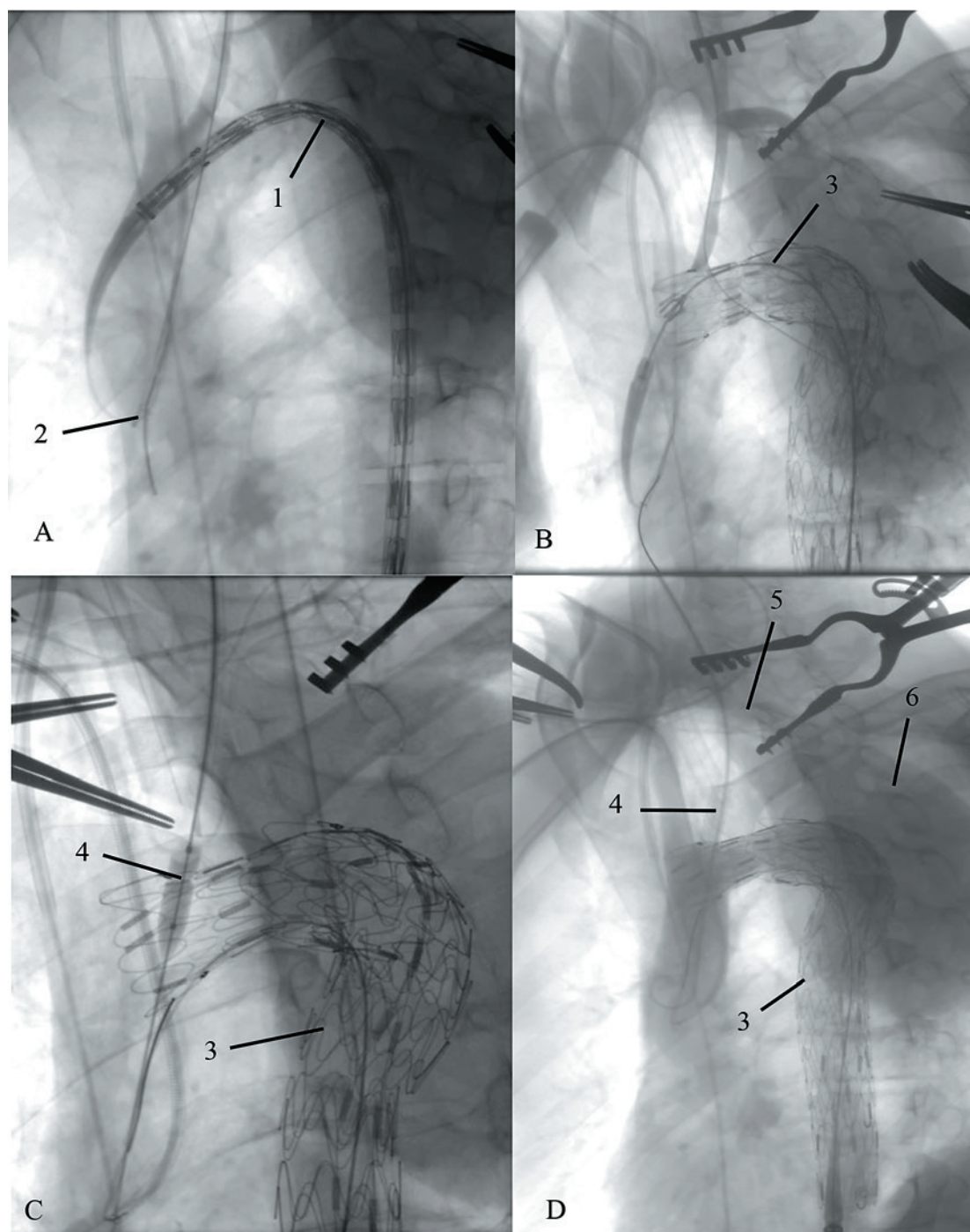


Рис. 3. Интраоперационные ангиограммы

А — позиционирование стент-графта в дуге аорты, В — имплантация тела стент-графта в зону Z1 дуги аорты, С — имплантация периферического стент-графта в устье левой общей сонной артерии, D — контрольная ангиография. 1 — система доставки стент-графта, 2 — система «диагностический катетер-проводник» в восходящем отделе аорты, 3 — стент-графт в дуге аорты, 4 — периферический стент-графт в левой общей сонной артерии, 5 — сонно-подключичный шунт, 6 — изолированная аневризма.

Figure 3. Intraoperative Angiograms

A — Stent graft positioning in the aortic arch, B — Deployment of the main stent graft body in the Z1 zone of the aortic arch, C — Deployment of the peripheral stent graft at the origin of the left common carotid artery, D — Completion angiography: 1 — Stent graft delivery system, 2 — Diagnostic catheter-guide wire system in the ascending aorta, 3 — Stent graft in the aortic arch, 4 — Peripheral stent graft in the left common carotid artery, 5 — Carotid-subclavian bypass, 6 — Isolated aneurysm.

можным из-за высокого риска развития эндолика. В связи с анатомическими особенностями и необходимостью создания оптимальной проксимальной посадочной зоны стент-графта была избрана следующая тактика лечения:

1) I этап — ввиду отсутствия адекватной площадки для имплантации стент-графта применена методика с перекрытием левых общей сонной и подключичной артерий (имплантация стент-графта в зону Z1 дуги аорты) с выполнением фенестрации эндопротеза *in situ* при помощи гибкой иглы в устье левой общей сонной артерии через открытый доступ к общей сонной артерии. Перед началом операции проведена калибровка оборудования для вспомогательной навигации, получено комбинированное с флюорографическим совмещенное объемное КТ-изображение (рис. 2).

2) II этап — выполнено сонно-подключичное шунтирование для реваскуляризации левой подключичной артерии.

Первым этапом выделена левая общая сонная артерия, взята на держалки. С учетом острого угла дуги аорты с целью заведения системы доставки в область дуги аорты, использована техника с захватом проводника эндоваскулярной петлей через доступ к плечевой артерии и созданием постоянного натяжения системы, с техническими трудностями

проводник позиционирован в восходящем отделе аорты (рис. 3А). В условиях навязанной сверхчастой желудочковой стимуляции с частотой 160–180 мс последовательно заведены, позиционированы и имплантированы два стент-графта Lifetech AN-KURA TAA2828B200 mm в зону Z1 с перекрытием устьев левой общей сонной и левой подключичной артерий (рис. 3В). Под визуальным контролем пунктирована левая общая сонная артерия через выполненный ранее доступ, установлен интродьюсер 7F. Выполнена фенестрация стент-графта *in situ* при помощи гибкой иглы для фенестрации в устье левой общей сонной артерии. Произведена последовательная баллонная дилатация фенестры в стент-графте баллонными катетерами 5,0 x 30 мм и 7,0 x 20 мм. Выполнена имплантация периферического стент-графта 8 x 37 мм в устье левой общей сонной артерии (рис. 3С).

Вторым этапом в одно время одной бригадой в условиях гибридной операционной выполнено сонно-подключичное шунтирование: сформированы проксимальный и дистальный анастомозы конец-в-бок левой общей сонной и подключичной артерий нитью Prolen 6,0 с помощью протеза из политетрафторэтилена (ПТФЭ) диаметром 8 мм. При контрольной ангиографии: оптимальное позиционирование стент-графта, отсутствие эндоликов, все

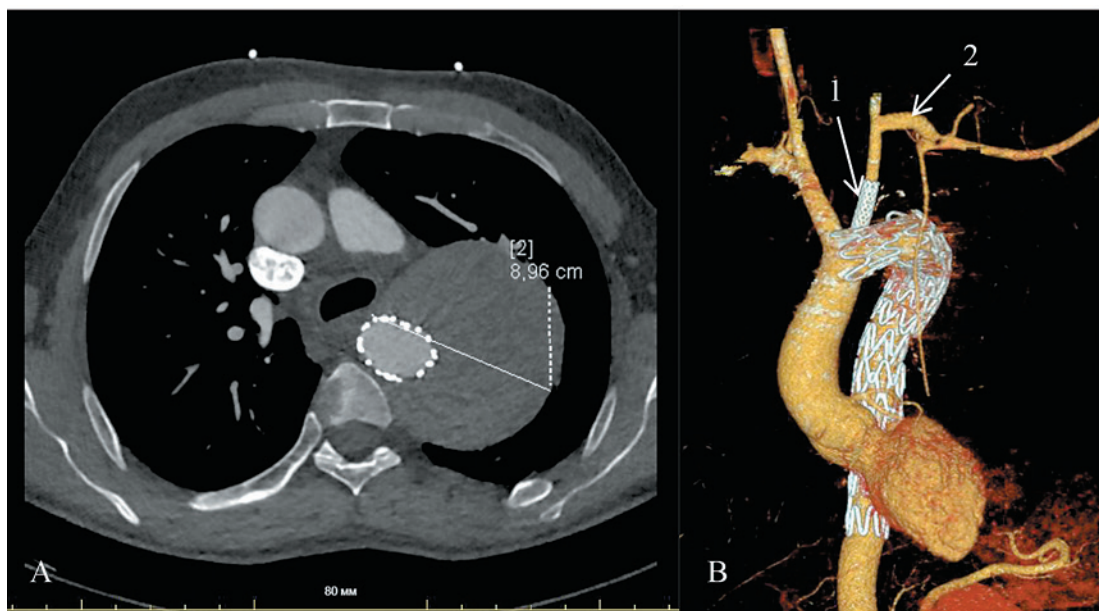


Рис. 4. Послеоперационная МСКТ-аортография

А — аксиальный срез на уровне перешейка аорты, В — трехмерная реконструкция. 1 — периферический стент-графт в устье левой общей сонной артерии, 2 — шунт между левой общей сонной и левой подключичной артериями.

Figure 4. Postoperative Multislice CT Aortography

А — Axial slice at the level of the aortic isthmus, В — Three-dimensional reconstruction. 1 — Peripheral stent graft at the origin of the left common carotid artery, 2 — Bypass between the left common carotid and left subclavian arteries.

брахиоцефальные ветви контрастируются удовлетворительно (рис. 3D). На операционном столе гибридной операционной выполнена МСКТ-ангиография дуги аорты и брахиоцефальных артерий, ранее имплантированные устройства проходимы. По данным интраоперационного ультразвукового исследования — кровоток по брахиоцефальному стволу, левой общей сонной и левой подключичной артериям магистральный. Суммарная длительность операции составила 280 мин., общая кровопотеря — 200 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент активизирован на 1-е сутки после операции. На 3-и сутки выполнена контрольная МСКТ-аортография (рис. 4), по данным которой эндоликов не обнаружено, просвет аневризмы частично тромбирован. Пациент в стабильном состоянии выписан на 7-е сутки после операции, под амбулаторное наблюдение сосудистых хирургов в поликлинике ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

По данным контрольной МСКТ-аортографии, выполненной через 12 месяцев после хирургического лечения, признаков эндоликов не отмечается, визуализируется полное тромбирование полости аневризмы, частичное уменьшение ее размеров. Стент-графт не деформирован, дистальный конец модуля расположен на уровне ножек диафрагмы. Брахиоцефальный ствол, левая общая сонная артерия контрастируются без дефектов, периферический стент-графт без признаков миграции, стенозов. Левая подключичная артерия контрастируется через сонно-подключичный шунт.

Обсуждение

Роль открытой хирургической стратегии в лечении коарктации аорты уже доказана многолетним опытом в данной области, и, хотя до сих пор предпринимаются усилия для определения показаний к каждому виду пластики, польза этого метода для продолжительности и качества жизни неоспорима [1]. Большинство пациентов с первичным лечением по поводу коарктации аорты подвергаются открытой хирургии, особенно это касается новорожденных и младенцев, в то время как установка стента является предпочтительным вмешательством у подростков и взрослых [12]. В процессе развития технологий хирургии отошли от методик «конец-в-конец» или техники подключичного лоскута, распространенных до 70-х годов XX века, и в настоящее время наибольшее распространение получила техника расширенного анастомоза «конец-в-конец» [12].

По данным мировой литературы расширение грудного отдела аорты после открытого хирургиче-

ского лечения коарктации аорты наблюдается примерно в 13 % случаев, образование аневризм — в 9 % случаев [4]. Однако это касается в основном ранних послеоперационных осложнений со средним периодом наблюдения до 13 лет. Длительное послеоперационное наблюдение пациентов (более 10 лет) после истмопластики описано в нескольких исследованиях с небольшой выборкой [4, 11, 12], однако крупных рандомизированных исследований не проводилось. Несмотря на то, что прогресс в хирургической технике на данный момент позволяет рутинно устранять коарктацию аорты, проблема возникновения осложнений в настолько отдаленном послеоперационном периоде все еще остается актуальной.

Аневризма грудного отдела аорты, как и любое мультифокальное заболевание, имеет множество этиологических факторов. К самым частым причинам возникновения расширения аорты в этой области относят длительный анамнез гипертонической болезни, в особенности у пациентов с низкой приверженностью к лечению и, соответственно, высокими цифрами артериального давления. Также немаловажным фактором является наличие в анамнезе дегенеративных заболеваний соединительной ткани, в большей степени этому подвержены больные с синдромом Марфана и синдромом Элерса-Данлоса [8]. Средний возраст постановки диагноза при данных этиологических причинах составляет 60–70 лет. Однако существует крупная когорта молодых пациентов, у которых выявление данного заболевания представляет большие трудности. Клиническая картина часто бывает неспецифична — возникают симптомы поражения близлежащих к аневризме органов в результате их компрессии расширенной аортой [9], а иногда и вовсе — заболевание протекает бессимптомно. Для таких пациентов обнаружение аневризмы часто является случайной находкой. Важным фактором остается присутствие в анамнезе перенесенных хирургических вмешательств на грудном отделе аорты, в том числе и по поводу ее коарктации [13].

Лечение возникших аневризм часто усложняется измененной после первичного вмешательства анатомией органа, например, возможно вовлечение в патологический процесс брахиоцефальных сосудов [14]. Подобные обстоятельства влекут за собой повышенный риск ятрогенных осложнений в ходе хирургического лечения. Особенно это актуально у больных, отобранных для открытых реконструкций [10]. С целью снижения этих рисков возможно использование эндоваскулярных технологий с применением дополнитель-

ных методов визуализации. В случае данного пациента применение трехмерной навигации было оправдано, поскольку имела место короткая проксимальная посадочная зона для имплантации короны стент-графта, присутствовали большие риски миграции модуля в гигантский мешок аневризмы. Для корректной визуализации пораженного участка требовалось бы введение большого количества контрастного вещества, что в данном случае удалось избежать.

Выводы

Применяемые малоинвазивные стратегии лечения оправданы и доказали свою эффективность и безопасность. Для пациентов с аневризмой дуги аорты, ранее перенесших процедуру истмопластики по поводу коарктации аорты, возможно использование гибридных хирургических методов при условии соблюдения технической целесообразности и наличия подготовленной команды сосудистых хирургов, анестезиологов и операционных сестер. Применение дополнительного метода визуализации в виде КТ-навигации является большим преимуществом в руках сосудистого хирурга, поскольку понижает потребность в применении контрастного вещества, тем самым сокращая риски почечной недостаточности в послеоперационном периоде, позволяя снизить риски интраоперационных осложнений у пациентов с измененной анатомией за счет более наглядного подхода.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа поддержана ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. / This work was supported by Almazov National Medical Research Centre.

Список литературы / References

1. Serfontein SJ, Kron IL. Complications of coarctation repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:206–11. DOI:10.1053/pcsu.2002.31488. PMID: 11994880.
2. Senser EM, Misra S, Henkin S. Thoracic Aortic Aneurysm: A Clinical Review. *Cardiol Clin.* 2021 Nov;39(4):505–515. DOI:10.1016/j.ccl.2021.06.003. PMID: 34686263.
3. Cruz Hernández A, Ortiz JLC, Silva Estrada JA. Giant early post-surgical aneurysm of the aortic arch in an infant. *Cardiol Young.* 2023 Dec;33(12):2649–2650. DOI:10.1017/S1047951123003360. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37905344.
4. Somers T, Nies HMJM, van Kimmenade RRJ, et al. Necessity of life-long follow-up after surgery for coarctation of the aorta: a case series of very late false aneurysm formation. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Feb 16;6(2):ytac073. DOI:10.1093/ehjcr/ytac073. PMID: 35233500; PMCID: PMC8881378.
5. Qureshi AM, Qureshi SA. Stenting of coarctation of the aorta — “Once and for all?” *Catheter Cardiovasc Interv.* 2023;102:966–967. DOI:10.1002/ccd.30884.
6. Tystad Lund K, Tangen GA, Manstad-Hulaas F. Electromagnetic navigation versus fluoroscopy in aortic endovascular procedures: a phantom study. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2017 Jan;12(1):51–57. DOI:10.1007/s11548-016-1466-4. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27492068.
7. Eagleton MJ. Updates in Endovascular Procedural Navigation. *Can J Cardiol.* 2022 May;38(5):662–671. DOI:10.1016/j.cjca.2022.02.020. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35240249.
8. Asta L, D’Angelo GA, Marinelli D, et al. Genetic Basis, New Diagnostic Approaches, and Updated Therapeutic Strategies of the Syndromic Aortic Diseases: Marfan, Loeys-Dietz, and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Aug 20;20(16):6615. DOI: 10.3390/ijerph20166615. PMID: 37623198; PMCID: PMC10454608.
9. Veremyev NE, Ibragimov AN, Bendov DV. False aneurysm of the ascending aorta due to pericardial mesothelioma // Scientific aspect. 2023;17(5):2098–2103. EDN HRNGYL. In Russian [Веремьев Н.Е., Ибрагимов А.Н., Бендов Д.В. Ложная аневризма восходящей аорты вследствие мезотелиомы перикарда // Научный аспект. 2023;17(5):2098–2103. EDN HRNGYL].
10. Chernyavskiy MA, Chernov AV, Kazantsev AN. Implantation of a fenestrated stent graft in a patient with a thoracic aortic aneurysm // *Xirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova=Surgery. The magazine named of N. I. Pirogov.* 2023;2:111–114. In Russian [Чернявский М.А., Чернов А.В., Казанцев А.Н. Имплантация фенестрированного стент-графта у пациента с аневризмой грудного отдела аорты // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2023;2:111–114]. DOI:10.17116/hirurgia2023021111. EDN XRXTWT.
11. Chen SS, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, et al. Prevalence and prognostic implication of restenosis or dilatation at the aortic coarctation repair site assessed by cardiovascular MRI in adult patients late after coarctation repair. *Int J Cardiol.* 2014 May 1;173(2):209–15. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.02.012. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24631116.
12. Suradi H, Hijazi ZM. Current management of coarctation of the aorta. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015 Nov 18;2015(4):44. DOI: 10.5339/gcsp.2015.44. PMID: 26779519; PMCID: PMC4710863.
13. Arakelyan VS, Kidakoev RZG, Bucacello RG, et al. Technical aspects as predictors of the development

of recoarctation / Bulletin of the A. N. Bakulev National Academy of Sciences. Cardiovascular diseases. 2023;24(3):206–211. In Russian [Аракелян В.С., Кидаков Р.З.Г., Букацелло Р.Г. и др. Технические аспекты как предикторы развития рекоарктации/ Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023;24(3):206–211]. DOI:10.24022/1810-0694-2023-24-3-206-211. EDN CPUQYT.

14. Chernyavsky MA, Zherdev NN, Chernova DV, et al. The case of hybrid surgical treatment of a sacral aneurysm of the aortic arch in a patient with newly diagnosed aortic coarctation / Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):130–132. In Russian [Чернявский М.А., Жердев Н.Н., Чернова Д.В. и др. Случай гибридного хирургического лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты у пациента с впервые выявленной коарктацией аорты / Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):130–132]. DOI 10.15829/1560-4071-2018-11-130-132. EDN YPHUPZ.

Информация об авторах:

Рзаев Эмиль Фархадович, клинический ординатор 2 года по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поплавский Евгений Олегович, клинический ординатор 2 года по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ванюркин Алмаз Гафурович, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пантелеева Юлия Константиновна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернова Дарья Викторовна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галанская Таисия Александровна, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Emil F. Rzaev, Second-year Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeniy O. Poplavskiy, Second-year Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Almaz G. Vanyurkin, Junior Researcher, Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Yulia K. Panteleeva, Junior Researcher, Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Darya V. Chernova, Junior Researcher, Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Taisia A. Galanskaya, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail A. Chernyavsky, Ph.D., Head of Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre.

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Чупров М. П., Морозов З. А., Магилевец А. И., Шматков М. Г.,
Абрамова Г. Н., Ермаков Е. Ю., Ломовцева Е. А., Базылев В. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия

Контактная информация:

Чупров Максим Петрович,
ФГБУ «Федеральный центр
сердечно-сосудистой хирургии»
Минздрава России,
ул. Стасова, 6, Пенза, Россия, 440071.
E-mail: maks13chup@bk.ru

Статья поступила в редакцию 02.08.2024
и принята к печати 24.12.2024

Резюме

Актуальность. Согласно современным представлениям, развитие контраст-индуцированного повреждения почек после эндоваскулярных вмешательств может негативно влиять на результаты лечения и повышать летальность. **Цель:** оценить частоту развития контраст-индуцированного острого повреждения почек и его влияние на результаты лечения у пациентов после эндоваскулярного протезирования грудного отдела аорты. **Материалы и методы.** В исследование включены 107 больных, которым выполнялось эндоваскулярное протезирование грудной аорты. Пациенты разделены на 2 группы: группа 1 — с контраст-индуцированным острым повреждением почек и группа 2 — без почечного повреждения. У всех пациентов оценивался возраст, коморбидный статус, уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации (до вмешательства, через 24, 48, 72 часа и перед выпиской). Оценка риска развития КИ-ОПП проводилась по шкале R. Mehran. **Результаты.** Из всех отобранных пациентов КИ-ОПП диагностирована у 20 (18,7 %). Больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких ($p = 0,04$), постинфарктным кардиосклерозом ($p = 0,05$), хронической сердечной недостаточностью ($p = 0,02$), фракцией выброса левого желудочка менее 40 % ($p = 0,016$) и заболеваниями почек ($p = 0,002$) в первой группе было достоверно больше, чем во второй. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами риска развития контраст-индуцированного повреждения почек явились возраст пациента (ОШ 1,076; 95 % ДИ [1,00–1,15]; $p = 0,0049$) и объем используемого контраста (ОШ 1,019; 95 % ДИ [1,01–1,03]; $p = 0,001$). **Заключение.** Несмотря на высокую частоту развития контраст-индуцированного острого повреждения почек после эндопротезирования грудной аорты, послеоперационный период протекал благоприятно. Возраст и объем контраста являются факторами риска развития данного осложнения.

Ключевые слова: коморбидность, контрастное вещество, контраст-индуцированное острое повреждение почек, послеоперационный период, факторы риска, эндопротезирование грудной аорты

Для цитирования: Чупров М.П., Морозов З.А., Магилевец А.И. и др. Контраст-индуцированное острое повреждение почек у пациентов после эндопротезирования грудного отдела аорты. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 247-255. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-247-255. EDN: QFXJKY

CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS AFTER THORACIC AORTIC REPLACEMENT

Maksim P. Chuprov, Zahar A. Morozov, Anton I. Magilevets,
Mark G. Shmatkov, Galina N. Abramova, Evgeny Yu. Ermakov,
Elena A. Lomovtseva, Vladlen V. Bazylev

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

Corresponding author:

Maksim P. Chuprov,
Federal Center for Cardiovascular Surgery,
Stasova, 6, Penza, Russia, 440071.
E-mail: maks13chup@bk.ru

Received 02 August 2024; accepted 24
December 2024

Abstract

Introduction. According to modern concepts, the development of contrast-induced acute kidneys injury after endovascular interventions can negatively affect the results of treatment and can also increase the mortality level. **Objective.** To evaluate the incidence of contrast-induced acute kidney injury and its impact on treatment results of patients after endovascular replacement of the breast department aorta. **Materials and methods.** The study included 107 patients who underwent endovascular thoracic aortic replacement. Patients were divided into two groups: the first group with contrast induced acute kidney injury patients and the second group where patients were without any renal damages. Every patient was assessed for age, comorbid status, serum creatinine level and glomerular filtration rate (before intervention, after 24, 48, 72 hours and before discharge). The risk of developing CI-AKI was assessed using the R. Mehran scale. **Results.** Of all the selected patients, CI-AKI was diagnosed in 20 (18.7 %). The amount of patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease ($p = 0.04$), post-infarction cardiosclerosis ($p = 0.05$), chronic heart failure ($p = 0.02$), ejection fraction left ventricle less than 40 % ($p = 0.016$) and kidney diseases ($p = 0.002$) in the first group was significantly more than in the second group. According to the results of multivariate regression analysis of independent risk factors for the development of contrast-induced kidney damage were the patient's age (OR 1.076; 95 % CI [1.00–1.15]; $p = 0.0049$) and the volume of used contrast used liquid (OR 1.019; 95 % CI [1.01–1.03]; $p = 0.001$). **Conclusion.** Despite the high incidence of contrast-induced acute injury kidneys after endoprosthetics of the thoracic aorta the postoperative period for patients can be evaluated as favorable. The patient's age and contrast volume are the risk factors for the development of the postoperation complications.

Key words: comorbidity, contrast agent, contrast-induced acute kidney injury, endoprosthetics thoracic aorta, postoperative period, risk factors

For citation: Chuprov MP, Morozov ZA, Magilevets AI, et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients after thoracic aortic replacement. Translational Medicine. 2025; 12(3): 247-255. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-247-255. EDN: QFXJKY

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, КВ — контрастное вещество, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек, СКр — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭПГА — эндопротезирование грудного отдела аорты.

Введение

Увеличение использования эндоваскулярных процедур в последнее десятилетие привело к росту числа вмешательств, требующих применения контрастных веществ. Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) является актуальной проблемой и связано с широким распространением рентгеноконтрастных методов

диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Частота развития КИ-ОПП после эндоваскулярной пластики грудной аорты варьирует от 1 % до 34 % [2–4]. Такие вариации развития КИ-ОПП связаны с широким разнообразием критериев определения острого повреждения почек.

Развитие КИ-ОПП связывают с увеличением сроков пребывания в стационаре и экономических затрат на лечение, а также с более высокой летальностью [1, 2, 5]. В отечественной литературе отсутствуют исследования частоты развития КИ-ОПП и исходов у пациентов после эндопротезирования грудного отдела аорты (ЭПГА).

Цель: оценить частоту развития контраст-индуцированного острого повреждения почек и его влияние на результаты лечения у пациентов после эндоваскулярного протезирования грудного отдела аорты.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование течения периоперационного периода у пациентов после эндопротезирования грудной аорты, выполненного на базе ФГБУ ФЦССХ г. Пензы в период с января 2012 года по ноябрь 2022 года. В исследование были включены пациенты, которым выполнялось ЭПГА по поводу веретенообразной или мешотчатой аневризмы, острого и хронического расслоения аорты 3 типа по Де-Бейки, отсроченного протезирования грудной аорты при расслоении 1 типа по Де-Бейки, пенетрирующей атеросклеротической язвы, посттравматической ложной аневризмы аорты. Критериями исключения являлись перенесенная открытая операция на сердце или аорте с искусственным кровообращением в течение предыдущего месяца, наличие у пациента скомпрометированного почечного кровотока и диализ-зависимого повреждения почек, возраст менее 18 лет.

В соответствии с рекомендациями KDIGO, КИ-ОПП определялось при наличии у больного как минимум одного из следующих критериев: подъем уровня сывороточного креатинина (СКр) более 0,3 мг/дл (более 26,4 мкмоль/л) или относительное повышение уровня сывороточного креатинина в 1,5 раза от исходного значения, зафиксированное в течение 48 часов после введения контрастного препарата, или мочеотделение менее 0,5 мл на 1 кг массы тела в час в течение 6–12 часов [6]. В исследование были включены 107 пациентов, которым выполнялось ЭПГА. Участников разделили на две группы. В первую вошли 20 человек, у которых

диагностирована КИ-ОПП; вторую составили 87 пациентов без КИ-ОПП.

Всем пациентам перед вмешательством проводились общеклинические обследования, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки, выполнялись общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи. В пред- и послеоперационном периодах проводилось УЗИ сосудов нижних конечностей. Уровень СКр и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) фиксировались до вмешательства, через 24, 48, 72 часа и перед выпиской. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI.

Анемией считались состояния при уровне гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин [7].

Регистрировались антропометрические показатели, данные о сопутствующей патологии, предшествующих кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных исследованиях. Оценивали сроки пребывания в стационаре и летальность.

Все вмешательства выполнялись в рентген-операционной в условиях общей анестезии. Сосудистый доступ осуществлялся путем хирургического выделения бедренной артерии. Проводилась общая комбинированная анестезия с интубацией трахеи и ИВЛ. Для индукции анестезии использовались пропофол, фентанил, рокуроний. Анестезия поддерживалась ингаляционной подачей севофлурана, дробным введением фентанила. В периоперационном периоде исключалось использование нефротоксичных препаратов (ингибиторы АПФ/блокаторы АТ II, НПВС, метформин).

Определялся объем контраста, который был использован за время вмешательства. Для контрастирования применялись низкоосмолярные контрастные растворы (ультравист, омнипак).

С целью поддержания нормоволемии, интраоперационно проводилась инфузионная терапия сбалансированными солевыми растворами в объеме 3–5 мл/кг/ч. При развитии гипотензии (среднее АД менее 65) и отсутствии реакции на инфузионную терапию использовались катехоламины, преимущественно норэпинефрин. В послеоперационном периоде применялась стратегия ранней активизации пациента с последующим переводом на энтеральный путь приема жидкости. Волемия оценивалась по динамическим показателям центрального венозного давления, артериального давления, темпу диуреза, лабораторным показателям, ЭхоКГ.

Риск развития КИ-ОПП оценивался по шкале R. Mehran [8].

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель/Index	1 группа (КИ-ОПП), n = 20/ 1 group (CIN), n = 20			2 группа (без КИ-ОПП), n = 87/ 2 group (nCIN), n = 87			p
	n (%)	M±SD	95 % ДИ/ CI	n (%)	M±SD	95 % ДИ/ CI	
Возраст (лет)/Age (age)		61,9±9,6	[57,4–66,4]		52,6±13,9	[49,6–55,6]	0,58
Вес (кг)/Weight (kg)		89,7±15,2	[82,6–96,9]		84,2±15,2	[80,9–87,4]	0,79
Индекс массы тела (кг)		29,9±4,3	[27,8–31,9]		28,1±4,4	[27,1–29]	0,75
Пол (муж)	18 (90 %)		[0,69–0,97]	62 (71 %)		[0,61–0,79]	0,08
ГБ	16 (80 %)		[0,58–0,91]	71 (81 %)		[0,72–0,88]	0,86
ИБС	8 (40 %)		[0,21–0,61]	18 (20 %)		[0,13–0,3]	0,07
ФВ		53,2±11,5	[47,9–58,6]		59,1±7,1	[57,7–60,7]	0,66
ФВ < 40 %	3 (15 %)		[0,05–0,36]	2 (2,3 %)		[0,06–0,08]	0,016
ПИКС	5 (25 %)		[0,02–0,12]	8 (9 %)		[0,04–0,45]	0,05
ХСН	6 (30 %)		[0,02–0,13]	9 (10,3 %)		[0,05–0,18]	0,02
ФП	4 (20 %)		[0,08–0,4]	8 (9 %)		[0,04–0,45]	0,16
Курение	13 (65 %)		[0,17–0,42]	41 (47 %)		[0,36–0,57]	0,15
ХОБЛ	9 (45 %)		[0,25–0,65]	20 (23 %)		[0,15–0,32]	0,04
Анемия	5 (25 %)		[0,11–0,46]	17 (19,5 %)		[0,12–0,29]	0,58
Сахарный диабет	5 (25 %)		[0,11–0,46]	9 (10,3 %)		[0,05–0,18]	0,08
ОНМК в анамнезе	1 (5 %)		[0,01–0,23]	13 (14,9 %)		[0,08–0,23]	0,23
Заболевание почек	7 (35 %)		[0,18–0,56]	7 (8 %)		[0,03–0,15]	0,002
Онкология в анамнезе	2 (10 %)		[0,02–0,3]	2 (2,3 %)		[0,01–0,08]	0,1
КХ операция в анамнезе	7 (35 %)		[0,18–0,56]	19 (22 %)		[0,14–0,31]	0,21
РКИ	8 (40 %)		[0,21–0,61]	37 (42 %)		[0,32–0,53]	0,83

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ФВ — фракция выброса, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЗПТ — заместительная почечная терапия, КХ — кардиохирургическая операция, РКИ — рентгеноконтрастное исследование в предшествующие 7 дней, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.

Статистика

Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены как средние величины и стандартное отклонение (M±SD), численность группы (n), доля

от группы (%). Критический уровень значимости принят за $p < 0,05$. Полученные данные с асимметричным распределением сравнивались с помощью межгруппового непараметрического критерия Манна-Уитни. При правильном распределении данных различия между группами оценивались

при помощи метода Стьюдента. Качественные данные сравнивались с помощью межгруппового критерия хи-квадрат Пирсона.

Для выявления факторов риска развития КИ-ОПП использована логистическая регрессия. Для этого в многофакторную модель в качестве возможных предикторов были включены: возраст, вес, объем контрастного вещества, наличие анемии, гипертонической болезни, фракции выброса левого желудочка менее 40 %, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет (табл. 4). Для оценки предсказательной способности модели применен ROC-анализ (рис. 1). Критический уровень значимости принят за 0,05. Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Результаты

Из общего количества пациентов низкий риск развития КИ-ОПП по шкале R. Mehran был выявлен у 16 человек (14,9 %); в группу умеренного риска вошли 10 больных (9,3 %); высокий риск отмечался у 1 пациента (0,93 %).

Среди всех пациентов КИ-ОПП диагностирована у 20 (18,7 %).

В обеих группах отмечалось повышение СКр на следующий день после операции. Однако в первой группе повышение СКр продолжалось до 48 часов после операции, а во второй — СКр уже начинал снижаться и перед выпиской был ниже исходных значений. Показатели СКр первой группы перед выпиской были выше исходных значений (табл. 3).

Сравнительный анализ показал, что СКФ во всех временных интервалах была ниже в первой группе, чем во второй. Статистически значимое

снижение СКФ в сравнении с исходными значениями наблюдалось через 48 часов после операции в обеих группах ($p = 0,03$).

Сравнительный анализ пациентов двух групп не выявил статистически достоверной разницы по таким показателям, как возраст, вес, пол, сопутствующая патология (ГБ, ИБС, ФП, анемии, сахарный диабет), курение, ОНМК и онкология в анамнезе, кардиохирургические вмешательства и рентгеноконтрастные исследования. Больных с сопутствующей ХОБЛ ($p = 0,04$), ХСН ($p = 0,02$), ПИКС ($p = 0,05$), фракцией выброса левого желудочка менее 40 % ($p = 0,016$) и заболеваниями почек ($p = 0,002$) в группе КИ-ОПП было достоверно больше, чем во второй группе (табл. 1).

Объем контраста, используемого во время процедуры, был достоверно выше в группе с КИ-ОПП ($240 \pm 45,2$ против $130,5 \pm 31,4$; $p = 0,05$). Анализ осложнений в послеоперационном периоде показал, что в группе с КИ-ОПП был 1 пациент с желудочно-кишечным кровотечением, 1 пациент с ОНМК по ишемическому типу, 1 больному потребовался 1 сеанс гемодиализа; в группе лиц без КИ-ОПП был 1 пациент с ОНМК по геморрагическому типу. Длительность госпитализации была выше у больных с КИ-ОПП, но без статистической значимости ($p = 0,53$). Летальности в первой группе не было, во второй группе умер один пациент, у которого на 5-е послеоперационные сутки развилось тяжелое ОНМК по геморрагическому типу.

По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами риска развития КИ-ОПП явились возраст пациента (ОШ 1,076; 95 % ДИ [1,00–1,15]; $p = 0,0049$) и объем используемого контраста (ОШ 1,019; 95 % ДИ [1,01–1,03]; $p = 0,001$) (табл. 4).

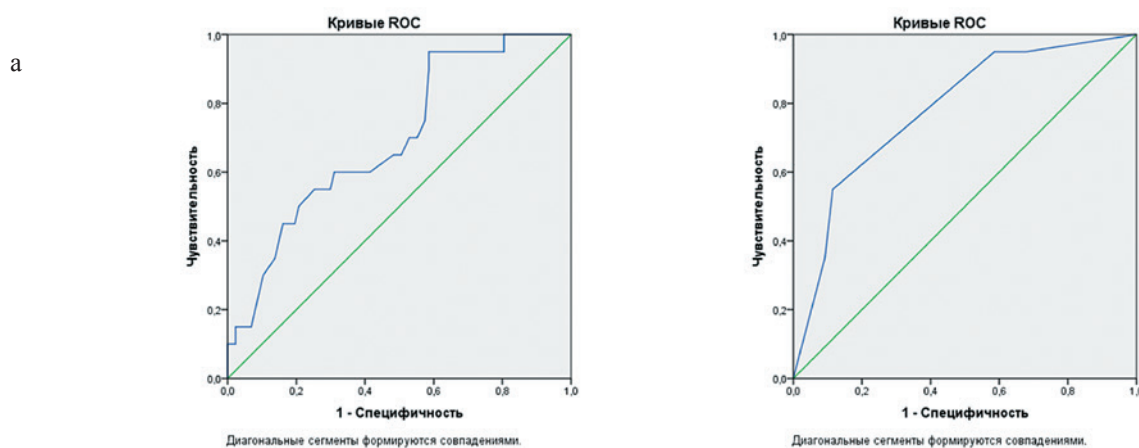


Рис. 1. Кривая ROC-анализа для возраста пациентов (а) и объема контраста (б)

Figure 1. ROC assay curve for patient age (a) and contrast volume (b)

Таблица 2. Оценка риска развития КИ-ОПП по шкале R. Mehran

Table 2. Assessment of the risk of developing CI-AKI according to the R. Mehran scale

Показатель/Index	1 группа (КИН), n = 20/ 1 group (CIN), n = 20	2 группа (без КИН), n = 87/ 2 group (nCIN), n = 87	p
Низкий риск развития КИ-ОПП, n (%)	4 (20)	12 (13,7)	0,48
Умеренный риск развития КИ-ОПП, n (%)	7 (35)	3 (3,4)	0,001
Высокий риск развития КИ-ОПП, n (%)	1 (5)	0 (0)	0,037

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели периоперационного периода

Table 3. Clinical and laboratory parameters of the perioperative period

Показатель/Index	1 группа (КИ-ОПП), n = 20/ 1 group (CIN), n = 20			2 группа (без КИ-ОПП), n = 87/ 2 group (nCIN), n = 87			p
	n (%)	M±SD	95 % ДИ/CI	n (%)	M±SD	95 % ДИ/CI	
Креатинин, до операции		111,9±28,4	[98,6–125,2]		92,8±17,6	[89–96,6]	0,56
Креатинин, 24 ч		142,6±27,1	[57,7–171,4]		98±18,7	[88,3–95,4]	0,17
Креатинин, 48 ч		187,4±56,2	[129,9–225,3]		97±18,9	[94,1–102]	0,13
Креатинин, 72 ч		159,7±56,6	[161,1–213,7]		91,7±18,5	[93–101,1]	0,25
Креатинин, выписка		119,9±21,1	[133,2–186,2]		88,6±15,6	[87,8–95,7]	0,23
СКФ, до операции		71,6±19,2	[110,1–129,8]		88,6±17,8	[85,3–91,9]	0,52
СКФ, 24 ч		51,8±10,9	[62,5–80,7]		83,4±17,7	[84,8–92,5]	0,13
СКФ, 48 ч		38,8±11,5	[46,7–56,9]		84,9±18,5	[79,6–87,2]	0,03
СКФ, 72 ч		48,7±14,6	[33,4–44,3]		89,6±18,4	[80,9–88,9]	0,08
СКФ, выписка		64,5±14,6	[41,9–65,6]		91,8±16,7	[85,7–93,6]	0,22
Объем контраста (мл)		240±45,2	[214–265]		130,5±31,4	[111–165]	0,05
ОНМК п/о период	1 (0,05)		[0,009–0,23]	1 (0,01)		[0,002–0,06]	0,25
ЖКК п/о период	1 (0,05)		[0,009–0,23]	0 (0)		[0–0,04]	0,037
ЗПТ п/о период	1 (0,05)		[0,009–0,23]	0 (0)		[0–0,04]	0,037
Госпитализация (сут.)		10,4±4,2	[7,2–13,3]		6,9±3,7	[6,5–9,4]	0,53
Летальность	0 (0)		[0–0,16]	1 (0,01)		[0,002–0,06]	0,63

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, п/о период — послеоперационный период, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЗПТ — заместительная почечная терапия.

При применении ROC-анализа площадь под кривыми составила 0,7 (а) и 0,78 (б), что говорит о достаточной предсказательной способности модели (рис. 1).

Обсуждение

Эндоваскулярные методы лечения становятся все более распространенными для пациентов с различной патологией грудного отдела аорты.

Таблица 4. Результаты многофакторного регрессионного анализа для исследуемых показателей

Table 4. Results of multivariate regression analysis for the studied indicators

Показатель	p	ОШ	95 % ДИ	
			Нижняя	Верхняя
Возраст (лет)	0,049	1,076	1,00	1,15
Вес (кг)	0,154	1,036	0,98	1,08
Объем контраста	0,001	1,019	1,01	1,03
Анемия (НВ < 120 г/л)	0,922	0,998	0,97	1,03
Гипертоническая болезнь	0,192	3,16	0,56	7,78
Хроническая сердечная недостаточность	0,154	0,261	0,04	1,65
Фракция выброса левого желудочка менее 40 %	0,995	0,992	0,07	4,63
Сахарный диабет	0,598	0,669	0,15	2,98
Заболевания почек	0,264	1,012	0,97	1,02

Примечание: *ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Сами рентгеноконтрастные процедуры усложняются, что нередко сопровождается увеличением объема вводимых рентгеноконтрастных веществ и осложнениями, в том числе КИ-ОПП. При этом с каждым годом становится более тяжелым контингент больных, направляемых на рентгеноконтрастные исследования, наблюдается высокая доля коморбидности, в том числе растет число лиц с уже имеющейся почечной дисфункцией [9].

В клинической практике для определения риска развития КИ-ОПП рекомендуется использовать шкалу R. Mehran [6, 8]. В нашей работе риск развития КИ-ОПП по шкале R. Mehran выявлен у 27 человек (25,2 %) от общего числа пациентов. В группе с установленным КИ-ОПП только 12 больных (60 %) имели различные степени риска развития данного осложнения. В нашем исследовании частота развития КИ-ОПП составила 18,7 %, что ниже прогнозных показателей. Возможно, оценка мультиморбидности и использование ее индексных значений позволит более точно выявлять пациентов с риском развития КИ-ОПП [10].

По современным представлениям возраст и коморбидный статус пациента, а также путь введения, объем и тип используемого контрастного вещества могут влиять на вероятность развития КИ-ОПП [10, 11]. Вероятность развития КИ-ОПП увеличивается до 50 % у больных с наличием нескольких факторов риска (ФР) или имеющейся почечной патологией [6]. Проведенные исследования показывают негативное влияние таких ФР, как артериальная

гипертензия (АГ), острая и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сниженная сократительная способность миокарда левого желудочка, сахарный диабет, анемия, прием нефротоксичных препаратов [1, 2, 9, 11]. Наше исследование подтверждает эти данные. В группе с КИ-ОПП было статистически значимо больше пациентов с ХСН, ПИКС, ФВ менее 40 %, сопутствующими заболеваниями почек и ХОБЛ. Проведенный регрессионный анализ показал, что факторами риска развития КИ-ОПП достоверно являются возраст больного и объем КВ, который использовался во время процедуры. Чем старше пациент, тем выше степень коморбидности.

В нашем исследовании всем пациентам контраст вводился только внутриаартериально, в отличие от других работ, где анализируются данные больных, в том числе и после внутривенного введения контраста [12, 13]. Различные авторы показывают, что методика гидратации эффективна для предотвращения снижения функции почек лишь у лиц, которые подверглись внутриаартериальному введению контрастного препарата. У больных с внутривенным введением контраста эффективности от гидратации отмечено не было [11]. Возможно, что адекватная периоперационная инфузионная терапия была одним из факторов доброкачественного течения и снижения случаев развития КИ-ОПП в нашем исследовании, относительно данных, приводимых другими авторами.

В нашей работе, в соответствии с рекомендациями KDIGO, показатели уровня сывороточного креатини-

на после введения контраста оценивались в течение первых 72 часов [8]. Согласно современным исследованиям, снижение фильтрационной функции почек может сохраняться до 48–72 часов [7, 8, 12]. В нашем исследовании это мнение также подтверждается. Максимальный прирост сывороточного креатинина в обеих группах наблюдался через 48 часов после введения КВ с последующим снижением и нормализацией показателей к выписке из стационара.

ОНМК продолжает оставаться одним из серьезных осложнений после ЭПГА, с частотой развития от 1,2 % до 8,2 % [13]. У 1 пациента из группы КИ-ОПП развился ишемический инсульт. Обширное внутримозговое кровоизлияние стало причиной летального исхода у 1 пациента в группе без КИ-ОПП.

Длительность пребывания в стационаре была больше в группе с КИ-ОПП, однако без достоверных статистических различий ($p = 0,53$). Различные научные исследования связывают развитие КИ-ОПП с плохим прогнозом, более высокой частотой осложнений и летальностью [2, 12, 13]. Однако наше исследование не подтверждает данные утверждения, КИ-ОПП протекало доброкачественно, так как основные показатели функции почек в течение госпитального периода вернулись к исходным значениям. На наш взгляд, дальнейшие проспективные исследования различных стратегий, направленных на протекцию функции почек при рентгеноконтрастных эндоваскулярных процедурах, являются перспективными.

Заключение

По нашим данным, КИ-ОПП после ЭПГА составило 18,7 %. Несмотря на высокую частоту развития этого осложнения, послеоперационный период протекал благоприятно. Возраст и объем контраста являются факторами риска развития данного осложнения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Paraskevas KI, Geroulakos G, Vlahakos DV. Contrast-induced nephropathy after endovascular aneurysm repair, carotid and peripheral interventions // *Current Vascular Pharmacology*. 2020;18(5):531–532.
2. Drews JD, Patel HJ, Williams DM, et al. The impact of acute renal failure on early and late outcomes after thoracic aortic endovascular repair // *The Annals of thoracic surgery*. 2014;97(6):2027–2033.

3. Jeon YH, Bae CH. The risk factors and outcomes of acute kidney injury after thoracic endovascular aortic repair // *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;49(1):15–21.

4. Upchurch JrGR, Escobar GA, Azizzadeh A, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines of thoracic endovascular aortic repair for descending thoracic aortic aneurysms // *Journal of vascular surgery*. 2021;73(1):55S–83S.

5. Kawatani Y, Kurobe H, Nakamura Y, et al. The ratio of contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate as a predictor of contrast-induced nephropathy after endovascular aortic repair // *The Journal of Medical Investigation*. 2018;65(1.2):116–121.

6. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):179–184.

7. Mironova OYu, Sivakova OA, Fomin VV. Contrast-induced nephropathy in patients with stable coronary artery disease and one-year prognosis // *Eurasian Journal of Cardiology*. 2020;3:100–105. In Russian [Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Фомин В.В. Контраст-индуцированная нефропатия у больных стабильной ишемической болезнью сердца и однолетний прогноз // *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;3:100–105].

8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1393–1399.

9. Lavrishcheva YuV, Konradi AO, Yakovenko AA, Zakharov MV. Methodological aspects of prevention of contrast-induced acute kidney injury in angiographic studies and interventions using radiopaque drugs // *Translyatsionnaya medicina=Translational medicine*. 2020;7(4):83–90. In Russian [Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А., Захаров М.В. Методические аспекты профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек при ангиографических исследованиях и вмешательствах с использованием рентгеноконтрастных препаратов // *Трансляционная медицина*. 2020;7(4):83–90].

10. Aryev AL, Chesnokov AA, Dzakhova SD, et al. Multimorbidity as one of the predictors of the risk of developing contrast-induced nephropathy in geriatric practice // *Nefrologiya=Nephrology*. 2017;21(1):34–38. In Russian [Арьев А.Л., Чесноков А.А., Дзахова С.Д. и др. Мультиморбидность как один из предикторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии в гериатрической практике // *Нефрология*. 2017;21(1):34–38].

11. Sinitsyn VE, Filatova DA, Mershina EA. Contrast-induced acute renal injury: the current state of the issue // *Medicinskaya vizualizaciya=Medical imaging*. 2022;26(1):27–39. In Russian [Синицын В.Е., Филатова Д.А., Мершина Е.А. Контраст-индуцированное острое

почечное повреждение: современное состояние вопроса // Медицинская визуализация. 2022;26(1):27–39].

12. Wu MY, Lo WC, Wu YC, et al. The incidence of contrast-induced nephropathy and the need of dialysis in patients receiving angiography: A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Medicine. 2022;9:862534.

13. Chen SW, Lee KB, Napolitano MA, et al. Complications and management of the thoracic endovascular aortic repair // Aorta. 2020;8(03):049–058.

Информация об авторах:

Чупров Максим Петрович, к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии ФГБУ ФЦССХ Минздрава России;

Морозов Захар Анатольевич, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ФЦССХ Минздрава России;

Магилевец Антон Игоревич, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии ФГБУ ФЦССХ Минздрава России;

Шматков Марк Георгиевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ФЦССХ Минздрава России;

Абрамова Галина Николаевна, к.м.н., врач-кардиолог ФГБУ ФЦССХ Минздрава России;

Ермаков Евгений Юрьевич, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии ФГБУ ФЦССХ Минздрава России;

Ломовцева Елена Александровна, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии ФГБУ ФЦССХ Минздрава России;

Базылев Владлен Владленович, д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ ФЦССХ Минздрава России.

Authors information:

Maksim P. Chuprov, PhD Med, anesthesiologist-resuscitator at Dept. of Anesthesiology and Intensive care of the Federal Center of Cardiovascular Surgery;

Zahar A. Morozov, doctor of the department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Federal Center for Cardiovascular Surgery;

Anton I. Magilevets, head of Dept of Anesthesiology and Intensive Care Federal Center of Cardiovascular Surgery;

Mark G. Shmatkov, head of the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Federal Center for Cardiovascular Surgery;

Galina N. Abramova, PhD Med, cardiologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery;

Evgeny Yu. Ermakov, anesthesiologist-resuscitator at Dept. of Anesthesiology and Intensive care of the Federal Center of Cardiovascular Surgery;

Elena A. Lomovtseva, anesthesiologist-resuscitator at Dept. of Anesthesiology and Intensive care of the Federal Center of Cardiovascular Surgery;

Vladlen V. Bazylev, DM Sci (habil.), professor, chief physician of the Federal Center of Cardiovascular Surgery.

ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМ С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМ КАРДИОПРОТЕКТОРОМ, ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ, КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ *IN VIVO*

Никифоров А. И.^{1,2}, Шульмейстер Г. А.¹, Истомина М. С.^{1,2},
Королев Д. В.^{1,3}, Мурин И. В.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени
В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет», Институт химии, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Королев Дмитрий Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru

Статья поступила в редакцию 02.09.2024
и принята к печати 17.12.2024

Резюме

Актуальность. Липосомальные системы доставки лекарств находят все большее применение в клинической практике благодаря их способности улучшать фармакокинетический профиль и снижать системную токсичность препаратов. Квинакрин является перспективным препаратом с доказанной кардиопротекторной и противовирусной активностью, однако его использование ограничено побочными эффектами. Разработка липосомальной формы квинакрин (QLPS) может позволить преодолеть эти ограничения и повысить эффективность таргетной доставки. **Цель.** Изучение физико-химических свойств синтезированного липосомального квинакрин с различной концентрацией фосфолипидов, кинетики высвобождения действующего вещества и биораспределения *in vivo*. **Материалы и методы.** Использовались коммерчески доступные реактивы: фосфолипиды, холестерин, витамин Е. Физико-химические характеристики липосом (гидродинамический диаметр, полидисперсность, дзета-потенциал) исследовались с помощью метода координатного рассеяния света. Морфология липосом изучалась при помощи просвечивающей электронной микроскопии. Исследование биораспределения проводилось на лабораторных мышах с использованием метода флуоресцентной визуализации *in vivo*. **Результаты.** В ходе работы исследованы физико-химические характеристики липосом, выполнено сравнение двух

образцов с различной концентрацией фосфолипидов, описан их профиль высвобождения и биораспределение. **Заключение.** Разработанный липосомальный квинакрин обладает оптимальными физико-химическими характеристиками. Полученные данные о профилях высвобождения действующего вещества и особенностях биораспределения *in vivo* являются основой для дальнейшей разработки эффективных и безопасных препаратов на этой платформе.

Ключевые слова: биораспределение, доставка лекарств, квинакрин, кинетика высвобождения, липосомы, наночастицы

Для цитирования: Никифоров А.И., Шульмейстер Г.А., Истомина М.С. и др. Получение липосом с инкапсулированным кардиопротектором, исследование физико-химических свойств, кинетики высвобождения и биораспределения *in vivo*. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 256-267. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-256-267. EDN: OSPQRW

MAKING OF LIPOSOMES WITH ENCAPSULATED CARDIOPROTECTOR, STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES, RELEASE KINETICS AND BIODISTRIBUTION *IN VIVO*

Alexey I. Nikiforov^{1,2}, Galina A. Shulmeyster¹, Maria S. Istomina^{1,2},
Dmitry V. Korolev^{1,3}, Igor V. Murin⁴

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State University, Institute of Chemistry, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitry V. Korolev,
Almazov National Medical Research Centre,
Parchomenko ave., 15 B, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru

Received 02 September 2024; accepted
17 December 2024

Abstract

Background. Liposomal drug delivery systems are increasingly used in clinical practice due to their ability to improve the pharmacokinetic profile and reduce the systemic toxicity of drugs. Quinacrine is a promising drug with proven cardioprotective and antiviral activity, however, its use is limited by side effects. The development of a liposomal form of quinacrine (QLPS) can overcome these limitations and increase the efficiency of targeted delivery. **Objective.** To study the physicochemical properties of synthesized liposomal quinacrine with different concentrations of phospholipids, the kinetics of the release of the active substance and biodistribution *in vivo*. **Design and method.** Commercially available reagents were used: phospholipids, cholesterol, vitamin E. The physicochemical characteristics of liposomes (hydrodynamic diameter, polydispersity, zeta potential) were studied using the coordination light scattering method. The morphology of liposomes was studied using transmission electron microscopy. The biodistribution study was carried out on laboratory mice using *in vivo* fluorescence imaging. **Results.** In the course of the work, the physicochemical characteristics of liposomes were studied, two samples with different concentrations of phospholipids were compared, their release profile and biodistribution were described. **Conclusion.** The developed liposomal quinacrine has optimal physicochemical characteristics. The obtained data on the active substance release profiles and the features of biodistribution *in vivo* are the basis for the further development of effective and safe drugs on this platform.

Key words: biodistribution, drug delivery, liposomes, nanoparticles, quinacrine, release kinetics

For citation: Nikiforov AI, Shulmeister GA, Istomina MS, et al. Preparation of liposomes with an encapsulated cardioprotector; study of physicochemical properties, release kinetics and biodistribution in vivo. Translation- al Medicine. 2025; 12(3): 256-267. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-256-267. EDN: OSPQRW

Список сокращений: ДВ — действующее вещество, ИПД — индекс полидисперсности, ИЦЗ — индоцианин зеленый, ЛПС — липосомы, ФЛП — фосфолипиды, ХС — холестерин, DLS — динамическое рассеяние света, ELS — электрофоретическое рассеяние света, QLPS — липосомы с инкапсулированным квинакрином.

Введение

В настоящее время существует высокий спрос на системы доставки лекарств, которые обеспечат высокую эффективность и низкую токсичность [1]. Использование для этого различных наночастиц является весьма перспективным направлением исследований, так как их можно применять для доставки лекарств с низкой биодоступностью и необычным биологическим распределением [2]. В качестве такой системы можно использовать липосомы (ЛПС), что позволит осуществлять доставку препарата [3], уменьшить побочные действия за счет меньшего распределения действующего вещества (ДВ) в организме [4], а также существенно пролонгировать эффект от ДВ. Помимо этого, фосфолипиды по своей природе амфифильны, что позволяет инкапсулировать как гидрофильные, так и гидрофобные препараты. При этом гидрофильные действующие вещества включаются в водное ядро, а гидрофобные — в фосфолипидную оболочку [5]. Также благодаря своему строению ЛПС биосовместимы и обладают хорошей текучестью и гибкостью. Их можно значительно модифицировать, присоединяя различные лиганды, добавляя в состав разные химические вещества, таким образом значительно меняя их характеристики и адаптируя под различные цели.

Достаточно большое количество липосомальных препаратов проходят клинические испытания. Первым образцом, одобренным для использования в странах Европы и США, является липосомальный доксорубин. Его используют для лечения таких заболеваний, как саркома Капоши и рецидивирующий рак яичников [6, 7]. ЛПС также действуют для доставки различных витаминов, например, витамина В12. При исследованиях было показано, что такой способ применения витамина В12 демонстрирует высокую эффективность за до-

статочно короткий промежуток времени, что в некоторых случаях является очень важной характеристикой [8]. Также была испытана липосомальная форма витамина С [9]. Исследования показали, что она имеет ряд преимуществ перед традиционной формой. Это, к примеру, ускоренное всасывание в кишечнике, более высокая стабильность, защита кишечника от потенциально раздражающих агентов и высокая биодоступность. Кроме различных витаминов исследовались также и другие минералы, например, магний. Согласно исследованию [10], липосомальный магний имел более высокую биосовместимость по сравнению с традиционными формами, применяемыми для доставки магния (хелат, бисглицинат).

В статье [11] сообщается об оценке терапевтического потенциала липосомы, нацеленной на митохондрии миокарда. В качестве действующего вещества при этом используется ресвератрол, природное полифенольное соединение с кардиопротекторным действием. Улучшена кардиопротекторная эффективность верапамила за счет повышения биодоступности с помощью инкапсуляции в ЛПС [12]. Кардиопротекторный эффект подтвержден гистопатологическими исследованиями. Фармакокинетические исследования показали улучшение биодоступности по сравнению со свободными препаратами.

Квинакрин — лекарственный препарат, обладающий и флуоресцентными, и кардиопротекторными свойствами. Представляет собой кристаллический порошок желтого цвета. Квинакрин был синтезирован в 30-х годах 20-го века как флуоресцентный краситель. Вскоре была обнаружена его противомаларийная и антипаразитарная активность [13]. В последние несколько десятилетий появились статьи, показывающие способность квинакрин положительно влиять на постишемическое восстановление миокарда [14, 15]. В настоящее время обнаружена активность квинакрин против коронавируса COVID-19 [16–20].

В работе синтезируемый препарат липосомального квинакрин позиционируется как средство пассивной направленной доставки в ишемизированный миокард за счет разницы проницаемости сосудов здоровой и ишемизированной тканей для

его защиты от ишемического и реперфузионного повреждения, что приводит к уменьшению размера инфаркта [21].

Целью данного исследования был синтез ЛПС с инкапсулированным квинакрином (QLPS) в различных условиях, а также изучение физико-химических характеристик полученных липосом и кинетики высвобождения действующего вещества. Принципиально было выбрано одно действующее вещество и указан один вид постобработки, ввиду ограниченности исследования.

Материалы и методы

В качестве действующего вещества в работе был использован квинакрин марки Quinacrine dihydrochloride $\geq 90\%$ (Sigma-Aldrich, Германия).

В качестве компонентов липидной пленки ЛПС применяли фосфолипид (ФЛП) фосфотидилхолин L- α -Phosphatidylcholine 14–29 % (Sigma-Aldrich, Германия). Для упрочнения липидной мембраны использовался холестерин $\geq 92,5\%$ (Sigma-Aldrich, Германия). Предотвращение окисления и химическую стойкость обеспечивал альфа-токоферола ацетат (витамин E) DL- α -Tocopherolacetate (Sigma-Aldrich, Германия).

Для синтеза ЛПС в работе использовался метод гидратации тонких пленок. Сущность метода заключалась в упаривании раствора фосфолипидов на стенках круглодонной колбы для получения тонкой пленки при помощи ротационного испарителя. Далее полученную пленку сушили и подвергали гидратации водным раствором квинакрина концентрацией 1 мг/мл. В пленку также включался холестерин (ХС) для придания жесткости в структуре [29] и для повышения плотности упаковки ФЛП [30]. При синтезе использовались две концентрации фосфолипидов: 5 мг/мл и 20 мг/мл. Молярное соотношение ФЛП:ХС составляло 5:1. При различных концентрациях фосфолипидов метод синтеза не изменялся.

При синтезе липосомального квинакрина с концентрацией ФЛП 20 мг/мл реактивы в количестве 300 мг ФЛП и 75 мг ХС помещались в круглодонную колбу объемом 1000 мл и заливались 15 мл хлороформа при перемешивании. Для предотвращения окисления липидов добавлялся α -токоферола ацетат (витамин E) в количестве 30 мкл. Растворитель упаривали на ротационном испарителе (RE-5000 Rotary Evaporator, China) при скорости вращения 35 мин⁻¹ под вакуумом (Labport N 810, KNF, Germany) без нагревания до образования тонкой пленки. Затем пленку досушивали при температуре водяной бани $35 \pm 5^\circ\text{C}$ до состо-

яния прозрачности в течение 50 минут. Параллельно готовился водно-спиртовой гидратирующий раствор квинакрина, который затем вводился в колбу для формирования ЛПС. Растворяли 15 мг квинакрина в 15 мл смеси этилового спирта и дистиллированной воды с соотношением 1:1. После окончания формирования пленки гидратирующий раствор вводился в колбу, и происходило формирование «больших» ЛПС с включенным в них квинакрином.

Для прослеживания пути распространения QLPS в кровотоке животного в гидратирующий раствор добавляли индоцианин зеленый (ИЦЗ) в концентрации 1 мг/мл.

С целью получения однослойных нано-ЛПС применялся ультразвук. Для этого полученные на первом этапе ЛПС подвергали воздействию ультразвука с помощью прибора УЗГ13-0,1/22 (НИИ ТВЧ, Россия). Частота ультразвука составляла 20 кГц, время обработки — 15 минут.

Готовую суспензию ЛПС переливали в коническую полипропиленовую пробирку емкостью 50 мл и хранили в холодильнике при температуре $+4^\circ\text{C}$ до дальнейшего использования.

Для замены растворителя (этанол + вода) на физиологический раствор применялся метод диализа. Использовались диализные мешки с пористостью 12–14 кДа. Диализ проводился в 2-литровом химическом стакане 2 раза против дистиллированной воды и 2 раза против физиологического раствора. Время каждого диализа составляло 1 час при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке (200 мин⁻¹).

В первом диализате не было обнаружено свободного квинакрина, из чего можно сделать вывод о его 100 % инкапсуляции.

Метод синтеза с концентрацией фосфолипидов 5 мг/мл полностью аналогичен методу, описанному выше, за исключением соотношения реагентов. Использовались 75 мг фосфолипидов, 15 мг холестерина, 15 мл хлороформа в качестве растворителя и 10 мкл α -токоферола ацетата. Для гидратации пленки вместо водно-спиртового раствора применялся физиологический раствор.

Распределение по размерам и дзета-потенциал ЛПС изучали в водной среде при помощи метода динамического рассеяния света (Dynamic Light Scattering — DLS) и метода электрофоретического рассеяния света (ELS — Electrophoretic Light Scattering) соответственно с помощью прибора Zetasizer Ultra (Malvern Instruments, UK). Использовались следующие параметры прибора. DLS: время накопления корреляционной функции составляло 120 секунд, распределение по размерам

измерялось в трех повторностях, температура образца составляла 25°C, использовался метод анализа General Purpose, ELS: температура 25°C, Analysis model — Auto Mode. Дополнительные настройки были выставлены по умолчанию. Обеспыливание коллоидного раствора не проводилось. За средний гидродинамический размер принималось значение Z-average, которое рассчитывалось по первичным данным Size Distribution Intensity.

Спектрофотометрические характеристики материалов определялись при помощи спектрофотометра Unico 2802s (UnicoSys, USA).

Микрофотографии «больших» многослойных ЛПС были получены при помощи светового микроскопа Nikon Microscope Eclipse E200 (Japan).

Морфология нанолипосом изучалась при помощи Transmission Electron Microscope HT7800 Series (Hitachi, Japan). Использованы подложки Nickel Grids Formvar Support Films 200 Mesh (Zongjingkei Technology, China).

Для определения количества квинакрина использовался спектрофотометрический метод. Построение калибровочной зависимости оптической плотности раствора от концентрации делали для проб с содержанием квинакрина 0,0039, 0,0043, 0,0049, 0,0056, 0,0065, 0,0078 и строили калибровочную зависимость, по которой затем определяли количество вещества в пробах.

Для построения калибровочной зависимости степени поглощения от концентрации действующего вещества исследовался спектр поглощения водного раствора квинакрина и определялись максимумы полос поглощения. Спектр поглощения показал, что водный раствор квинакрина имеет три полосы поглощения: 273, 424 и 444 нм. Наиболее интенсивное поглощение наблюдается при 273 нм. Калибровка и дальнейшие измерения проводились именно на этой полосе поглощения.

Профиль высвобождения действующего вещества — квинакрина, изучался следующим образом. Образец QLPS с инкапсулированным квинакрином объемом 15 мл помещался в диализный мешок с диаметром пор 12–14 кДа, шириной 33 мм, длиной 120 мм. Края мешка фиксировались стандартными зажимами. Собранный мешок помещали в полипропиленовый стакан объемом 1000 мл, в который заливали 500 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) с pH = 7,4. Образец перемешивался на магнитной мешалке со скоростью 150 с⁻¹. Проводился периодический отбор проб в объеме 2 мл. Этот объем компенсировался PBS буфером. Отобранная проба анализировалась спектрофотометрически.

Уровень световой отдачи образцов QLPS, меченных ИЦЗ, *in vivo* на биомоделях исследовался

методом флуоресцентной визуализации на флуоресцентном томографе IVIS Lumina LT Series III (PerkinElmer, USA). Прибор имел встроенные фильтры для ИЦЗ с максимумом длины волны поглощения 745 нм и испускания 820 нм.

Для мониторинга биораспределения и накопления QLPS, меченных ИЦЗ, *in vivo* во времени использовались крысы стока Wistar, массой 270 г ± 10 %. Предварительно животных вводили в наркоз 5 % наркозом на основе изофлурана (Аерран, Baxter) в боксе предварительной подготовки. Затем животные были помещены в камеру, где на протяжении всего периода визуализации подвергались индивидуальному масочному 1,5 % наркозу с помощью интегрированной анестезиологической магистрали. Температура тела животных во время съемки поддерживалась на уровне 37 °C. Детекция флуоресцентного свечения проводилась непосредственно сразу после введения препарата, на 5-й и 10-й минутах. Вводился 1 мл QLPS, меченных ИЦЗ, в хвостовую вену крыс. Для сравнения: аналогичное количество ИЦЗ, растворенного в физиологическом растворе (0,9 % NaCl), было введено второму животному. В качестве контроля и для вычитания фонового сигнала автофлуоресценции в экспериментах было задействовано интактное животное, которому внутривенно вводили 1 мл 0,9 % NaCl. Визуализация осуществлялась при следующих настройках аппаратуры: binning — 2, exposition — auto.

Эксперимент для каждой группы (QLPS-ИЦЗ, свободный ИЦЗ) проводился трехкратно. Группа состояла из одного экспериментального и одного контрольного животного.

Результаты и обсуждение

Для получения QLPS в работе применялся метод гидратации/регидратации тонкой пленки. Суть метода состоит в упаривании раствора фосфолипидов на дне круглодонной колбы для получения тонкой пленки (см. схему на рис. 1). Бислой формируется, как правило, из различных по своему происхождению фосфолипидов. Для придания жесткости бислою возможно использование холестерина [22]. Его наличие позволяет сохранить структуру липосом и повысить прочность липидного бислоя. Также важным этапом в синтезе является включение в состав антиоксидантов, используемых для предотвращения нежелательного окисления липидов. Антиоксиданты делятся на два типа в зависимости от механизма действия: превентивные (снижают скорость инициации цепной реакции) или гасящие (препятствуют развитию цепной реакции) [23]. В работе использовался

прерывающий цепь антиоксидант витамин Е. Его главная функция — дезактивация свободных радикалов и предотвращение образования или распада гидропероксидов жирных кислот [24]. Далее полученную пленку сушили и гидратировали, а затем проводили инкапсуляцию лекарственных веществ приготовленным раствором. Главным преимуществом данного метода является простота освоения, однако он имеет некоторые недостатки: полученные таким образом липосомы характеризуются низкой эффективностью инкапсуляции гидрофильных веществ [25], а также в процессе синтеза формируются многослойные липосомы, неоднородные по форме и размеру и с высокой полидисперсностью [26, 27].

Для создания однослойных везикул с высокой монодисперсностью после инкапсуляции вещества прибегали к ультразвуковой обработке. Для этих целей в работе использовался диспергатор. Суть заключалась в обработке полученной дисперсии звуковыми волнами высокой частоты, в результате чего возможно получение однослойных и гомогенных липосом. Главным недостатком такой процедуры является нагрев раствора во время обработки, в результате чего возможны окисление и гидролиз липидов, составляющих липосомальную оболочку [28]. Однако данный недостаток легко компенсировался выдержкой на охлаждающей бане.

Результаты исследования на световом микроскопе суспензии «больших» QLPS (рис. 2а), полученных гидратацией тонкой пленки, показали, что образуются ЛПС сферической формы различных размеров, требующих уточнения другими методами.

Липосомы представляют собой везикулы, наполненные раствором действующего вещества при атмосферном давлении. Поэтому при введении об-

разца в вакуумированную колонну электронного микроскопа происходит разрушение QLPS, высыхание и кристаллизация действующего вещества в состоянии нанокристаллов (рис. 2б). Поэтому для получения фотографий липосом методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) в качестве протектора на стадии синтеза 2 (гидратация) вводился 2 % раствор глюкозы. Этот способ позволил получить отчетливые снимки QLPS (рис. 2в). Как видно из ПЭМ-фотографии, везикулы имеют шарообразную форму и размер от 200 до 300 нм, что совпадает с данными DLS. Внутренность везикулы скорее похожа на твердый кристалл квинакрин. По-видимому, это связано с пробоподготовкой, в ходе которой нанесенный на сетку образец высушивался. Жизнеспособность QLPS в колонне электронного микроскопа составляла несколько секунд, затем под действием перегрева электронным пучком происходил их распад на листы фосфолипидов и более мелкие кристаллы квинакрин (рис. 2г).

Распределение QLPS по размерам с концентрацией ФЛП 20 мг/мл, полученное методом DLS, до и после ультразвуковой обработки представлено на рисунке 3б. Распределение до ультразвуковой обработки имеет два максимума (табл. 1), соответствующих 93,0 и 1039,0 нм, и относительно высокий индекс полидисперсности (ИПД), равный 0,77. Максимум дзета-потенциала таких ЛПС составил -80,1 мВ (рис. 3а.1), что говорит о хорошей коллоидной устойчивости суспензии. В результате ультразвуковой обработки происходит переформирование QLPS и образуются предположительно однослойные ЛПС, объемное распределение которых по размерам имеет один максимум со значением 242,3 нм. Дзета-потенциал в результате такой обработки существенно уменьшился до значения



Рис. 1. Схема синтеза липосом с инкапсулированным квинакрином

Figure 1. Scheme of liposome synthesis with encapsulated quinacrine

-45,5 мВ. Однако такой дзета-потенциал также гарантирует устойчивость водного коллоидного раствора. После диализа и замены растворителя с водно-спиртового на физиологический раствор объемное распределение QLPS по размерам также имело один максимум со средним размером 279,8 нм. То есть проведение диализа и замена растворителя существенным образом не влияют на распределение QLPS по размерам. Индекс полидисперсности также не изменился.

В образце, в котором в качестве дисперсной среды использовался физиологический раствор, определить дзета-потенциал не удалось ввиду сжатия двойного электрического слоя из-за свойств полярного электролита.

Для исследования устойчивости коллоидной системы суспензии QLPS во времени проводились измерения размеров ЛПС через 1 и 2 недели после синтеза (рис. 3б, 4 и 5). Размер ЛПС, содержащих квинакрин, практически не изменился с течением времени, что говорит о хорошей коллоидной устойчивости полученных образцов во времени (табл. 1)

В процессе синтеза исследовалась возможность получения ЛПС с пониженным содержанием ФЛП в оболочке для возможного получения сразу однослойных ЛПС. Для этого количество ФЛП в реакционной массе было уменьшено с 20 до 5 мг/мл. Предположение оказалось верным, и преимущественный размер ЛПС составил около

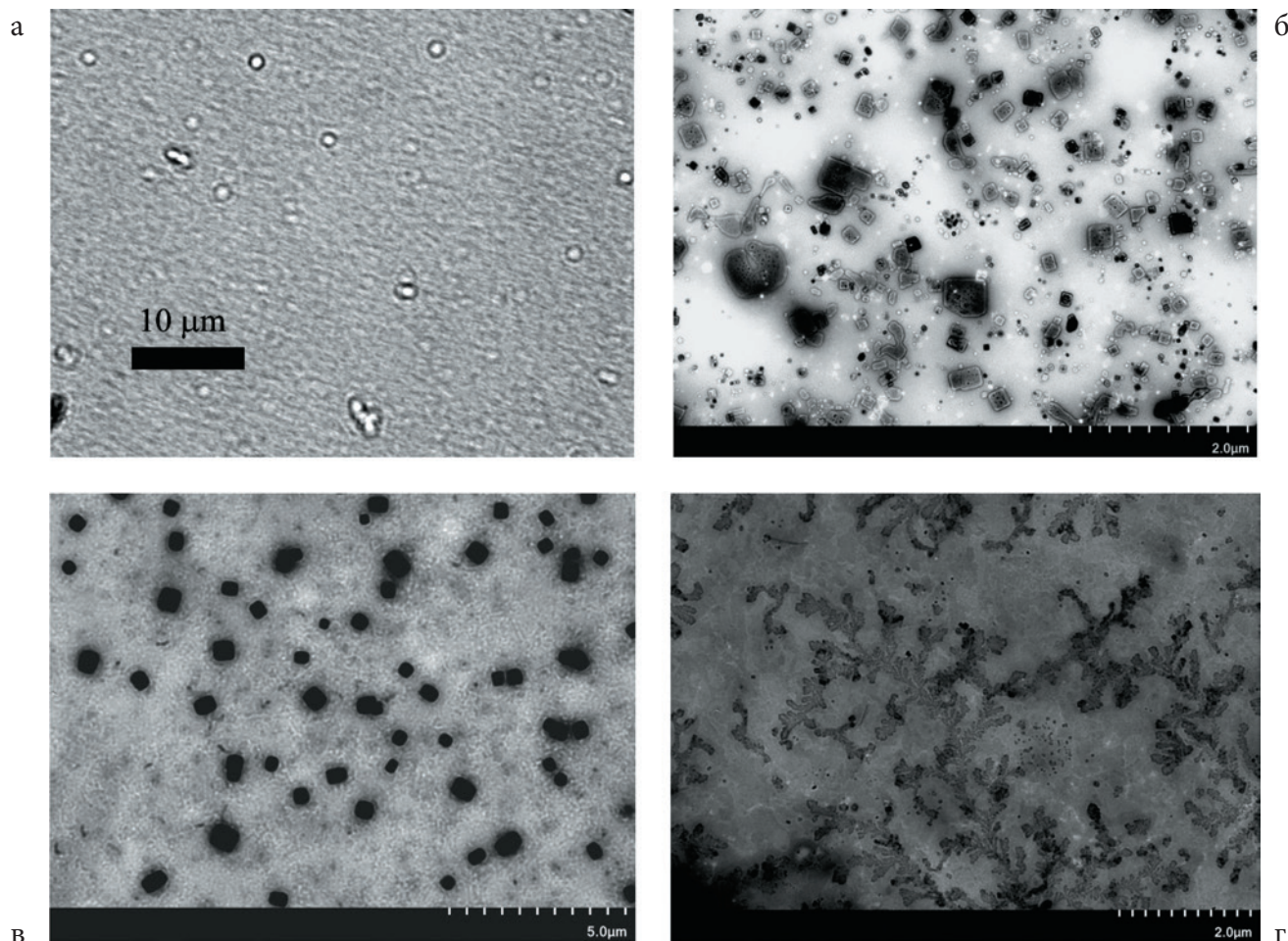


Рис. 2. Результаты исследования на световом микроскопе:

а — микроскопическое изображение «больших» ЛПС; б — ПЭМ-изображение кристаллов квинакрина, при разрушении QLPS в электронном микроскопе; в — QLPS с криопротектором; г — разрушение QLPS с криопротектором перегревом электронным пучком

Figure 2. The results of the study using a light microscope:

а — microscopic image of “large” LPS, б — TEM image of quinacrine crystals when QLPS is destroyed in an electron microscope, в — QLPS with a cryoprotector, д — destruction of QLPS with a cryoprotector by overheating of an electron beam

Таблица 1. Характеристики QLPS с концентрацией ФЛП 20 мг/мл

Table 1. Characteristics of QLPS with a FLP concentration of 20 mg/ml

№	Наименование	Гидродинамический диаметр, нм	Дзета-потенциал, мВ	PDI
1	QLPS до УЗГ	93/1039,0 ± 5	-80 ± 4	0,77 ± 0,02
2	QLPS после УЗГ	242 ± 13	-45 ± 2	0,34 ± 0,08
4	QLPS после диализа	279 ± 9	—	0,3 ± 0,1
5	QLPS спустя 1 неделю	233 ± 15	—	0,24 ± 0,03
6	QLPS спустя 2 недели	270 ± 11	—	0,34 ± 0,03

Таблица 2. Характеристики QLPS с концентрацией ФЛП 5 мг/мл

Table 2. Characteristics of QLPS with a FLP concentration of 5 mg/ml

№	Наименование	Гидродинамический диаметр, нм	Дзета-потенциал, мВ	PDI
1	QLPS до УЗГ	300,0 ± 20	-25 ± 2	0,27 ± 0,04
2	QLPS без ХС до УЗГ	1209 ± 42	—	0,45 ± 0,05
4	QLPS без ХС после УЗГ	51/361 ± 14	—	0,27 ± 0,06

300 нм (рис. 3в.1) с достаточно низким индексом полидисперсности равным 0,27 (табл. 2). Следовательно, оказалось возможным при такой упрощенной схеме синтеза сразу получить преимущественно однослойные ЛПС, содержащие квинакрин. Удалось определить дзета-потенциал полученных таким образом QLPS, который составил -25,9. Это значение является пограничным для коллоидной устойчивости водных растворов.

Исследовалась возможность получения однослойных QLPS по отработанной схеме с содержанием ФЛП 5 мг/мл без добавления ХС. У полученных образцов наблюдается широкое объемное распределение по размерам с преобладающим размером ЛПС в микронной области (рис. 2г.2). Средний диаметр ЛПС составил 1209 нм. Индекс полидисперсности имел относительно высокое значение — 0,45 (табл. 2). Очевидно, что такой образец нуждался в ультразвуковой (УЗГ) обработке. После УЗГ обработки по принятой схеме диаметр ЛПС уменьшился до наноразмеров и имел два максимума распределения 51,0 и 361,3 нм, а индекс полидисперсности составил 0,27. Такие ЛПС также возможно использовать на практике.

Распределение по размерам QLPS, полученных использованием пониженной концентрации ФЛП,

не менялось во времени, так же, как и для липосомального квинакрин с содержанием ФЛП 20 мг/мл.

Кинетика высвобождения действующего вещества — квинакрин проводилась для образцов QLPS с содержанием ФЛП в исходной реакционной смеси 5 мг/мл и 20 мг/мл с добавлением ХС и без. Кривые высвобождения для образцов показаны на рисунке 4.

Для образца QLPS с содержанием ФЛП 5 мг/мл заметное высвобождение действующего вещества заканчивается к 210 часам с начала эксперимента (рис. 4а). ХС незначительно укрепляет липидную мембрану ЛПС и незначительно влияет на ее проницаемость для данного вида ЛПС.

Для образца QLPS с содержанием ФЛП 20 мг/мл заметное высвобождение действующего вещества заканчивается к более позднему времени: около 300 часов с начала эксперимента (рис. 4б). Это свидетельствует о более затрудненном выходе лекарственного вещества из более плотной липидной оболочки. Также этот факт подтверждается при сравнении степени поглощения, пропорциональной концентрации квинакрин, двух разных образцов — с содержанием ФЛП 5 мг/мл и 20 мг/мл. В последнем образце максимальная достигаемая концентрация квинакрин в два раза меньше. Наличие ХС в образцах

с содержанием ФЛП 20 мг/мл существенно влияет на плотность и проницаемость липидной мембраны и сильнее затрудняет выход действующего вещества (рис. 4б). Варьируя рассмотренные факторы, можно легко моделировать скорость и степень высвобождения квинакрина из QLPS, применяя эти закономерности при разработке реальных лекарственных препаратов.

При сравнении физико-химических характеристик QLPS с концентрацией ФЛП 5 мг/мл и 20 мг/мл невозможно сделать вывод о наибо-

лее выгодной концентрации. Содержание ФЛВ 20 мг/мл дает большее количество липидных слоев и, как следствие, больший гидродинамический диаметр, а полидисперсность возрастает. При этом возрастает и прочность липосом, что влияет на вероятность их разрушения в кровотоке при использовании для доставки лекарств. QLPS с концентрацией ФЛП 5 мг/мл имеют низкую полидисперсность. При этом прочность их заметно ниже, что можно компенсировать путем введения в состав ХС.

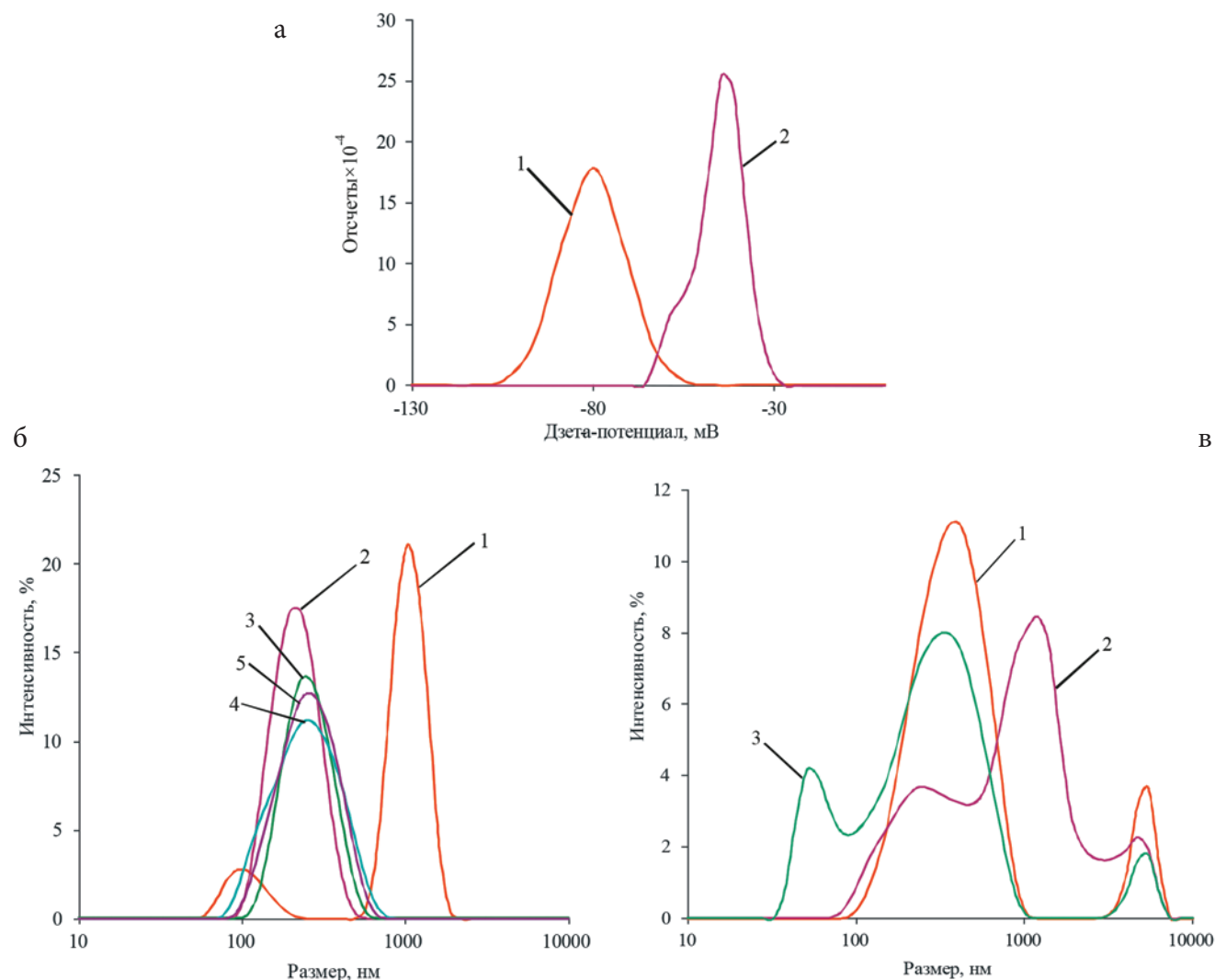


Рис. 3. Физико-химические свойства QLPS:

а — дзета-потенциал QLPS с концентрацией ФЛП 20 мг/мл, 1 — до УЗГ, 2 — после УЗГ; б — объемное распределение QLPS по размерам с концентрацией ФЛП 20 мг/мл, 1 — до УЗГ, 2 — после УЗГ, 3 — после диализа, 4 — спустя неделю, 5 — спустя 2 недели; в — объемное распределение QLPS по размерам с концентрацией ФЛП 5 мг/мл, 1 — до УЗГ с ХС, 2 — до УЗГ без ХС, 3 — после УЗГ без ХС

Figure 3. Physico-chemical properties of QLPS:

а — zeta potential of QLPS with a FLP concentration of 20 mg/ml, 1 — before ultrasound, 2 — after ultrasound; б — volumetric distribution of QLPS in size with a FLP concentration of 20 mg/ml, 1 — before ULTRASOUND, 2 — after ultrasound, 3 — after dialysis, 4 — after a week, 5 — after 2 weeks; в — volumetric distribution of QLPS by size with a concentration of FLP 5 mg/ml, 1 — up to HCG with HC, 2 — up to HCG without HC, 3 — after grog without HS

Профиль высвобождения для QLPS с содержанием ФЛП 5 мг/мл и 20 мг/мл различен. Из QLPS с концентрацией ФЛП 20 мг/мл высвобождается в 2 раза меньше ДВ, чем из QLPS с концентрацией ФЛП 5 мг/мл. По-видимому, толщина оболочки значительно влияет на количество высвобождаемого ДВ. При введении в состав ХС скорость и степень высвобождения также снижаются. Возможно,

прочность оболочки, увеличенная за счет введения ХС, также влияет на процесс высвобождения ДВ. Заметное высвобождение заканчивается примерно к 100 часам при содержании ФЛП 5 мг/мл и к 200 часам — при содержании ФЛП 20 мг/мл.

Для прослеживания пути распространения QLPS в кровотоке животного в гидратирующий раствор дополнительно добавляли флуоресцент-

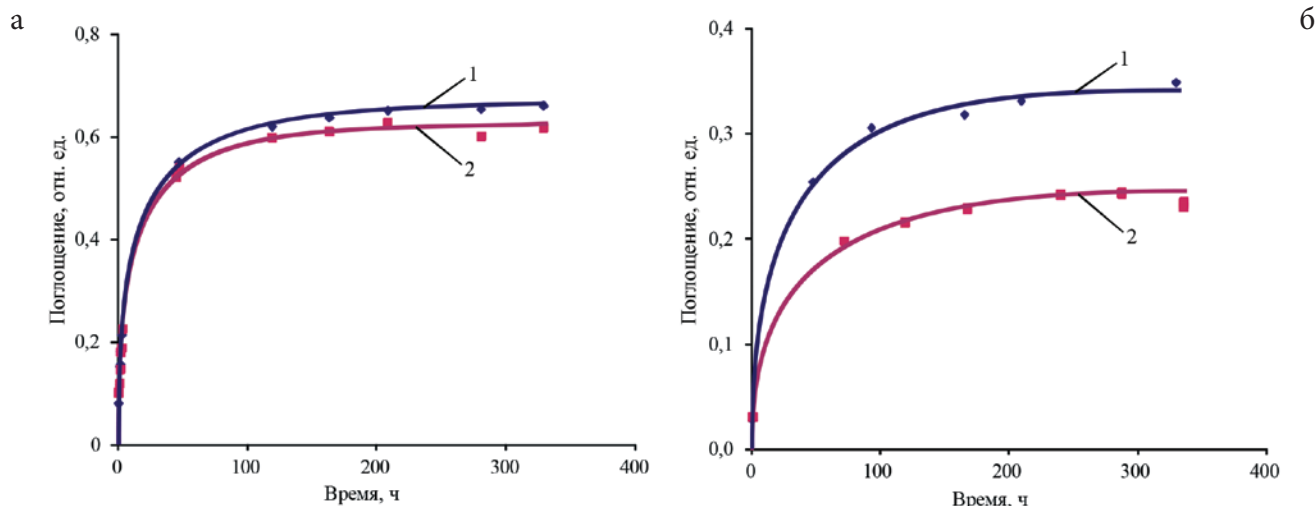


Рис. 4. Кривые высвобождения квинакрина из QLPS:

а — содержание ФЛП 5 мг/мл; б — содержание ФЛП 20 мг/мл; 1 — без ХС; 2 — с добавлением ХС

Figure 4. Quinacrine release curves from QLPS:

а — FLP content of 5 mg/ml; б — FLP content of 20 mg/ml; 1 — without HC; 2 — with HC addition

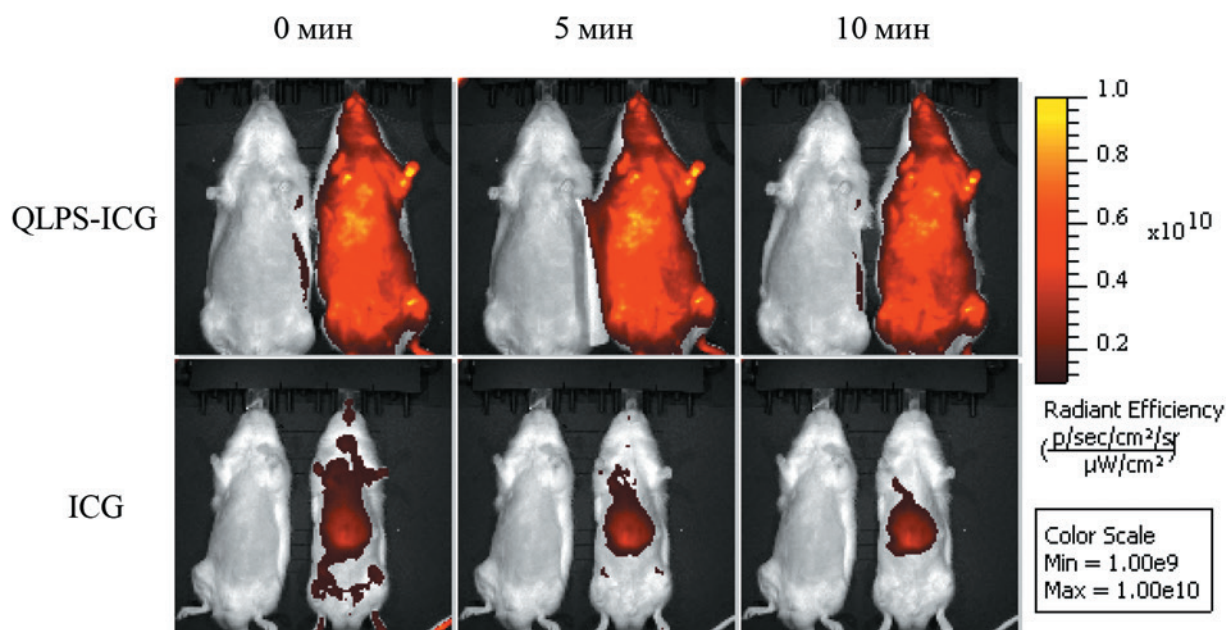


Рис. 5. Исследование распределения во времени QLPS, меченных флуоресцентным красителем ICG

Figure 5. Investigation of the time distribution of QLPS labeled with ICG fluorescent dye

ный краситель индоцианин зеленый. Это обусловлено тем, что собственная флуоресценция квинакрина находится в зеленой области спектра, где наблюдается значительная аутофлуоресценция живых тканей и шерсти животного, что крайне затрудняет регистрацию полезного сигнала. Флуоресценция ИЦЗ лежит в ближней ИК области спектра, которая является прозрачной для живых тканей (так называемое окно прозрачности).

При введении в системный кровоток наночастиц QLPS-ИЦЗ они быстро распространяются по всему организму (рис. 5). При этом ни на 5-й, ни на 10-й минуте после введения наночастицы не метаболизируются в печени, а продолжают циркуляцию в кровотоке. Это указывает на два факта. Во-первых, QLPS не разрушаются в системном кровотоке в течение, по крайней мере, 10 минут после внутривенного введения. Во-вторых, QLPS не распознаются в организме как чужеродные, подлежащие удалению, например, макрофагами. При внутривенном введении чистого флуоресцентного красителя ИЦЗ он быстро удаляется из кровотока и поступает в печень (рис. 5). Поэтому наблюдать флуоресцентную картину можно не более 10 секунд. При инкапсуляции его в липосомы можно также говорить об эффекте пролонгации. По-видимому, этот же эффект можно отнести и к квинакрину, заключенному в липосомы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-25-00056). / The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 24-25-00056).

Данные о прохождении этического комитета

Исследования на лабораторных животных проводились с разрешения локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол 21-05ПЗ#V2 от 23.03.2021).

Список литературы / References

1. Kumar A, Chen F, Mozhi A, et al. Innovative pharmaceutical development based on unique properties of nanoscale delivery formulation. *Nanoscale*. 2013;5:8307–8325. DOI:10.1039/c3nr01525d.
2. Allen TM, Cullis PR. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science*. 2004;303(5665):1818–1822. DOI:10.1126/science.1095833.

3. Allen TM. Long-circulating (sterically stabilized) liposomes for targeted drug delivery. *Trends Pharmacol. Sci.* 1994;15(7):215–220. DOI:10.1016/0165-6147(94)90314-x.
4. Allen TM, Martin FJ. Advantages of liposomal delivery systems for anthracyclines. *Semin. Onc.* 2004;31(13):5–15. DOI:10.1053/j.seminoncol.2004.08.001.
5. Balzus B, Sahle FF, Hönzke S, et al. Formulation and *ex vivo* evaluation of polymeric nanoparticles for controlled delivery of corticosteroids to the skin and the corneal epithelium. *European J. Pharm. Biopharm.* 2017;115:122–130. DOI:10.1016/j.ejpb.2017.02.001.
6. Rose PG. Pegylated Liposomal Doxorubicin: Optimizing the Dosing Schedule in Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2005;10(3):205–214. DOI:10.1634/theoncologist.10-3-205.
7. Thigpen JT, Aghajanian CA, Alberts DS, et al. Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;96(1):10–18. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.09.046.
8. Katsogiannis I, Fikioris N, Kontogiorgis C, et al. Evaluation of liposomal B12 supplementation in a case series study. *Glob Drugs Therap.* 2018;3:1–4. DOI:10.15761/GDT.1000160.
9. Davis JL, Paris HL, Beals JW, et al. Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and Capacity to Protect against Ischemia-Reperfusion Injury. *Nutr Metab Insights*. 2016;9:25–30. DOI:10.4137/NMI.S39764.
10. Brilli E, Khadge S, Fabiano A, et al. Magnesium bioavailability after administration of sucrosomial® magnesium: results of an *ex-vivo* study and a comparative, double-blinded, cross-over study in healthy subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(6):1843–1851. DOI:10.26355/eurev_201803_14605.
11. Tsujioka T, Sasaki D, Takeda A, et al. Resveratrol-Encapsulated Mitochondria-Targeting Liposome Enhances Mitochondrial Respiratory in Myocardial Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):112. DOI:10.3390/ijms23010112.
12. Agrawal YO, Husain M, Patil KD, et al. Verapamil hydrochloride loaded solid lipid nanoparticles: Preparation, optimization, characterization, and assessment of cardioprotective effect in experimental model of myocardial infarcted rats. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113429. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113429.
13. Taggart JV, Earle DP, Berliner RW, et al. Studies on the chemotherapy of the human malarial. V. The antimalarial activity of quinacrine. *J Clin Invest.* 1948;27(3 Pt 2):93–97. DOI:10.1172/JCI101979.
14. Otani H, Engelman RM, Breyer RH, et al. Mepacrine, a phospholipase inhibitor. A potential tool for modifying myocardial reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(2):247–254. PubMed PMID: 3736082.
15. van Bilsen M, van der Vusse GJ, Willemsen PH, et al. Effects of nicotinic acid and mepacrine on fatty acid

- accumulation and myocardial damage during ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 1990;22(2):155–163. DOI:10.1016/0022-2828(90)91112-k.
16. Pineda B, Pérez de la Cruz V, Hernández Pando R, et al. Quinacrine as a potential treatment for COVID-19 virus infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):556–566. DOI:10.26355/eurev_202101_24428.
17. Pineda B. Quinacrine, an Old Drug with Potentially usefull in the Treatment for COVID-19. *Arch Med Res.* 2021;52(8):858–859. DOI:10.1016/j.arcmed.2021.06.002.
18. Eberle RJ, Olivier DS, Amaral MS, et al. The Repurposed Drugs Suramin and Quinacrine Cooperatively Inhibit SARS-CoV-2 3CL^{pro} *In Vitro*. *Viruses.* 2021;13(5):873. DOI:10.3390/v13050873.
19. Salas Rojas M, Silva Garcia R, Bini E, et al. Quinacrine, an Antimalarial Drug with Strong Activity Inhibiting SARS-CoV-2 Viral Replication *In Vitro*. *Viruses.* 2021;13(1):121. DOI:10.3390/v13010121.
20. Puhl AC, Fritch EJ, Lane TR, et al. Repurposing the Ebola and Marburg Virus Inhibitors Tilorone, Quinacrine, and Pyronaridine: *In Vitro* Activity against SARS-CoV-2 and Potential Mechanisms. *ACS Omega.* 2021;6(11):7454–7468. DOI:10.1021/acsomega.0c05996.
21. Sonin DL, Pochkaeva EI, Papayan GV, et al. Cardio- and vasoprotective effect of quinacrine on a model of ischemic-reperfusion injury of the myocardium in rats *in vivo*. *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny*=Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024;2(177):152–159. In Russian [Сонин Д.Л., Почкаева Е.И., Папаян Г.В. и др. Кардио- и вазопротекторный эффект квинакрина на модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у крыс *in vivo*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024;2(177):152–159].
22. Daraee H, Etemadi A, Kouhi M, et al. Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(1):381–391. DOI:10.3109/21691401.2014.953633.
23. Nsairat H, Khater D, Sayed U, et al. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon.* 2022;8(5):e09394. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e09394.
24. Niki E. Lipid oxidation that is, and is not, inhibited by vitamin E: Consideration about physiological functions of vitamin E. *Free Radic Biol Med.* 2021;176:1–15. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.001.
25. Amstad E, Kohlbrecher J, Müller E, et al. Triggered Release from Liposomes through Magnetic Actuation of Iron Oxide Nanoparticle Containing Membranes. *Nano Lett.* 2011;11(4):1664–1670. DOI:10.1021/nl2001499.
26. Mozafari MR, Khosravi-Darani K, Borazan GG, et al. Encapsulation of Food Ingredients Using Nanoliposome Technology. *International Journal of Food Properties.* 2008;11(4):833–844. DOI:10.1080/10942910701648115
27. Laouini A, Jaafar-Maalej C, Limayem-Blouza I, et al. Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art. *Journal of Colloid Science and Biotechnology.* 2012;1(2):147–168. DOI:10.1166/jcsb.2012.1020.
28. Monnier CA, Burnand D, Rothen-Rutishauser B, et al. Magnetoliposomes: opportunities and challenges. *European Journal of Nanomedicine.* 2014;6(4):201–215. DOI:10.1515/ejnm-2014-0042.
29. Briuglia ML, Rotella C, McFarlane A, et al. Influence of cholesterol on liposome stability and on *in vitro* drug release. *Drug Deliv Transl Res.* 2015;5(3):231–242. DOI:10.1007/s13346-015-0220-8.
30. Demel RA, De Kruffy B. The function of sterols in membranes. *Biochim Biophys Acta.* 1976;457(2):109–132. DOI:10.1016/0304-4157(76)90008-3.

Информация об авторах:

Никифоров Алексей Игоревич, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шульмейстер Галина Анатольевна, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Истомина Мария Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Королев Дмитрий Владимирович, д.х.н., заведующий НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Мурин Игорь Васильевич, д.х.н., заведующий кафедрой химии твердого тела Института химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Authors information:

Alexey I. Nikiforov, Junior Research Assistant of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre;

Galina A. Shulmeyster, Junior Research Assistant of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre;

Maria S. Istomina, Junior Research Assistant of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry V. Korolev, PhD, Head of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre; Researcher of the Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Igor V. Murin, PhD, Head of the Solid State Chemistry Department of Institute of chemistry, Saint Petersburg State University.

ДИСФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МАТЕРИНСКОМ ОЖИРЕНИИ — КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПЛОДА

Галагудза М. М.^{1,2}, Успенский Ю. П.^{2,3}, Фоминых Ю. А.^{1,3},
Бутко Д. Ю.³, Комар В. В.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галагудза Михаил Михайлович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург,
Россия, 194156.
E-mail: galagoudza@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.09.2024
и принята к печати 17.12.2024

Резюме

Плацента является важнейшим связующим звеном между организмом матери и плода и, следовательно, центральным органом, подлежащим изучению в контексте фетального программирования метаболического синдрома. Ожирение вызывает дисфункцию плаценты за счет различных механизмов, включая нарушение экспрессии генов-переносчиков жирных кислот, ферментов этерификации и депонирования липидов. Формирующаяся при этом липотоксичная среда за счет повышения уровня ряда провоспалительных маркеров как в материнской плазме, так и в плаценте, активации плацентарной передачи сигналов воспаления, а также усиления регуляции провоспалительных генов, определяет внутриплацентарные функциональные нарушения и программирует долгосрочные метаболические нарушения у плода. Наблюдаются нарушения в плацентарном транспорте аминокислот, а также митохондриальная дисфункция. Регистрируются данные о повышении уровня плацентарных активных форм кислорода (АФК), нитрозилировании белков, изменении концентрации цитокинов, усилении перекисного окисления липидов с последующей эндотелиальной дисфункцией плацентарной сосудистой сети. Результаты исследований по определению уровня гормонов как в тканях плаценты, так и в пуповинной крови плода у женщин с ожирением демонстрируют различные метаболические сдвиги. Особый интерес представляет рассмотрение полового диморфизма в контексте фетального программирования. Показано, что существует определенный каскад различий генетического, метаболического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. Эти изменения представляют собой механизмы, способствующие плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний, которые реализуются в более позднем возрасте. При этом многие аспекты дисфункции плаценты при ожирении у матери требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: воспаление, жирные кислоты, материнское ожирение, плацента, половой диморфизм, фетальное программирование

Для цитирования: Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и др. Дисфункция плаценты при материнском ожирении — ключевой механизм фетального программирования метаболического синдрома у плода. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 268-282. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-268-282. EDN: OHMKMF

PLACENTAL DYSFUNCTION IN MATERNAL OBESITY IS A KEY MECHANISM OF FETAL PROGRAMMING OF METABOLIC SYNDROME

Mikhail M. Galagudza^{1,2}, Yuri P. Uspensky^{2,3}, Yulia A. Fominykh^{1,3}, Dmitry Yu. Butko³, Veronika V. Komar^{1,3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Michael M. Galagudza,
Almazov National Medical Research Centre,
Parhomenko ave., 15, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: galagoudza@mail.ru

Received 25 September 2024; accepted
17 December 2024

Abstract

The placenta is a critical link between the maternal and fetal bodies and is therefore a central organ to be studied in the context of fetal programming of the metabolic syndrome. Obesity causes placental dysfunction through various mechanisms, including impaired expression of fatty acid transporter genes, esterification enzymes and lipid deposition. The resulting lipotoxic environment, by increasing proinflammatory markers in maternal plasma and placenta, activating placental inflammatory signaling, and upregulating proinflammatory genes, determines intraplacental functional abnormalities and programs long-term metabolic disorders in the fetus. Abnormalities in placental amino acid transport and mitochondrial dysfunction are observed. Evidence of increased placental reactive oxygen species (ROS) levels, protein nitrosylation, altered cytokine concentrations, and increased lipid peroxidation with subsequent endothelial dysfunction of the placental vascular network is recorded. Studies on hormone levels in placental tissues and fetal cord blood in obese women demonstrate various metabolic shifts. Of particular interest is the consideration of sexual dimorphism in the context of fetal programming, showing a cascade of differences in the genetic, metabolic, and inflammatory profile depending on the sex of the fetus. These changes represent mechanisms contributing to placental dysfunction and programming of obesity and metabolic diseases in the fetus. However, many aspects of placental dysfunction in maternal obesity require further investigation.

Key words: fatty acids, fetal programming, inflammation, maternal obesity, placenta, sexual dimorphism

For citation: Galagudza MM, Uspensky YuP, Fominykh YuA, et al. Placental dysfunction in maternal obesity is a key mechanism of fetal programming of metabolic syndrome. Translational Medicine. 2025; 12(3): 268-282. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-268-282. EDN: OHMKMF

Список сокращений: АТФ — аденозинтрифосфат; АФК — активные формы кислорода; ВЖД — высокожировая диета; ГСД — гестационный сахарный диабет; ДГК — докозагексаеновая кислота; ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; ИМТ — индекс массы тела; ЛПЛ — липопротеинлипаза; miP-210 — микроРНК-210; НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ПЛ — плацентарный лактоген; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СЖК — свободные жирные кислоты; СОД — супероксиддисмутаза; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГЦ — триглицериды; МС — метаболический синдром; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; AAR — путь передачи сигнала аминокислотного ответа; ACC — ацетил-КоА-карбоксилаза; AMPK — протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом; ANGPTL4 — ангиопоэтин-подобный белок; ATF3 — циклический AMP-зависимый транскрипционный фактор; BM — базальная мембрана; c-Jun — протоонкоген; DGAT1 — диацилглицерол О-ацилтрансфераза 1; eIF2 α — 2-субъединицы альфа эукариотического фактора инициации трансляции; ERR- γ — эстроген-связанный гамма-рецептор; FABPpm — белок, связывающий жирные кислоты; FAE — этерификация жирных кислот; FAO — окисление жирных кислот; FAT — транслоказа жирных кислот; FATP 1–6 — семейство белков-транспортеров жирных кислот; GLUT — глюкозный транспортер; GSK-3 — гликогенсинтаза 3; IL-6, IL-8, IL-1 β — интерлейкин-6, -8, -1 β ; JNK — сигнальный путь янус-киназ; LAT3, LAT4 — изоформы системы L-транспортера аминокислот; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1; mTORC1 — рапамициновый комплекс 1; MVM — межворсинчатое пространство; NF κ B — ядерный фактор «каппа-би»; NOX2 — НАДФН-оксидаза 2; OGT — трансфераза O-GlcNAc; p38-MAPK — P38 митоген-активируемые протеинкиназы; PGC-1 α — гамма-коактиватор 1-альфа рецептора, активируемый пролифератором пероксисом; PPAR- γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; RAGE — рецепторы конечных продуктов гликирования; RUBICON — белок домена RUN, взаимодействующий с Beclin1; SCD1 — стеарол-КоА-десатураза 1; SNAT1, SNAT2, SNAT4 — изоформы системы A транспорта аминокислот; ST — синцитиотрофобласт; STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции; TAT1 — изоформа системы T-транспортера аминокислот; TLR4 — Toll-подобный рецептор 4; TNF α — фактор некроза опухоли α ; uMSC — мезенхимные стволовые клетки плода.

Введение

Метаболический синдром (МС) как проблема мирового здравоохранения на сегодняшний день достигает масштабов пандемии, особенно в развивающихся странах, объединяя в себе такие патофизиологические аспекты, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и атерогенную дислипидемию [1]. Всемирная федерация борьбы с ожирением прогнозирует, что к 2030 году во всем мире один миллиард людей будет страдать ожирением, в том числе каждая пятая женщина. Для женщин статус питания является важным параметром как материнского здоровья, так и здоровья ребенка [2]. Данные экспериментальных и крупных эпидемиологических исследований позволяют предположить, что внутриутробное воздействие материнского ожирения увеличивает риск развития кардиометаболических заболеваний, однако механизмы, лежащие в основе программирования метаболизма плода, остаются не полностью изученными [3]. Все больше данных свидетельствует о том, что материнское ожирение является основной причиной обширных функциональных изменений плаценты, которыми преимущественно объясняется неблагоприятное воздействие материнского ожирения на развитие плода [4].

Плацента — это орган, являющийся связующим звеном между матерью и плодом, играющий ключевую роль в обмене питательных веществ и газов для поддержания и обеспечения успешной беременности [5]. Материнское ожирение подвергает плаценту воздействию липотоксичной среды, которая может изменить функции этого органа, а также повлиять на здоровье потомства за счет изменений экспрессии плацентарных переносчиков питательных веществ, функции митохондрий, липидного метаболизма и уровней окислительного стресса. Более того, описаны внутриплацентарные изменения, специфичные для пола плода [6]. Это направление исследований демонстрирует, что плаценты плодов мужского и женского пола могут иметь разную структуру и функциональные особенности, определяемые ответом на стрессовые факторы, такие как осложнения беременности и ожирение [7].

1. Фетальное программирование МС

Термин «программирование развития» обозначает набор механизмов, которые приводят к постоянным изменениям в молекулярных, клеточных, метаболических, нейроэндокринных и физиологических системах, вызванным неблагоприятной пищевой и/или гормональной средой [7, 8]. Парадигма фетального программирования была впервые опи-

сана в 1980-х годах Дэвидом Баркером на примере эпидемиологических наблюдений, показавших более высокую частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц, имевших низкую массу тела при рождении и родившихся у женщин с недостаточным питанием [9]. Определенно, внутриутробный период характеризуется значительной пластичностью и способностью плода реагировать на образ жизни матери [10], а питание играет фундаментальную роль на этом этапе, поскольку оно вызывает эпигенетические изменения [11].

Однако на эпигеном влияет не только недостаточное, но и избыточное питание, которое также представляет собой вариант метаболического программирования и сопровождается повышенным риском развития заболеваний [12].

Фетальное программирование, происходящее в условиях избыточного снабжения эмбриона питательными веществами, приводит к развитию индивидуальной склонности к метаболическому синдрому, сахарному диабету 2 типа, ожирению и ССЗ [13]. Избыточная масса тела матери может определять фенотип плода, а именно: предопределять развитие макросомии, причем не только внутриутробно, но и в более взрослом возрасте [13]. Это объясняется тем, что высококалорийная диета во время беременности с сопутствующими метаболическими нарушениями приводит к гиперлипидемии, гипергликемии и гиперинсулинемии, которые отрицательно влияют на развитие и функцию плаценты [13]. Возникает плацентарная дисфункция, для которой характерно изменение как морфологической структуры, так и транспорта метаболитов, а также формирование провоспалительной среды. Все это в совокупности оказывает долгосрочное негативное воздействие на различные ткани, органы (поджелудочная железа, жировая ткань, мозг, печень и скелетные мышцы) и общие функции организма плода [14]. Таким образом, плацента является важнейшим связующим звеном между физиологией матери и развитием плода, следовательно, является центральным органом, подлежащим изучению в контексте фетального программирования метаболического синдрома.

2. Влияние материнского ожирения на структуру и функцию плаценты

2.1. Изменения общей структуры плаценты при ожирении и МС у матери

Материнское ожирение оказывает негативное влияние на плацентацию. Действительно, модели ожирения у мышей с материнским ожирением демонстрируют нарушение формирования децидуальной ткани с меньшими участками имплантации

на ранней стадии беременности [15]. Ожирение также ассоциируется с краевым прикреплением пуповины и формированием межворсинчатых тромбов в паренхиме [16].

Прегравидарное ожирение сопровождается очаговой незрелостью ворсинчатого дерева и ангиогенными аномалиями плаценты [17]. В ранее проведенных исследованиях на грызунах наблюдалась высокая частота очаговых субхориальных тромбов в группе с ожирением, а также отмечались субхориальные отложения фибрина в группе животных с ожирением [18]. Другое исследование по изучению гистопатологических особенностей плаценты показало, что у женщин с ожирением наблюдались мальперфузии плацентарной сосудистой сети [19]. Более того, выяснилось, что формирующаяся децидуальная артериопатия и плацентарные инфаркты увеличивают риск мертворождений [20].

Известно, что ожирение ассоциируется с повышенным риском хронического воспаления, характеризующегося инфильтрацией лимфоцитов и моноцитов в ворсины плаценты, что также потенциально может стать причиной невынашиваний и неблагоприятных исходов беременности [21]. Ангиогенез и ремоделирование сосудов являются ключевыми процессами в развитии плацентарно-маточного кровотока, поэтому связанные с ожирением нарушения в этих процессах могут влиять на течение беременности [22]. Однако точные эффекты ожирения на развитие плацентарных сосудов все еще остаются не полностью выясненными. Известно, что гиперваскуляризация плаценты происходит в контексте гипергликемии и гиперинсулинемии, но является ли это причиной, неясно. Одной из основных причин ангиогенных нарушений потенциально может явиться гипоксия [22]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования относительного вклада этих факторов в развитие плаценты и этиологии плацентарных нарушений в контексте материнского ожирения.

2.2. Изменения метаболизма плаценты

2.2.1. Глюкоза

Глюкоза — основной энергетический субстрат, необходимый для роста плода и плаценты [23]. Функция плаценты может зависеть от уровня глюкозы в крови у матери, что, в свою очередь, имеет решающее значение для определения траектории роста развивающегося плода [24].

Потребности плода и плаценты полностью удовлетворяются за счет поглощения глюкозы плацентой из материнского кровообращения [25] путем облегченной диффузии по градиенту концентрации через белки семейства транспортеров

глюкозы (GLUT) [23]. GLUT1 является изоформой семейства транспортеров глюкозы с облегченной диффузией, экспрессируемой почти во всех тканях, включая СТ плаценты [26]. Однако существует асимметричное распределение GLUT1 через плацентарную мембрану с более высокой экспрессией GLUT1 в межворсинчатом пространстве (MBM) [4] по сравнению с базальной мембраной (БМ). Это позволяет предположить, что лимитирующим звеном плацентарного транспорта глюкозы у человека может быть БМ [27]. Экспрессия и активность GLUT1 обратно пропорциональны внеклеточной концентрации глюкозы, однако в пределах физиологического диапазона экспрессия GLUT1 относительно невосприимчива к концентрации глюкозы [25]. GLUT3 преимущественно локализуется в MBM СТ, хотя он также экспрессируется в цитотрофобласте и эндотелии [28]. GLUT3 и GLUT4 присутствуют в плаценте в первом триместре беременности и играют роль в поглощении глюкозы на ранних этапах беременности [27].

Экспрессия GLUT1 была увеличена в БМ в первичных клетках трофобласта человека, полученных при беременности, осложненной материнским ожирением, а также прямым образом коррелировала с массой тела при рождении [29]. Это подтверждает, что способность плаценты переносить глюкозу модулирует рост плода при такой беременности с ожирением [4]. Подобная транспортная динамика была также смоделирована на мышах, получавших пищу с высоким содержанием жиров в качестве модели ожирения. По сравнению с контролем у мышей, получавших высокожировую диету, наблюдался увеличенный вес плода, повышенная скорость клиренса глюкозы и повышенная экспрессия GLUT1 в плаценте [23].

Экспрессия и транслокация GLUT4 в БМ при ожирении матери опосредована инсулином, что может усиливать транспорт глюкозы в ответ на постпрандиальную гиперинсулинемию [25]. Это приводит к постнатальной резистентности к инсулину у потомства и ожирению [4]. В свою очередь, более высокие уровни постпрандиальной глюкозы, а также повышенная способность плаценты транспортировать глюкозу при ожирении у матери вызывают повышение уровня глюкозы у плода, что также влияет на массу тела при рождении [4].

Таким образом, беременность, ассоциированная с ожирением, приводит к увеличению ряда транспортеров глюкозы и в некоторых случаях коррелирует с увеличением массы тела плода. Нарушение толерантности к глюкозе во время беременности может нарушать метаболизм липидов и потенцировать окислительный стресс.

2.2.2. Жирные кислоты

На пренатальном и постнатальном этапах развития плода свободные жирные кислоты (СЖК) становятся своего рода метаболическими сенсорами, которые участвуют в регуляции генов, связанных с биологическим окислением и хранением энергии, поэтому считается, что чрезмерное потребление жирных кислот на ранних стадиях развития может способствовать метаболическому программированию, формируя гиперфагию, инсулинорезистентность и ожирение у плода [30].

У женщин, вступающих в беременность с уже имеющимся ожирением, признаками метаболического синдрома и неправильным питанием, инсулинорезистентностью беременности, формируется внутриплацентарная перегрузка избытком питательных веществ, в том числе триглицеридами (ТГЦ), которые гидролизуются плацентарными липазами до СЖК [31], а затем захватываются СТ, откуда они могут поступать в кровь плода [32, 33]. Недавние исследования 20 матерей с ожирением, у которых измеряли ТГЦ, СЖК, глюкозу и инсулин на 14–16 и 26–28 неделях беременности, показали, что активность плацентарной липопротеинлипазы (ЛПЛ) напрямую коррелирует с процентным содержанием жира у новорожденного [34], что указывает на то, что материнская дислипидемия может повышать доступность липидов для плода [32, 35].

За поглощение СЖК тканями плаценты ответственен ряд мембранных белков. К ним относятся белок, связывающий жирные кислоты (FABPpm), транслоказа жирных кислот (FAT), также известная как CD36, и семейство белков-транспортеров жирных кислот (FATP 1–6), которые располагаются как на базальной мембране, так и на микроворсинках СТ [32].

Ожирение матери может оказывать различное влияние на экспрессию переносчиков жирных кислот в плаценте. У женщин с повышенным индексом массы тела (ИМТ) наблюдалось снижение экспрессии мРНК FATP1 и FATP4, но повышенная экспрессия белков FATP6 и FAT/CD36 в плаценте по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [36]. Также регистрировались высокие уровни FATP2 и FATP4 в БМ СТ, по сравнению с микроворсинками, а содержание белка FATP2 в БМ коррелировало с материнским ИМТ, что указывает на повышенную способность передавать СЖК плоду [37].

В то же время в плацентах женщин с ожирением обнаруживалась более высокая экспрессия белков-регуляторов этерификации жирных кислот. Наблюдалась повышенная экспрессия активируемого липидами транскрипционного фактора, ак-

тивируемого PPAR γ в плацентах женщин с ожирением [38].

В исследованиях на мышах плацентарная активация PPAR γ приводила к более высокому поглощению СЖК плацентой, но меньшей передаче их плоду из-за увеличения запасов липидов в плаценте [39]. Действительно, основываясь на данных о том, что более высокое содержание липидов в плаценте коррелирует с более низкой неонатальной жировой массой и процентом жира в организме, можно предположить, что более высокие запасы липидов в плаценте частично защищают плод от избыточного поступления липидов со стороны матери при беременности с ожирением. Таким образом, ингибирование путей этерификации может подвергнуть плод воздействию избытка материнских липидов [40].

Ожирение матери связано с подавленной экспрессией генов как в путях окисления ЖК (FAO), так и в путях этерификации (FAE) в плаценте [41], а также с нарушением способности плаценты доставлять плоду длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) [31]. За накопление ДЦПНЖК, а именно докозагексановой кислоты (ДГК) у плода отвечает человеческий плацентарный эндотелиальный транспортер лизофосфатидилхолина (MFSD2a) [42]. Экспрессия данного плацентарного транспортера снижалась и коррелировала со снижением уровня ДГК в пуповинной крови женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД), что определяет значимость

MFSD2a в транспорте ДГК от матери к плоду [43]. Снижение экспрессии MFSD2A, ключевого переносчика омега-3 жирных кислот, в частности, ДГК, в плаценте беременных с ожирением может зависеть от ранее отмеченного снижения активности путей, связанных с PPAR α [41]. Именно ДГК оказывает значительное влияние на мембраны фоторецепторов и нейротрансмиттеры, участвующие в передаче сигнала, активации родопсина, развитии палочек и колбочек, связях дендритов нейронов и функциональном созревании центральной нервной системы, поэтому адекватное снабжение ДГК в перинатальный период имеет важное значение для развития и функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [32] (рис. 1).

Ожирение матери оказывает широкомасштабный эффект на функцию плаценты за счет нарушения экспрессии переносчиков жирных кислот, генов этерификации и депонирования липидов. Это может способствовать усилению воспаления, наблюдаемому в плацентах у женщин с ожирением, и приводит к программированию метаболических нарушений у плода.

2.2.3. Аминокислоты

Аминокислоты играют решающую роль в развитии тканей плода, являясь важными субстратами для образования белков и нуклеиновых кислот [44]. Концентрации большинства аминокислот в плазме крови плода выше, чем в крови матери, что указывает на активный транспорт аминокислот

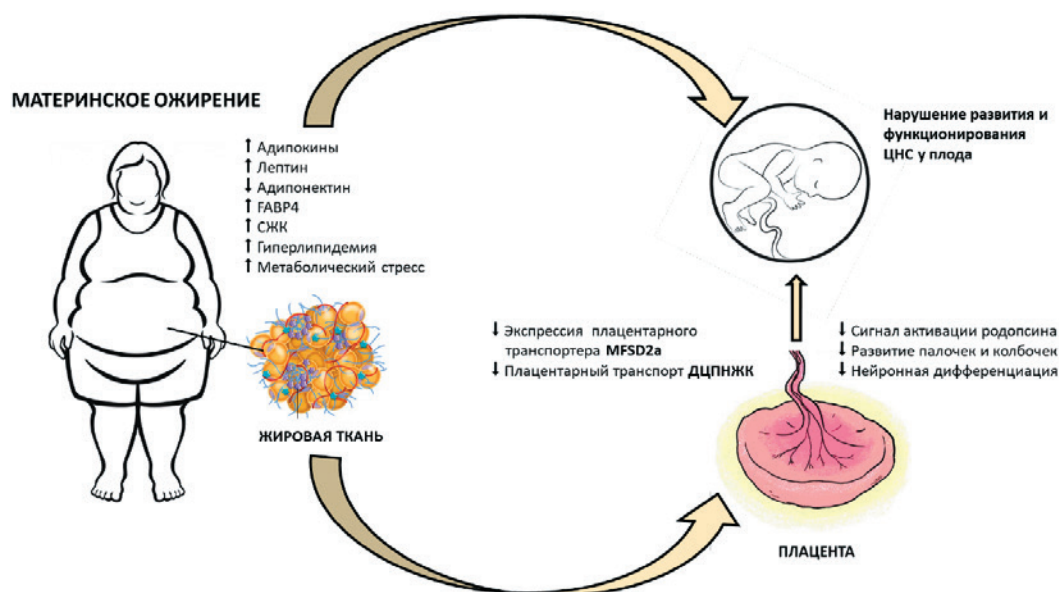


Рис. 1. Влияние материнского ожирения на развитие ЦНС у плода

Figure 1. Effect of maternal obesity on fetal CNS development

через СТ [23]. Действительно, материнские аминокислоты транспортируются против градиента концентрации, при этом плацентарные межворсинчатые концентрации обычно превышают материнские в 2 раза [44]. Плацента экспрессирует более 15 различных переносчиков аминокислот, каждый из которых отвечает за поглощение нескольких различных аминокислот: система А и система L [23]. При этом плацента в третьем триместре экспрессирует три изоформы системы А: SNAT1, SNAT2 и SNAT4 [45]. Транспорт аминокислот через БМ в кровообращение плода происходит посредством облегченной диффузии через системы L-транспортера аминокислот (LAT3, LAT4) и системы Т-транспортера аминокислот (TAT1), а также обменники [46].

Исследования на мышах показали, что ожирение изменяет плацентарный транспорт аминокислот системы А, что может происходить и в плаценте человека [47]. Действительно, при ожирении изменение плацентарного транспорта нейтральных аминокислот через систему А способствует развитию макросомии и рождению крупных для соответствующего гестационного возраста детей [48].

При материнском ожирении плацентарная экспрессия генов и белков SNAT1, а также экспрессия белков и активность SNAT2 повышены [48], но активность SNAT4 снижена. Повышенная активность SNAT2 ассоциируется с более высокими уровнями воспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в плазме крови [44]. Транспортёры аминокислот системы А и L, которые имеют решающее значение для транспортировки как незаменимых, так и заменимых аминокислот к плоду, являются механической мишенью рапамицинового комплекса 1 (mTORC1), плацентарная передача сигналов которого влияет на перенос аминокислот через плаценту [44]. Плацентарная передача сигналов mTOR представляет собой ключевой плацентарный сигнальный путь, воспринимающий питательные вещества, реагирующий на вышестоящие материнские сигналы путем модуляции трансплацентарного транспорта аминокислот и воздействия на транспорт переносчиков других питательных веществ: факторы роста и свободные жирные кислоты, на которые, вероятно, влияет питание матери [44]. Активность mTORC1 повышается в плацентах детей с макросомией, рожденных от матерей с ожирением [49].

Таким образом, аминокислоты являются важными субстратами для плода, а их плацентарный транспорт регулируется посредством специальных переносчиков и сигнальных молекул. Механизмы трансплацентарного переноса аминокислот нару-

шаются при ожирении матери и пагубно влияют на рост и развитие плода.

2.3. Воспалительные изменения в плаценте

Все большее количество экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что ожирение матери до и во время беременности способствует образованию провоспалительной внутриутробной среды [50], формируя в том числе воспаление плаценты, которое приводит к неблагоприятным последствиям для развития плода и, как предполагается, является причиной долгосрочного метаболического программирования у потомства [51].

В исследовании по изучению связи между ИМТ и уровнем провоспалительных цитокинов была выявлена прямая корреляция массы тела у матери и уровня провоспалительных цитокинов в крови матери и плода. В плазме крови женщин с ожирением было выявлено повышение концентраций IL-6 и С-реактивного белка (СРБ) [52]. Материнское ожирение связано с повышенным уровнем маркеров воспаления как в плазме крови, так и в плаценте, включая IL-6, IL-8, IL-1 β и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [53]. Также регистрировались активация плацентарных провоспалительных путей [54], включая активацию рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) и активацию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), активируемого СЖК [55], а также выраженная макрофагальная инфильтрация плаценты [50].

Повышенный ИМТ матери связан с активацией плацентарной передачи сигналов посредством Р38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38-MAPK), сигнального белка и активатора транскрипции (STAT3) без изменений в классических воспалительных путях ядерного фактора каппа В (NF κ B), янус-киназы (JNK). Эти результаты демонстрируют, что воспаление, связанное с материнским ожирением, может влиять на плод путем изменения функции плаценты, а не за счет воздействия на плод повышенных уровней провоспалительных цитокинов, а именно: MCP-1 и TNF α [54].

Повышенная экспрессия TNF α , связанная с активной макрофагальной инфильтрацией стромального ядра плаценты, была подтверждена у женщин с ожирением, поскольку количество CD68 $^{+}$ и CD14 $^{+}$ клеток в плаценте у них выше в 2 раза [56]. Именно TNF α является активатором аутофагии и апоптоза и может усиливать процесс аутофагии в плаценте при беременности с ожирением [55].

Трофобласты могут усиливать экспрессию белка RUBICON (белок домена RUN, взаимодействующий с Beclin1) в качестве защитного механизма

против TNF α -опосредованного воспаления [57]. Данный белок сдерживает воспаление, что, безусловно, делает его ценной терапевтической мишенью, однако имеется очень мало информации о патофизиологических мишенях RUBICON, за исключением его роли во врожденном иммунном ответе [58] и кардиопротективном действии [59]. В этой связи разработка комбинированных методов лечения путем воздействия на клетки плаценты естественными белковыми молекулами является перспективным терапевтическим направлением, которое требует дальнейшего изучения [55].

Таким образом, прегравидарное ожирение матери приводит к развитию липотоксичной среды за счет повышения уровня ряда провоспалительных маркеров как в плазме крови матери, так и в плаценте, активации плацентарной передачи сигналов воспаления, а также усилению регуляции провоспалительных генов, формируя внутриплацентарные функциональные нарушения и программируя долгосрочные метаболические нарушения плода.

2.4. Оксидативные процессы в плаценте

Оксидативный стресс является еще одним звеном, лежащим в основе программных связей между неблагоприятным развитием плода и повышенным риском хронических заболеваний [60]. Интересно, что материнское ожирение способствует развитию окислительного стресса в плаценте уже в первом триместре беременности [61]. В результате этого содержание общего окисленного белка (маркера окислительного повреждения) увеличивается на 31 % по сравнению с плацентой беременных женщин, не страдающих ожирением [62].

Ожирение матери увеличивает оксидативный стресс в плаценте за счет повышения уровня активных форм кислорода (АФК) [63], включая более высокие уровни малонового диальдегида, карбо-

нильных белков, оксида азота и супероксид-аниона с более низкими концентрациями глутатиона и активностью супероксиддисмутазы (СОД) [4].

Высокие уровни циркулирующих материнских липидов и более высокие уровни АФК в плаценте при материнском ожирении приводят к выработке окисленных липидных продуктов, включая перекиси липидов, окисленные липопротеины и оксистеролы, которые могут отрицательно влиять на функцию трофобласта [4]. Повышенный оксидативный стресс, вызванный материнским ожирением, может замедлить развитие плацентарной сосудистой сети во время беременности. Это обусловлено тем, что повышенное количество АФК вызывает аутофагию, дисфункцию и апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток [64].

Плацента вырабатывает оксид азота (NO), который при взаимодействии с супероксиданионом может образовывать пероксинитрит [4]. Пероксинитрит — это мощный прооксидант, который может оказывать пагубное воздействие на плаценту за счет нитрозилирования белков, образуя остатки нитротирозина [61]. Пероксинитрит увеличивается у женщин с ожирением и представляет собой потенциальную связь между АФК, окислительно-восстановительной дисфункцией и внутриклеточными сигнальными путями [4]. Учитывая важность NO и нитритов в физиологии сосудов, их роль в материнском ожирении, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Повышение уровня плацентарных АФК, нитрозилирование белков, изменение концентрации цитокинов, перекисное окисление липидов и последующая эндотелиальная дисфункция плацентарной сосудистой сети — все эти компоненты оксидативного стресса развиваются уже на ранних сроках беременности у женщин с ожирением и оказывают широкий спектр неблагоприятных воздействий на плод.

Таблица 1. Эндокринологические изменения в плаценте

Table 1. Endocrinological changes in the placenta

Гормон	Изменение	Эффект	Источники литературы
Плацентарный лактоген	↑	Это способствует развитию ожирения у матери и снижает чувствительность всего организма к инсулину. Нарушается утилизация глюкозы, особенно за счет нарушения компонентов сигнального пути инсулина (изоформы фосфоинозитол-3-киназы) в скелетных мышцах и белой жировой ткани.	[65, 66]

Лептин	↑	Развитие инсулинорезистентности у матери. Рождение крупного для гестационного возраста ребенка.	[24, 67, 68]
Инсулин	↑	Чрезмерный рост и гипоксия плода. Повышенный риск мертворождения.	[68, 69]
Адипонектин	↑	Нарушение регуляции переноса питательных веществ через плаценту. Развитие резистентности к инсулину и глюкозе у матери. Задержка внутриутробного развития и макросомия плода.	[70, 71, 72]
Грелин		Повышение риска развития ГСД.	[72]
Висфатин	↑	Увеличение ИМТ матери.	[72]
Хемерин	↑	Повышение риска развития ожирения у матери.	[72]
Кисспептин		Сосудосуживающее действие на гладкомышечные клетки сосудов плаценты. Повышенный риск невынашивания.	[73]
Эстроген		Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери.	[74, 67]
Прогестерон		Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери.	[74, 67]

2.5. Нарушения эндокринной функции плаценты

3. Изменения, специфичные для пола плода

Все больше данных свидетельствуют о том, что плацента реагирует на среду, вызванную ожирением у матери, в зависимости от пола плода [75]. Оказалось, что существуют гены полового диморфизма, то есть гены, отвечающие за степень приспособленности плода к неблагоприятным факторам внутриутробной среды [76, 77]. Было показано, что плаценты плодов мужского пола экспрессируют более низкие уровни X-связанного гена, кодирующего трансферазу O-GlcNAc (фермент, связывающий различные белки). Это приводит к тому, что мужская плацента имеет меньше репрессивной метки гистонов H3K2me3 [5] и, таким образом, является более уязвимой к модификациям внутриутробной среды [78, 5, 79, 80, 75].

Оказалось, что плоды женского и мужского пола имеют разные стратегии роста: женский пол более адаптивен к неблагоприятным условиям среды, таким как материнская высокожировая диета, плоды мужского пола, напротив, вызывают изменения в минимальной экспрессии генов и биологических процессов, что приводит к плохой адаптации и расходящейся кривой роста [80].

Помимо этого, в плацентах плодов женского пола наблюдалось повышенное накопление липидов по сравнению с плацентами плодов мужского пола, у которых развивалась дислипидемия [80]. Сформировалась своего рода физиологическая адаптация, при которой плаценты плодов женского пола накапливают больше липидов внутри тканей

плаценты, чтобы защитить плоды от дислипидемии [81].

Было обнаружено, что материнское ожирение вызывает более низкую плацентарную передачу докозагексановой кислоты только у плодов мужского пола, что в свою очередь может негативно сказаться на формировании нервной системы именно у плодов мужского пола [82].

Кроме изменений липидного профиля, в плаценте усиливалось воспаление на поздних сроках беременности, причем в плаценте плодов мужского пола воспалительная реакция и активация макрофагов была значительно выше, чем в плаценте плодов женского пола [83]. Однако в исследовании по изучению экспрессии миРНК-210 регистрировались иные данные. Экспрессия миРНК-210 регулируется NFκB, путем связывания промотора миРНК-210 специфичным для пола плода и материнского ожирения способом [75]. У плодов женского пола наблюдалась активация передачи сигналов воспаления через NFκB1 и миРНК-210, приводящая к митохондриальной дисфункции; все эти особенности не наблюдаются в плацентах эмбрионов-самцов [75]. У женщин с ожирением плацентарный уровень TNFα аномально высок в плаценте плодов женского пола, но не мужского, это позволяет предполагать различную реакцию на ожирение плаценты плодов разного пола [5].

В исследовании у грызунов уровень оксидативного стресса был выше у самцов по сравнению с самками, а клинические и экспериментальные данные демонстрируют, что женщины обладают большим антиоксидантным потенциалом, чем

мужчины. По-видимому, частично это обусловлено протективным действием эстрогенов [84].

Плоды мужского пола также реагировали на материнское ожирение плацентарной аутофагией, хотя и с нарушением аутофагического потока, на что указывает ингибирование деградации аутолизосомных белков и лизосомального биогенеза. Сформированная в свою очередь дефектная аутофагия в плацентах матерей может представлять собой один из механизмов, способствующих плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний в более позднем возрасте [79] (рис. 2).

Таким образом, рассматривая половой диморфизм в контексте фетального программирования, можно убедиться, что в действительности существует определенный каскад различий генетического, метаболического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. Эти изменения представляют собой механизмы, способствующие плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний, причем и в более позднем возрасте.

Заключение

Высококалорийная диета матери во время беременности, а также уже имеющиеся сопутствующие метаболические нарушения оказывают непосредственное влияние на развитие метаболического

синдрома, диабета 2 типа, ожирения и ССЗ у плода. Изменения в экспрессии переносчиков глюкозы в первичных клетках трофобласта женщин с ожирением, нарушение механизмов трансплацентарного переноса аминокислот приводит к нарушению роста, постнатальной резистентности к инсулину у потомства и ожирению. А недостаточное снабжение докозагексановой кислотой в перинатальный период определяет неблагоприятные последствия в развитии и функционировании ЦНС плода. Липотоксичная среда в организме матери представляет собой внутриплацентарную перегрузку ТГЦ и СЖК, что в свою очередь приводит к индукции экспрессии провоспалительных цитокинов, повышению активации плацентарных провоспалительных путей и выраженной макрофагальной инфильтрации плаценты. Повышенный оксидативный стресс, вызванный материнским ожирением, может замедлить развитие плацентарной сосудистой сети во время беременности. Это обусловлено тем, что повышенное количество АФК вызывает аутофагию, дисфункцию и апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток. Наблюдается положительная корреляция между уровнями лептина и инсулина, установлено снижение концентрации эстрогена и прогестерона в плазме женщин, страдающих ожирением. Определяется ряд различий генетического, метаболического, морфологического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода.

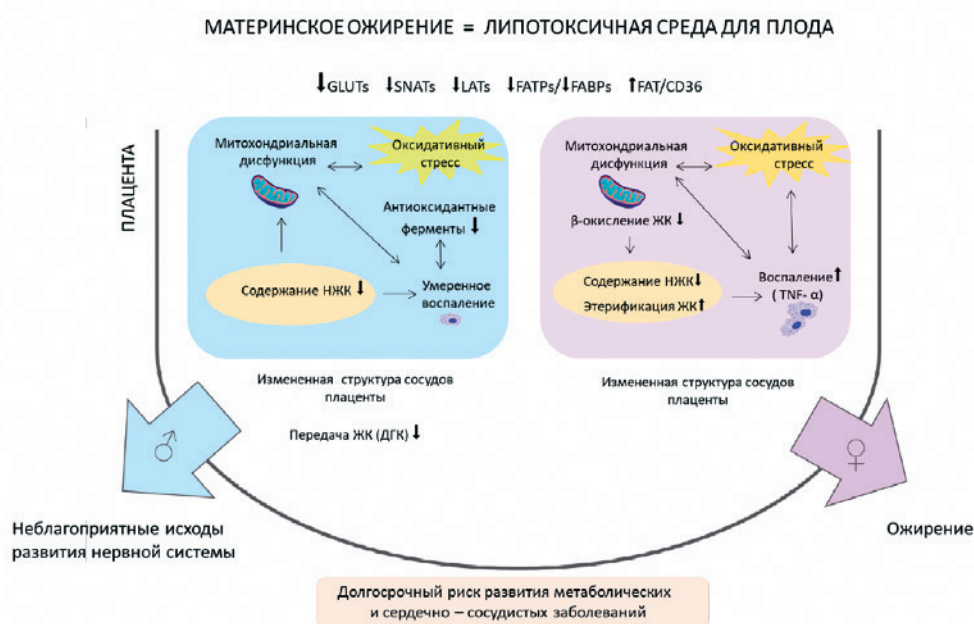


Рис. 2. Влияние материнского ожирения на внутриплацентарный метаболизм в зависимости от пола плода

Figure 2. Effect of maternal obesity on intraplacental metabolism depending on fetal sex

Нарушения в передаче СЖК, активация передачи сигналов воспаления, митохондриальная дисфункция, гистологические изменения, происходящие в плаценте, являются специфичными для пола. Дефектная аутофагия в плацентах плодов мужского пола запускает программирование ожирения и метаболические заболевания у плода в более позднем возрасте. Однако мнения авторов не столь однозначны, и, безусловно, необходимо проведение детальных исследований. Перспективной терапевтической мишенью может оказаться белок RUBICON, позволяющий трофобластам сдерживать TNF α -опосредованное воспаление в условиях материнского ожирения, но этот аспект требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Babenko AY, Balukova EV, Baryshnikova NV, et al. / ed. Shabrov AV. Metabolic syndrome. Saint Petersburg, 2020. In Russian [Бабенко А.Ю., Балукова Е.В., Барышников Н.В. и др. / Под ред. А. В. Шаброва Метаболический синдром. Санкт-Петербург, 2020]. ISBN 978-5-907321-19-9.
2. Lima BS, Sanches AP, Ferreira MS, et al. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1870(1):16685. DOI:10.1016/j.bbadis.2022.166851.
3. Shook LL, James KE, Roberts DJ, et al. Sex-specific impact of maternal obesity on fetal placental macrophages and cord blood triglycerides. *Placenta.* 2023;140:100–108. DOI:10.1016/j.placenta.2023.09.006.
4. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin. Sci.* 2020;134:961–984. DOI:10.1042/CS20190800.
5. Santos E, Hernández M, Sérazin V, et al. Human placental adaptive changes in response to maternal obesity: sex specificities. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9770. DOI:10.3390/ijms24119770.
6. Reynolds CM. Don't sugar coat it: The independent and synergistic impacts of obesity and gestational diabetes on placental parameters. *J Physiol.* 2023;601(7):1155–1156. DOI:10.1113/JP284347.
7. Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. *Endocrinology.* 2016;157(4):1328–1340. DOI:10.1210/en.2015-1934.
8. Şanlı E, Kabaran S. Maternal obesity, maternal overnutrition and fetal programming: effects of epigenetic mechanisms on the development of metabolic disorders.

Curr Genomics. 2019;20(6):419–427. DOI:10.2174/1389202920666191118121651.

9. Lesseur C, Chen J. Adverse maternal metabolic intrauterine environment and placental epigenetics: implications for fetal metabolic programming. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5(4):531–543. DOI:10.1007/s40572-018-0215-6.
10. Chango A, Pogribny IP. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients.* 2015;7:2748–2770. DOI:10.3390/nu7042748.
11. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, et al. Impact of early nutrition, physical activity and sleep on the fetal programming of disease in the pregnancy: *J. Nutr.* 2020;12(12):3900. DOI:10.3390/nu12123900.
12. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. DNA methylation: The pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. *J. Nutr.* 2014;112:1850–1857. DOI:10.1017/S0007114514002827.
13. Marciniak A, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojan Z, et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Apr;56(2):133–138. DOI:10.1016/j.tjog.2017.02.002.
14. Fernandez-Twinn DS, Constância M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015;43:85–95. DOI:10.1016/j.semcdb.2015.08.002.
15. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy. *Hum. Reprod.* 2016;31:1315–1326. DOI:10.1093/humrep/dew048.
16. He M, Curran P, Raker C, et al. Placental findings associated with maternal obesity at early pregnancy. *Pathol. Res. Pract.* 2016;212:282–287. DOI:10.1016/j.prp.2016.01.006.
17. Loardi C, Falchetti M, Prefumo F, et al. Placental morphology in pregnancies associated with pregravid obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(16):2611–6. DOI:10.3109/14767058.2015.1094056.
18. Nogue P, Dos Santos E, Couturier-Tarrade A, et al. Maternal Obesity Influences Placental Nutrient Transport, Inflammatory Status, and Morphology in Human Term Placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):e1880–e1896. DOI:10.1210/clinem/dgaa660.
19. Beneventi F, Bellingeri C, De Maggio I, et al. Placental pathologic features in obesity. *Placenta.* 2023 Dec;144:1–7. DOI:10.1016/j.placenta.2023.10.011.
20. Avagliano L, Monari F, Po' G, et al. The Burden of Placental Histopathology in Stillbirths Associated With Maternal Obesity. *Am J Clin Pathol.* 2020;7;154(2):225–235. DOI:10.1093/ajcp/aqaa035.
21. Brouwers L, Franx A, Vogelvang TE, et al. Association of maternal prepregnancy body mass index with placental histopathological characteristics in uncomplicated

- term pregnancies. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2019;22:45–52. DOI:10.1177/1093526618785838.
22. Wallace JG, Bellissimo CJ, Yeo E, et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. *Sci Rep.* 2019 Nov 26;9(1):17621. DOI:10.1038/s41598-019-54098-x.
23. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):16153–85. DOI:10.3390/ijms150916153.
24. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction.* 2017;153(3):R97–R108. DOI:10.1530/REP-16-0615.
25. Dumolt JH, Powell TL, Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):247–266. DOI:10.1016/j.ogc.2021.02.002.
26. Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with gestational diabetes mellitus: role of miR-143. *Clin Sci (Lond).* 2016 Jun 1;130(11):931–41. DOI:10.1042/CS20160086.
27. Armistead B, Johnson E, VanderKamp R, et al. Placental Regulation of Energy Homeostasis During Human Pregnancy. *Endocrinology.* 2020;161(7):bqaa076. DOI:10.1210/endocr/bqaa076.
28. Brown K, Heller DS, Zamudio S, et al. Glucose transporter 3 (GLUT3) protein expression in human placenta across gestation. *J Placenta.* 2011;32:1041–1049. DOI:10.1016/j.placenta.2011.08.006.
29. Acosta O, Ramirez VI, Lager S, et al. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):227.e1–7. DOI:10.1016/j.ajog.2014.09.006.
30. Kabaran S, Besler HT. Do fatty acids affect fetal programming? *J Health Popul Nutr.* 2015 Aug 13;33:14. DOI:10.1186/s41043-015-0014-x.
31. Fattuoni C, Mandò C, Palmas F, et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta.* 2018;61:89–95. DOI:10.1016/j.placenta.2017.11.009.
32. Duttaroy AK, Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Front Physiol.* 2022;12:787848. DOI:10.3389/fphys.2021.787848.
33. Heerwagen MJR, Gumina DL, Hernandez TL, et al. Placental lipoprotein lipase activity is positively associated with newborn adiposity. *Placenta.* 2018;64:53–60. DOI:10.1016/j.placenta.2018.03.001.
34. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):761–766. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2007.09.006.
35. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet. Med.* 2011;28:1053–1059. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03350.x.
36. Segura MT, Demmelmair H, Krauss-Etschmann S, et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta.* 2017;57:144–51. DOI:10.1016/j.placenta.2017.07.009.
37. Lager S, Ramirez VI, Gaccioli F, et al. Protein expression of fatty acid transporter 2 is polarized to the trophoblast basal plasma membrane and increased in placentas from overweight/obese women. *Placenta.* 2016;40:60–66. DOI:10.1016/j.placenta.2016.03.003.
38. Calabuig-Navarro V, Haghiac M, Minium J, et al. Effect of maternal obesity on placental lipid metabolism. *Endocrinology.* 2017;158:2543–2555. DOI:10.1210/en.2017-00155.
39. Moore GS, Allshouse AA, Fisher BM, et al. Can Fetal Limb Soft Tissue Measurements in the Third Trimester Predict Neonatal Adiposity? *J Ultrasound Med.* 2016;35:1915–1924. DOI:10.7863/ultra.15.08058.
40. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014;35(3):171–7. DOI:10.1016/j.placenta.2013.12.001.
41. Rasool A, Mahmoud T, Mathyk B, et al. Obesity downregulates lipid metabolism genes in first trimester placenta. *Sci Rep.* 2022;12(1):19368. DOI:10.1038/s41598-022-23847-x.
42. Prieto-Sanchez MT, Ruiz-Palacios M, Blanco-Carnero JE, et al. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clin. Nutr.* 2017;36:513–521. DOI:10.1016/j.clnu.2016.03.007.
43. Sanchez-Campillo M, Ruiz-Palacios M, Ruiz-Alcaraz AJ, et al. Child head circumference and placental MFSD2a expression are associated to the level of MFSD2a in maternal blood during pregnancy. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:38. DOI:10.3389/fendo.2020.00038.
44. Gallo LA, Barrett HL, Dekker M. Placental transport and metabolism of energy substrates in maternal obesity and diabetes. *Nitert.* 2017;54:59–67. DOI:10.1016/j.placenta.2016.12.006.
45. Desforges M, Mynett KJ, Jones RL, et al. The SNAT4 isoform of the system A amino acid transporter is functional in human placental microvillous plasma membrane. *J. Physiol.* 2009;587:61–72. DOI:10.1113/jphysiol.2008.163353.
46. Cleal JK, Glazier JD, Ntani G, et al. Facilitated transporters mediate net efflux of amino acids to the fetus across the basal membrane of the placental syncytiotrophoblast. *J. Physiol.* 2011;589:987–997. DOI:10.1113/jphysiol.2010.198946.
47. Jones HN, Woollett LA, Barbour N, et al. High-fat diet before and during pregnancy causes marked

up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice, *J. FASEB.* 2009;23(1):271–8. DOI:10.1096/fj.08-112343.

48. Jansson N, Rosario FJ, Gaccioli F, et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;98(1):105–113. DOI:10.1210/jc.2012-2594.

49. Díaz P, Powell TL, Jansson T. The role of placental nutrient sensing in maternal-fetal resource allocation. *Biol Reprod.* 2014;91(4):82. DOI:10.1095/biolreprod.114.122847.

50. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014 Mar;35(3):171–7. DOI:10.1016/j.placenta.2013.12.001.

51. Saben J, Zhong Y, Gomez-Acevedo H, et al. Early growth response protein-1 mediates lipotoxicity-associated placental inflammation: role in maternal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(1):E1–14. DOI:10.1152/ajpendo.00085.2013.

52. Challier JC, Basu S, Bintein T, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008;29(3):274–81. DOI:10.1016/j.placenta.2007.12.007.

53. Brombach C, Tong W, Giussani DA. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med.* 2022;28(10):823–835. DOI:10.1016/j.molmed.2022.08.001.

54. Aye ILMH, Lager S, Ramirez VI, et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod.* 2014;90(6):129. DOI:10.1095/biolreprod.114.118944.

55. Simon B, Bucher M, Maloyan A. A primary human trophoblast model to study the effect of inflammation associated with maternal obesity on regulation of autophagy in the placenta. *J Vis Exp.* 2017;127:56–84. DOI:10.3791/56484.

56. Linnemann K, Malek A, Sager R, et al. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4298–4301. DOI:10.1210/jcem.85.11.7013.

57. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature.* 2011;469(7330):323–335. DOI:10.1038/nature09783.

58. Yang C-S, et al. Autophagy protein rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation. *Cell Host & Microbe.* 2012;11(3):264–276. DOI:10.1016/j.chom.2012.01.018.

59. Zi Z, et al. Rubicon deficiency enhances cardiac autophagy and protects mice from lipopolysaccharide-induced lethality and reduction in stroke volume. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;65(3):252–261. DOI:10.1097/FJC.000000000000188.

60. Perrone S, Santacroce A, Picardi A, et al. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(2):172–81. DOI:10.5409/wjcp.v5.i2.172.

61. Santos-Rosendo C, Bugatto F, González-Domínguez A, et al. Placental adaptive changes to protect function and decrease oxidative damage in metabolically healthy maternal obesity. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):794. DOI:10.3390/antiox9090794.

62. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int.* 2015;2015:814543. DOI:10.1155/2015/814543.

63. Hu C, Yang Y, Li J, et al. Maternal diet-induced obesity compromises oxidative stress status and angiogenesis in the porcine placenta by upregulating Nox2 expression. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2481592. DOI:10.1155/2019/2481592.

64. Hu C, Yan Y, Ji F, et al. Maternal obesity increases oxidative stress in placenta and it is associated with intestinal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:671347. DOI:10.3389/fcimb.2021.671347.

65. Parretti S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and metabolic adaptations in physiological and complicated pregnancy: focus on obesity and gestational diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:611929. DOI:10.3389/fendo.2020.611929.

66. Musial B, Vaughan OR, Fernandez-Twinn DS, et al. A Western-style obesogenic diet alters maternal metabolic physiology with consequences for fetal nutrient acquisition in mice. *J Physiol.* 2017;595:4875–4892. DOI:10.1113/JP274100.

67. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, et al. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol.* 2023;601(7):1287–1306. DOI:10.1113/JP284346.

68. Hufnagel A, Dearden L, Fernandez-Twinn DS, et al. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. *J Endocrinol.* 2022;253(2):R47–R63. DOI:10.1530/JOE-21-0268.

69. Lynch TA, Westen E, Li D, et al. Stillbirth in women with diabetes: a retrospective analysis of fetal autopsy reports. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2020;Jun;35(11):2091–2098. DOI:10.1080/14767058.2020.1779213.

70. Aye ILMH, Rosario FJ, Powell TL, et al. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(41):12858–63. DOI:10.1073/pnas.1511222112.

71. Qiao L, Watzet JS, Lee S, et al. Adiponectin Deficiency Impairs Maternal Metabolic Adaptation to Pregnancy in Mice. *Diabetes.* 2017;66(5):1126–1135. DOI:10.2337/db16-1127.

72. Lis-Kuberka J, Pupek M, Orczyk-Pawilowicz M. The Mother-Child Dyad Adipokine Pattern: A Review of Current Knowledge. *Nutrients*. 2023;15(18):4059. DOI:10.3390/nu15184059.
73. Matjila M, Millar R, Van Der Spuy Z, et al. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):79–87. DOI:10.1016/j.preghy.2015.11.002.
74. Sferruzzi-Perri AN, Lopez-Tello J, Napso T, et al. Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy. *Placenta*. 2020;98:43–51. DOI:10.1016/j.placenta.2020.06.012.
75. Muralimanoharan S, Guo C, Myatt L, et al. Sexual dimorphism in miR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1274–81. DOI:10.1038/ijo.2015.53.
76. Thum T, Galuppo P, Wolf C, et al. J. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation*. 2007;116(3):258–67. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.687941.
77. Beetch M, Alejandro EU. Placental mTOR Signaling and Sexual Dimorphism in Metabolic Health across the Lifespan of Offspring. *Children (Basel)*. 2021;8(11):970. DOI:10.3390/children8110970.
78. Bale TL. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *dialogues clin. Neurosci*. 2016;18:459–464. DOI:10.31887/DCNS.2016.18.4/tbale.
79. Muralimanoharan S, Gao X, Weintraub S, et al. Sexual dimorphism in activation of placental autophagy in obese women with evidence for fetal programming from a placenta-specific mouse model. *Autophagy*. 2016;12(5):752–69. DOI:10.1080/15548627.2016.1159330.
80. Tarrade A, Panchenko P, Junien C, et al. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol*. 2015;218(Pt 1):50–8. DOI:10.1242/jeb.107475.
81. Powell TL, Uhlson C, Madi L, et al. Fetal sex differences in placental LCPUFA ether and plasmalogen phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine contents in pregnancies complicated by obesity. *Biol Sex Differ*. 2023;14(1):66. DOI:10.1186/s13293-023-00543-1.
82. Powell TL, Barner K, Madi L, et al. Sex-Specific Responses in Placental Fatty Acid Oxidation, Esterification and Transfer Capacity to Maternal Obesity. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. 2021;1866:158861. DOI:10.1016/j.bbalip.2021.158861.
83. Kim DW, Young SL, Grattan DR, et al. Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse. *Biol Reprod*. 2014;90(6):130. DOI:10.1095/biolreprod.114.118945.
84. Tozour J, Hughes F, Carrier A, et al. Prenatal hyperglycemia exposure and cellular stress, a sugar-coated view of early programming of metabolic diseases. *Biomolecules*. 2020;10(10):1359. DOI:10.3390/biom10101359.

Информация об авторах:

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент и профессор РАН, директор НИО токсикологии ЦДТИ ИЭМ, заведующий кафедрой патологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России;

Бутко Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России;

Комар Вероника Владимировна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; лаборант-исследователь НИО токсикологии ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; лаборант кафедры факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Authors information:

Mikhail M. Galagudza, MD, Prof., Corresponding Member and Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Toxicology, Center for Preclinical and Translational Research at the Institute of Experimental Medicine, Head of the Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department of Pathophysiology, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University;

Yuri P. Uspensky, MD, Prof., Head of the Department of Faculty Therapy named after V. A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Stomatology, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University; Chief External Specialist Gastroenterologist of Saint Petersburg;

Yulia A. Fominykh, MD, Prof., Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics with Clinic, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department of Faculty Therapy named after V. A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Dmitry Yu. Butko, MD, Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Veronika V. Komar, 6th-year student, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Laboratory Researcher of the Research Institute of Toxicology, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Laboratory Assistant of the Department of Faculty Therapy named after V. A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

РОЛЬ МЕМБРАННО-АССОЦИИРОВАННОГО БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70 В МИГРАЦИИ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ

Лихоманова Р. Б.^{1,2}, Фофанов Г. К.¹, Розанов О. П.¹, Гараев Т. Р.¹,
Аксенов Н. Д.², Зиганшин Р. Х.³, Юдинцева Н. М.^{1,2},
Бобков Д. Е.^{1,2}, Шевцов М. А.^{1,2}

Контактная информация:

Лихоманова Руслана Батыровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tagaeva97@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.12.2024
и принята к печати 19.06.2025

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр
персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург,
Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина
и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Мембранно-ассоциированный белок теплового шока Hsp70 (mHsp70) избирательно экспрессируется в опухолевых, но не в нормальных клетках. Спектр функций mHsp70 до сих пор не до конца изучен. **Цель** — исследование роли mHsp70 в миграции клеток глиобластомы. **Материалы и методы.** В работе использовали клеточные линии С6 глиомы крысы, U251 и T98G глиобластомы человека, положительные по mHsp70. Каждую клеточную линию сортировали на две субпопуляции — с высокой (mHsp70⁺) и низкой (mHsp70⁻) экспрессией белка. Вклад mHsp70 в миграцию оценивали с помощью теста на застывание раны, ручного трекинга единичных клеток и метода Transwell. В работе также исследовали влияние ингибиторов белка PES и JG-98 на клеточную подвижность. Для выявления возможных белковых партнеров mHsp70, регулирующих клеточную подвижность, проводили протеомный анализ липидных рафтов клеток T98G. **Результаты.** Субпопуляции mHsp70⁺ обладают более высокой скоростью движения (по данным ручного трекинга) и приводят к полному застыванию раны за более короткий промежуток времени по сравнению с mHsp70⁻. Применение ингибиторов PES и JG-98 способствует снижению скорости движения, а также уменьшению количества инвазирующих клеток, при этом наибольший эффект наблюдается для субпопуляций mHsp70⁺. Протеомный анализ липидных рафтов клеток T98G выявил связь между mHsp70 и белками, участвующими в ремоделировании цитоскелета, внеклеточного матрикса, адгезии и миграции. **Заключение.** mHsp70 участвует в миграции клеток глиобластомы и может быть использован в качестве мишени для терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: глиобластома, ингибиторы mHsp70, липидные рафты, миграция клеток, шапероны, mHsp70

Для цитирования: Лихоманова Р.Б., Фофанов Г.К., Розанов О.П. и др. Роль мембранно-ассоциированного белка теплового шока Hsp70 в миграции клеток глиобластомы. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 283-294. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-283-294. EDN: NQTQXP

THE ROLE OF MEMBRANE-ASSOCIATED HEAT SHOCK PROTEIN HSP70 IN MIGRATION OF GLIOBLASTOMA CELL

Ruslana B. Likhomanova^{1,2}, Georgii K. Fofanov¹, Oleg P. Rozanov¹, Timur R. Garaev¹, Nikolay D. Aksenov², Rustam Kh. Ziganshin³, Natalia M. Yudintceva^{1,2}, Danila E. Bobkov^{1,2}, Maxim A. Shevtsov^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author:

Ruslana B. Likhomanova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: tagaeva97@yandex.ru

Received 26 December 2024; accepted
19 June 2025

Abstract

Background. Membrane-associated heat shock protein Hsp70 (mHsp70) is selectively expressed in tumor, but not in normal cells. The mHsp70 functions are not fully understood. **Objective:** to study the role of mHsp70 in glioblastoma cell migration. **Design and methods.** mHsp70-positive rat glioma C6 and human glioblastoma U251 and T98G cell lines were used. Each cell line was sorted into two subpopulations: with high (mHsp70⁺) and low (mHsp70⁻) protein expression. The contribution of mHsp70 to migration was assessed using a wound-healing assay, manual single-cell tracking, and the Transwell analysis. We also examined the effect of Hsp70 inhibitors PES and JG-98 on cell motility. To identify potential protein partners of mHsp70 that regulate cell motility, proteomic analysis of lipid rafts of T98G cells was performed. **Results.** mHsp70⁺ subpopulations have a higher mean speed (according to manual tracking) and lead to complete wound healing in a shorter period of time compared to mHsp70⁻. The use of PES and JG-98 inhibitors helps to reduce the speed of movement, as well as the number of invasive cells, with the greatest effect observed for mHsp70⁺ subpopulations. Proteomic analysis of T98G cells lipid rafts revealed a relationship between mHsp70 and proteins involved in cytoskeleton and extracellular matrix remodeling, adhesion and migration. **Conclusion.** mHsp70 is involved in glioblastoma cell migration and can be used as a target for malignant neoplasm therapy.

Key words: cell migration, chaperones, glioblastoma, lipid rafts, mHsp70, mHsp70 inhibitors

For citation: Likhomanova RB, Fofanov GK, Rozanov OP, et al. The role of membrane-associated heat shock protein Hsp70 in migration of glioblastoma cell. Translational Medicine. 2025; 12(3): 283-294. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-283-294. EDN: NQTQXP

Список сокращений: ДИ — доверительный интервал, НСД — N-концевой нуклеотид-связывающий домен Hsp70, ССД — С-концевой субстрат-связывающий домен Hsp70, ФБС — фетальная бычья сыворотка, ФСБ — фосфатно-солевой буфер, DAPI — 4',6-диамидино-2-фенилиндол, HSPs — белки теплового шока, mHsp70 — мембранно-ассоциированный белок теплового шока

70, mHsp70⁺ — субпопуляция клеток с высокой экспрессией mHsp70, mHsp70⁻ — субпопуляция клеток с низкой экспрессией mHsp70, mHsp70^{Исх} — нативная неотсортированная популяция клеток.

Введение

Белки теплового шока (англ. Heat shock proteins, HSPs) представляют собой класс высококонсерва-

тивных белков-шаперонов, выполняющих различные функции в клетке. В зависимости от молекулярной массы выделяют несколько семейств HSPs, в частности семейство Hsp70, которое насчитывает по меньшей мере 13 членов с массой около 70 кДа [1]. Стресс-индуцируемые члены семейства Hsp70-1 (HspA1A) и Hsp70-2 (HspA1B), называемые в совокупности Hsp70, экспрессируются в клетке при различных стрессорных воздействиях, например, при тепловом шоке, ионизирующем излучении, оксидативном стрессе и т. д. [1]. Шаперон Hsp70 состоит из двух доменов — С-концевого субстрат-связывающего домена (ССД) и N-концевого нуклеотид-связывающего домена (НСД), соединенных подвижным линкером. Основные функции Hsp70 в эукариотических клетках включают в себя фолдинг/рефолдинг неправильно уложенных белков и полипептидов, транслокацию и деградацию белков, регуляцию процессов апоптоза и аутофагии [2–5].

Известно, что Hsp70 сверхэкспрессируется в опухолевых клетках различного происхождения, в том числе в клетках глиобластомы, обладающих высоким миграционным и инвазивным потенциалом [6]. Повышенный уровень экспрессии белка в опухолевых клетках способствует его избирательному накоплению на плазматической мембране, что позволяет использовать Hsp70 в качестве мишени для диагностики и терапии (тераностики) злокачественных новообразований. Точные механизмы заякоривания белка на мембране все еще не до конца изучены, поскольку структура шаперона не несет в себе какой-либо известной трансмембранной последовательности. Предполагается, что закрепление белка происходит именно за счет его взаимодействия с липидными молекулами в детергент-устойчивых областях мембраны (липидных рафтах) посредством электростатических и гидрофобных взаимодействий [7–10].

Большой интерес представляют функции мембранно-ассоциированного Hsp70 (mHsp70) в опухолевых клетках. Предполагается, что mHsp70 способствует стабилизации мембраны и формированию квазиинтердигитационной липидной фазы, формирует ион-проницаемые каналы, участвует в процессах внеклеточного экспорта и передачи сигналов [7, 11, 12]. Некоторые исследователи связывают повышенную экспрессию Hsp70 в опухолевых клетках с их миграционной активностью, способностью к инвазии и метастазированию [13–16]. Так, например, нокдаун Hsp70 с помощью малых РНК, образующих шпильки, существенно подавляет инвазию и миграцию клеток колоректального рака COLO205, HCT116 и рака молочной

железы MDAMB231, MCF7 [13, 14]. В другом исследовании показано, что сверхэкспрессия изоформы 14-3-3σ (стратифин) индуцирует экспрессию фактора теплового шока 1α (HSF1α) и Hsp70 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, что, в свою очередь, увеличивает подвижность клеток, опосредованную сигнальным путем GSK3β/β-катенин [16]. Однако настоящие работы не позволяют оценить прямой вклад mHsp70 в миграцию и инвазию клеток, поскольку белок не дифференцирован от своих цитозольной и ядерной локализаций.

В настоящем исследовании мы показали, что mHsp70 влияет на миграционные характеристики клеток глиобластомы, при этом уровень представленности белка на мембране коррелирует с подвижностью клеток, а применение низкомолекулярных ингибиторов Hsp70 приводит к значительному снижению миграционного потенциала.

Материалы и методы

Культивирование клеток. Клеточные линии глиомы крысы C6 и глиобластомы человека T98G были получены в Российской коллекции клеточных культур (ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург, Россия). Клеточная линия глиобластомы человека U251 была предоставлена ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). Клетки культивировали в среде DMEM/F-12 (Gibco, США) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (ФБС) (HyClone, США) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco, США) при 37 °C и 5 % CO₂.

Конфокальная микроскопия. Наличие mHsp70 на мембране клеток C6, U251 и T98G подтверждали с использованием конфокальной системы Olympus FV3000 (Olympus, Япония). Клетки культивировали на покровных стеклах, промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) и инкубировали с FITC-конъюгированными моноклональными антителами к Hsp70 (MultiImmune, Германия) в течение 30 минут на льду. После инкубации клетки фиксировали 10 % формалином (Sigma-Aldrich, США); стекла монтировали с использованием монтировочной среды, содержащей ядерный краситель 4',6-диамидино-2-фенилиндол (DAPI; Ibidi, Германия).

Проточная цитометрия и сортировка клеток. Анализ экспрессии mHsp70 проводили с помощью проточного цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Суспензию клеток C6, U251 и T98G инкубировали с FITC-конъюгированными моноклональными антителами к Hsp70 (MultiImmune,

Германия) в течение 30 минут на льду и отмывали холодным ФСБ. В качестве контроля использовали неокрашенные клетки, а также клетки, инкубированные с FITC-конъюгированными антителами к IgG1 (Beckman Coulter, Германия). Основываясь на полученных цитограммах, каждую клеточную линию сортировали на две субпопуляции — с высокой (mHsp70⁺) и низкой (mHsp70⁻) экспрессией mHsp70. Флуоресцентно-активированную сортировку клеток проводили с помощью S3e Cell Sorter (Bio-Rad, США). Процентное содержание субпопуляций mHsp70⁺ и mHsp70⁻ в общей популяции клеток C6, U251 и T98G составило около 10 ± 5 % и 17 ± 5 % соответственно.

Выделение липидных рафтов и их хромато-масс-спектрометрический анализ. Липидные рафты выделяли из клеток T98G с помощью лизиса неионогенным детергентом и прерывистого центрифугирования в градиенте сахарозы, как описано в [17]. Вкратце, клеточный осадок инкубировали в 1 мл буфера для лизиса в течение 15 минут на льду. Лизаты гомогенизировали путем пропускания через инъекционную иглу 0,22G и центрифугировали в течение 10 минут при 10 000 об/мин и +4 °C. Смешивали 0,4 мл супернатанта с 0,6 мл OptiPrep (Serumwerk Bernburg AG, Норвегия) и помещали на дно тонкостенной ультрапрозрачной пробирки с открытым верхом объемом 5 мл (Beckman Coulter, Германия). Поверх образца аккуратно наслаивали по 1 мл растворов OptiPrep (50 %, 40 %, 35 %, 0 %) в лизирующем буфере. Пробирки ультрацентрифугировали с помощью Optima XPN90 (Beckman Coulter, Германия) в течение 18 часов при 42 000 об/мин и +4 °C. После чего пробирку делили на 10 фракций и собирали фракции № 3–5, как наиболее обогащенные липидными рафтами [17]. Для последующего хромато-масс-спектрометрического анализа проводили гидролиз выделенных белков трипсином по методу, описанному в [18]. Хромато-масс-спектрометрический анализ выполняли с использованием хроматографа Ultimate 3000 Nano LC System (Thermo Fisher Scientific, США), соединенного с масс-спектрометром Orbitrap Lumos Tribrid mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, США) посредством наноэлектроспрейного источника (Thermo Fisher Scientific, США). Масс-спектрометрические данные анализировали с использованием программы Peaks studio 10.0 (Bioinformatics Solutions Inc., Канада) [19]; идентификацию белков выполняли путем поиска корреляции tandemных масс-спектров с базой данных белковых последовательностей человека Uniprot SwissProt. Для по-

строения белок-белковых сетей взаимодействия и визуализации данных использовали платформу Cytoscape v3.10.2.

Тест на зарастание раны. Субпопуляции mHsp70⁺ и mHsp70⁻ клеток C6, U251 и T98G культивировали до достижения монослоя. С помощью пластикового наконечника на 200 мкл на дне планшета формировали царапину, которую затем фотографировали каждые 30 минут до полного зарастания с помощью системы CellVoyager™ CQ1 (Yokogawa, Япония). В качестве контроля использовали нативную неотсортированную популяцию клеток — mHsp70^{Исх}. Эксперимент проводили в условиях сниженного содержания ФБС (2 %). Площадь раны (%) представляли в виде среднего значения ± стандартное отклонение.

Ручной трекинг единичных клеток. Характеристики подвижности (средняя скорость, прямизна и извилистость трека) субпопуляций клеток C6, U251 и T98G исследовали с помощью долгосрочной прижизненной визуализации на системе CellVoyager™ CQ1 (Yokogawa, Япония). Клетки высевали в 12-луночный планшет с конфлюэнтностью ~10 %. Для исследования влияния ингибиторов Hsp70 на характеристики подвижности использовали PES (Sigma-Aldrich, США), действующий на ССД белка, в концентрации 1 мкМ, и JG-98 (MedChemExpress, США), действующий на НСД, в концентрации 50 нМ. Ингибиторы добавляли в среду непосредственно перед началом эксперимента; используемые концентрации не влияли на жизнеспособность клеток (по данным МТТ-теста; данные не представлены). Съемку проводили в течение 24 часов с интервалом 15 минут с использованием лазера с длиной волны 405 нм. Обработку полученных изображений, построение треков движения ($n_{\text{треков}} \geq 50$ в группе) и их анализ выполняли с использованием программ ImageJ (NIH, США) и RStudio 4.0.2. (Posit PBC, США).

Трансвелл-анализ. Для анализа миграционной активности клеток использовали систему Transwell (NEST, Китай), в которой направленное движение клеток через проницаемую PET-мембрану (диаметр пор 3,0 мкм) обуславливается искусственно созданным градиентом концентраций хемоаттрактанта ФБС. Субпопуляции mHsp70⁺ и mHsp70⁻ клеток C6, U251 и T98G помещали в верхнюю камеру в среду без ФБС, в нижнюю — питательную среду с 10 % ФБС. В качестве контроля использовали клетки mHsp70^{Исх}. Через 48 часов мембрану промывали ФСБ, фиксировали 10 % формалином (Sigma-

Aldrich, США) в течение 20 минут и окрашивали 0,1 % кристаллическим фиолетовым (Servicebio, Китай) в течение 20 минут. Не прошедшие через мембрану клетки удаляли с помощью ватного тампона. Используя инвертированный микроскоп Nikon Eclipse TS100 (Nikon, Япония), оснащенный системой фиксации изображений, на каждой мембране ($n = 3$ в группе) фотографировали 10 непрерывающихся полей зрения.

Статистическая обработка. Статистическую обработку выполняли с помощью программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). Все эксперименты имели не менее трех независимых повторов. Данные представляли в виде среднего значения \pm стандартное отклонение или медианы с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Проверку данных на нормальность проводили с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для выявления статистически значимых различий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

В настоящей работе роль mHsp70 в миграции клеток исследовали с использованием клеточных линий глиомы крысы C6, глиобластомы человека

U251 и T98G. С помощью конфокальной микроскопии и проточной цитометрии показали, что клетки C6, U251 и T98G положительны по mHsp70 (рис. 1 А, Б). Протеомный анализ липидных рафтов, выделенных из клеток T98G, выявил наличие на мембране не только исследуемого стресс-индуцируемого HSP70, но и других представителей белков-шаперонов из семейств HSP70, HSP90, малых sHSP (табл. 1). Сеть белок-белковых взаимодействий, построенная для Hsp70, свидетельствует о его взаимосвязи с белками, участвующими в миграции, ремоделировании цитоскелета, внеклеточного матрикса, — тубулин-бета, тубулин альфа-4A, миозин-9, интегрин бета-1, альфа-енолаза и малая ГТФаза RhoA (рис. 1 В).

С помощью флуоресцентно-активированной сортировки каждую клеточную линию разделили на две субпопуляции — mHsp70⁺ и mHsp70⁻. Последующий тест-царапина показал, что субпопуляции mHsp70⁺ приводят к полному зарастанию раны за более короткий промежуток времени по сравнению с mHsp70⁻ (рис. 2 А, Б).

Для сравнения миграционных характеристик (средняя скорость, прямизна и извилистость траектории) единичных клеток субпопуляций mHsp70⁺ и mHsp70⁻ проводили прижизненную визуализацию клеток с последующим построением

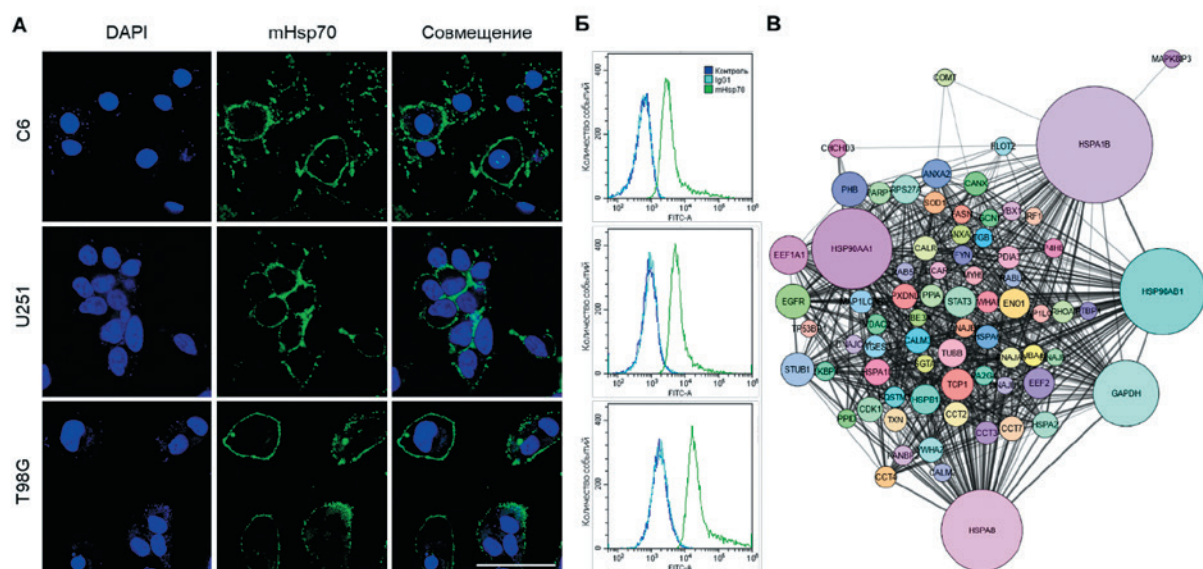


Рис. 1. Экспрессия mHsp70 в клетках C6 глиомы крысы, U251 и T98G глиобластомы человека

А — конфокальные микрофотографии, ядра (синие) окрашивали DAPI, mHsp70 (зеленый) — антителами к Hsp70, масштабная линейка 50 мкм; Б — проточная цитометрия клеток, окрашенных на mHsp70; В — сеть белковых интеракторов Hsp70.

Figure 1. Expression of mHsp70 in C6 rat glioma, U251, and T98G human glioblastoma cells

А — confocal micrographs, nuclei (blue) were stained with DAPI, mHsp70 (green) — with antibodies to Hsp70, scale bar 50 μ m; Б — flow cytometry of cells stained for mHsp70; В — network of Hsp70 protein interactors.

Таблица 1. Шаперонный кластер, расположенный в липидных рафтах клеток T98G глиобластомы человека

Table 1. Chaperone cluster located in lipid rafts of T98G human glioblastoma cells

Белок (альтернативное название)	UniProt ID	Кодирующий ген	Представленность в шаперонном кластере, %
HspA1B (Hsp70-2)	P0DMV9	<i>HSPA1B</i>	9,53
HspA1L (Hsp70-1L)	P34931	<i>HSPA1L</i>	9,57
HspA2 (Hsp70.2)	P54652	<i>HSPA2</i>	9,52
HspA6 (Hsp70-6)	P17066	<i>HSPA6</i>	9,66
HspA7 (Hsp70-7)	P48741	<i>HSPA7</i>	5,47
HspA8 (Hsc70)	P11142	<i>HSPA8</i>	9,64
HSPC1 (Hsp90-α)	P07900	<i>HSP90AA1</i>	11,51
HSPC2 (Hsp90-αA2)	Q14568	<i>HSP90AA2P</i>	5,35
HSPC3 (Hsp90-β)	P08238	<i>HSP90AB1</i>	11,32
HSPCP1 (Hsp90-βC)	Q58FF7	<i>HSP90AB3P</i>	9,29
HSP90-β2 (Hsp90-βB)	Q58FF8	<i>HSP90AB2P</i>	6,03
HspB1 (Hsp27)	P04792	<i>HSPB1</i>	3,10

треков движения (рис. 3 А). Для клеточных линий C6, U251 и T98G показали, что субпопуляции mHsp70⁺ двигаются быстрее, чем mHsp70⁻ (рис. 3 Б; $p \leq 0,01$, $p \leq 0,0001$, $p = 0,2943$ соответственно). Так, например, медианы средних скоростей с 95 % ДИ для субпопуляций mHsp70⁺ и mHsp70⁻ клеток U251 составили 16,17 [15,49; 17,12] и 13,93 [12,73; 14,77] мкм/ч соответственно. Статистический анализ прямизны и извилистости траектории движения не выявил достоверных отличий.

Для того чтобы оценить вклад каждого из доменов Hsp70 в миграционную активность, использовали ингибиторы Hsp70 — PES, действующий на ССД, и JG-98, действующий на НСД, в нетоксичных для клеток концентрациях. Как и ожидалось, применение ингибиторов способствовало снижению средней скорости и изменению характера подвижности клеток C6, U251 и T98G, при этом более выраженный эффект наблюдали именно для субпопуляций mHsp70⁺. Значительных различий между действием ингибиторов PES и JG-98 не выявили, что может свидетельствовать о том, что для опосредования миграции белку необходимо нормальное функционирование обоих доменов. Полученные результаты также подтвердили с использованием метода Transwell (рис. 4 А, Б), где субпопуляции mHsp70⁺ характеризовались более высокой миграционной активностью, которая под

действием ингибиторов снижалась в 1,5–2 раза в зависимости от клеточной линии.

Обсуждение

HSPs являются важными белковыми регуляторами и координаторами различных процессов в клетке. Основная роль HSPs связана с поддержанием нормального уровня внутриклеточного протеостаза, нарушение которого наблюдается при развитии заболеваний различного генеза, в том числе рака. Сверхэкспрессия Hsp70 в опухолевых клетках способствует их выживанию за счет влияния на процессы апоптоза и аутофагии [20, 21].

Помимо внутриклеточной локализации, Hsp70 избирательно экспрессируется на мембране клеток различных солидных и гематологических злокачественных новообразований, но не на мембране нормальных клеток. Ранее нами было показано, что опухолевая ткань, полученная в ходе операций по удалению мультиформной глиобластомы, обладает повышенным содержанием mHsp70 по сравнению с нормальной тканью [22]. Известно, что мультиформная глиоблостома характеризуется высокой степенью миграции и инвазии в окружающую здоровую ткань головного мозга, в связи с чем мы предположили, что mHsp70 может быть вовлечен в подвижность клеток опухолей центральной нервной системы.

Мы показали, что используемые в работе клеточные линии глиомы крысы C6 и глиобластомы человека U251 и T98G положительны по mHsp70, причем каждая клеточная линия характеризуется наличием субпопуляции с высокой представленностью белка (около 5–15 % от общего количества клеток). Принимая во внимание предположение о том, что mHsp70 локализуется в области липидных рафтов, мы выделили данные участки мембраны из клеток T98G и провели их хромато-масс-спектрометрический анализ. В дополнение к исследуемому нами стресс-индуцируемому белку Hsp70, протеомный анализ также выявил наличие на мембране целого кластера шаперонов, включая других представителей из семейств HSP70, HSP90 и малых HSPs. Построение сети бе-

лок-белковых взаимодействий, центром организации которой является Hsp70, позволило выявить основных интеракторов белка. Среди таких белков, помимо своих ко-шаперонов, мы обнаружили глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, рецептор эпидермального фактора роста, бета-катенин, флотеллин-2 и др. Интересным оказалось то, что среди интеракторов Hsp70 было большое количество белков, участвующих в ремоделировании цитоскелета, адгезии и миграции клетки. Это тубулин-бета, тубулин альфа-4A, миозин-9, интегрин бета-1, альфа-енолаза и малая ГТФаза RhoA. Все это свидетельствует о том, что mHsp70 может быть вовлечен в процессы миграции и инвазии опухолевых клеток. Однако мы предполагаем, что для обеспечения процессов клеточной подвижно-

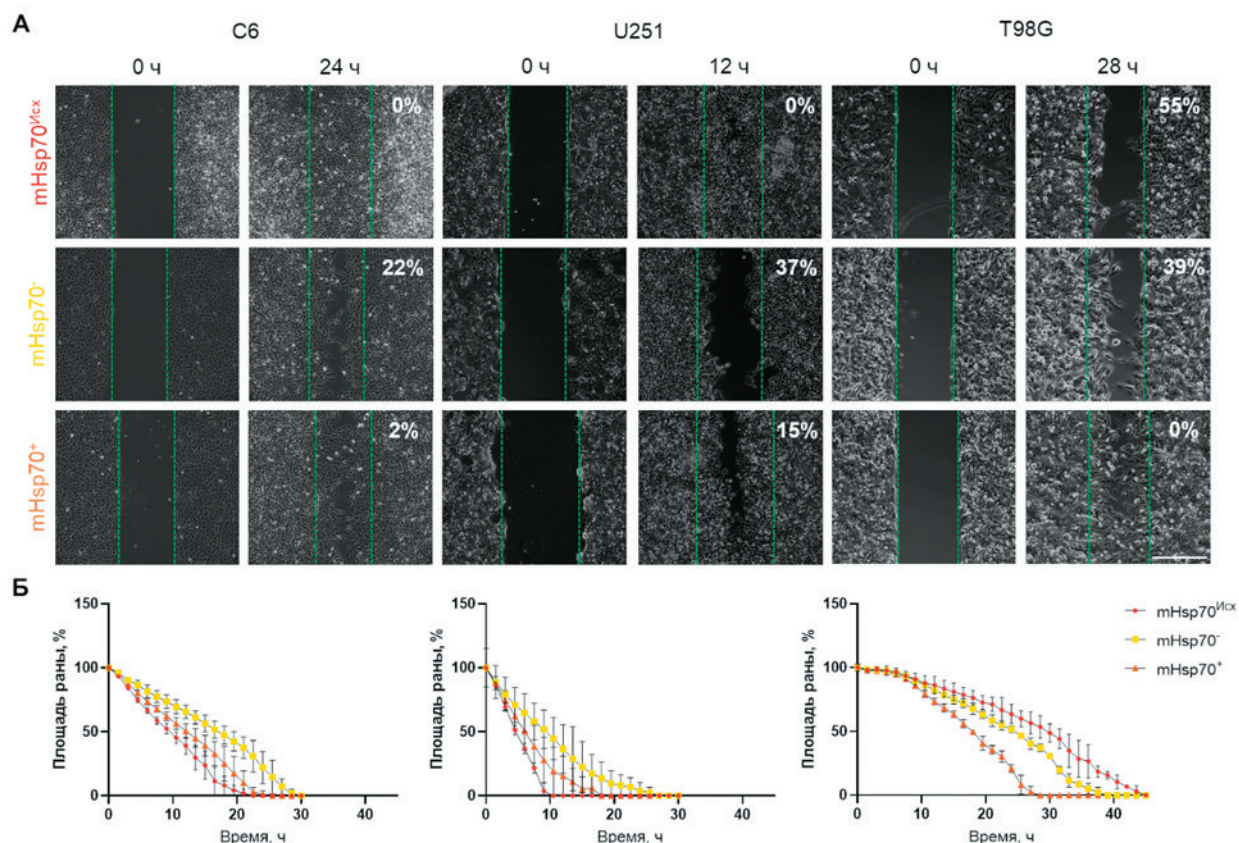


Рис. 2. Тест на заращание раны субпопуляций клеток C6, U251 и T98G с различной экспрессией mHsp70

А — фазово-контрастные микрофотографии субпопуляций клеток C6, U251 и T98G, в правом верхнем углу указаны площади незакрытой раны (%) в момент съемки представленного изображения, эксперимент проводили в условиях сниженного содержания ФБС (2 %), масштабная линейка 500 мкм; Б — график зависимости площади раны (%) от времени (ч), данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

Figure 2. Wound-healing assay of C6, U251, and T98G subpopulations with different mHsp70 expression

А — phase-contrast micrographs of C6, U251, and T98G cell subpopulations, the area of the unclosed wound (%) at the time the image was taken is indicated in the upper right corner, scale bar 500 μ m; Б — graph of wound area (%) versus time (h), data are presented as mean \pm standard deviation.

сти и, возможно, других функций клетки (например, ассоциации с внеклеточным матриксом или транспорта молекул через липидный бислой) необходимо присутствие всего ансамбля представителей HSPs для полноценного функционирования шаперонного аппарата на поверхности плазматической мембраны.

Ранее мы показали, что Hsp70 способствует интердигтации липидных рафтов, что, в свою очередь, может оказывать колоссальное влияние на функционирование мембранных белков и передачу сигналов [7]. Из литературы известна сильная ассоциация малой ГТФазы Rac1 с солидными опухолями [23]. Мы предполагаем, что Hsp70 в комплексе с другими шаперонами стабилизирует липидные рафты и поддерживает усиленную сигнализацию от ассоциированных с рафтами малых ГТФаз семейства Rho, что по-

зволяет клеткам реализовывать высокоинвазивный фенотип.

Для того чтобы подтвердить предположения об участии mHsp70 в подвижности клеток глиобластомы, мы отсортировали используемые клеточные линии по уровню представленности белка на субпопуляции mHsp70⁺ и mHsp70⁻. Результаты теста на застывание раны, прижизненного анализа траектории единичных клеток и метода Transwell показали, что субпопуляции mHsp70⁺ обладают более высокой миграционной активностью по сравнению с субпопуляциями mHsp70⁻, при этом степень представленности белка коррелирует с подвижностью клеток. Использование ингибиторов Hsp70 позволяет снизить миграционный потенциал клеток глиобластомы почти вдвое, что доказывает перспективность их применения для сдерживания роста и прогрессии опухоли. Отсутствие значимых

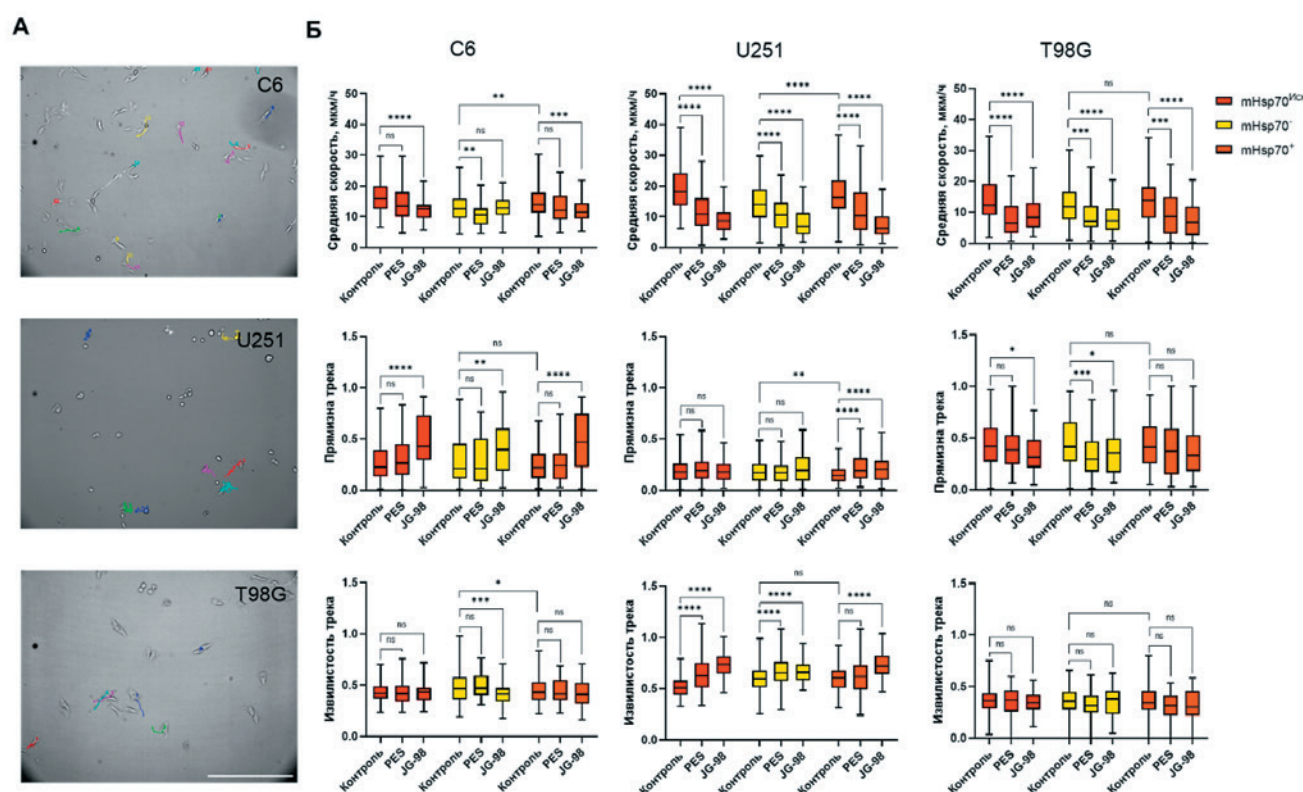


Рис. 3. Ручной трекинг единичных клеток субпопуляций C6, U251 и T98G с различной экспрессией mHsp70, обработанных ингибиторами PES и JG-98

A — пример треков движения, масштабная линейка 500 мкм; Б — графики характеристик подвижности (средняя скорость, прямизна, извилистость траектории), данные представлены в виде медианы с 95 % ДИ. Статистическая значимость представлена как ns $p \geq 0,05$, * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

Figure 3. Manual single-cell tracking of C6, U251, and T98G subpopulations with different mHsp70 expression treated with PES and JG-98 inhibitors

A — an example of movement tracks, scale bar 500 μm; B — graphs of motility characteristics (mean speed, straightness, sinuosity of track), data are presented as a median with 95 % CI. Statistical significance is presented as ns $p \geq 0.05$, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$.

различий между действием ингибиторов PES и JG-98 свидетельствует о равнозначном вкладе каждого из доменов Hsp70 в подвижность. Несомненно, настоящие результаты требуют дальнейшего подтверждения на молекулярном уровне, поскольку изменение миграционного потенциала клеток сопровождается изменением профиля экспрессии, например, маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, стволовости, ключевых молекул, регулирующих подвижность.

Возможным механизмом, объясняющим связь mHsp70 с повышенным метастазированием и инвазией раковых клеток, может быть участие шаперонов в опосредовании функций молекул, от-

ветственных за ремоделирование внеклеточного матрикса, путем модификации таких ферментов, как матриксные металлопротеиназы, активатор плазминогена, белки лизилоксидазы, катепсины [24]. Действительно, внеклеточные Hsp70 и Hsp90α помогают функционированию матриксной металлопротеиназы-2, активатора плазминогена, белка, подобного лизилоксидазе-2, и фибронектина, в то время как ингибирование этих шаперонов приводит к снижению миграции раковых клеток [25–28]. Предположительно, и другие члены семейств HSPs (Hsp27, Hsp40, Hsp — организующий белок Hsp70/Hsp90) также участвуют в модуляции активности ферментов внеклеточ-

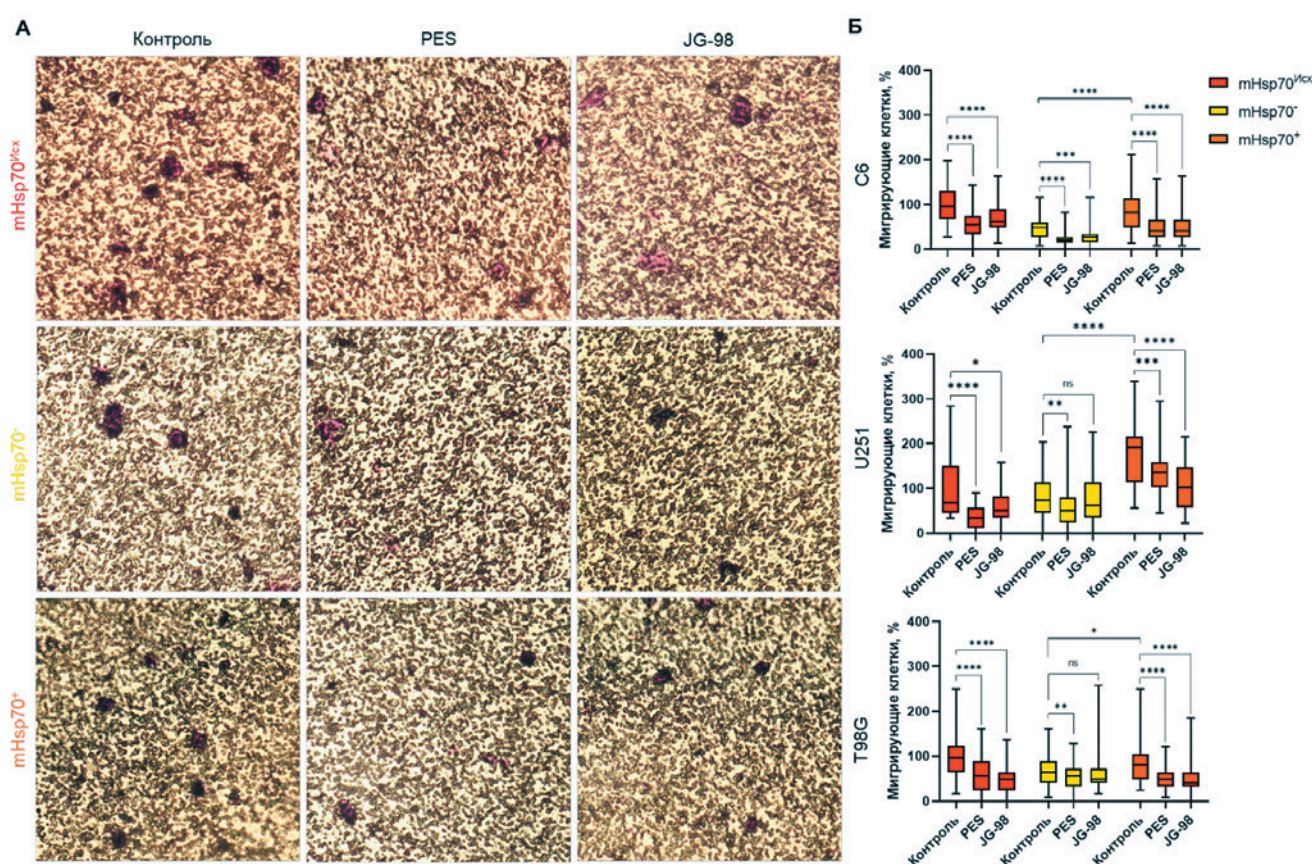


Рис. 4. Transwell-анализ субпопуляций клеток C6, U251 и T98G с различной экспрессией mHsp70, обработанных ингибиторами PES и JG-98

А — пример визуализации субпопуляций клеток C6, мигрировавших через пористую мембрану; Б — графики сравнения количества мигрировавших клеток (%) субпопуляций, обработанных ингибиторами PES и JG-98, данные представлены в виде медианы с 95 % ДИ. Статистическая значимость представлена как ns $p \geq 0,05$, * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

Figure 4. Transwell analysis of C6, U251 and T98G cell subpopulations with different mHsp70 expression treated with PES and JG-98 inhibitors

А — an example of visualization of C6 cell subpopulations that migrated through a porous membrane; B — graphs comparing the number of migrated cells (%) of subpopulations treated with PES and JG-98 inhibitors, data are presented as a median with 95 % CI. Statistical significance is presented as ns $p \geq 0.05$, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$.

ного матрикса [25, 29, 30]. Вероятно, шаперонный аппарат на поверхности плазматической мембраны обеспечивает поддержание структуры и работу белков, которые, в свою очередь, определяют миграцию клетки. Задачей наших будущих исследований будет изучение прямой связи закрепленных на мембране шаперонов с компонентами внеклеточного матрикса, их роли в поддержании архитектуры матрикса и миграции раковых клеток, а также выявление роли кластера HSPs в поддержании других белков.

Заключение

Мембранно-ассоциированный белок mHsp70 участвует в подвижности клеток глиобластомы. Наличие белка на мембране коррелирует с миграционной и инвазивной активностью клеток. Следует отметить, что Hsp70 присутствует в липидных рафтах в тесной связи с другими шаперонами из семейств HSP70, HSP90 и малых HSPs, формирующих целый шаперонный кластер. По-видимому, активная работа такого кластера белков на мембране и его влияние на функционирование своих прямых интеракторов может определять поведение раковой клетки. Все это указывает на необходимость дальнейшего исследования роли белка в процессах клеточной подвижности с использованием комплексного протеомного анализа других HSPs, а также их интерактивных сетей. Избирательное ингибирование мембранных форм шаперонов из различных семейств может способствовать снижению миграционного/метастатического потенциала опухолевых клеток, препятствуя их активному распространению и прогрессии заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04.20.2022).

Список литературы / References

1. Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? *Cell Stress Chaperones*. 2016;21(3):379–404. DOI:10.1007/s12192-016-0676-6.

2. Kohler V, Andréasson C. Hsp70-mediated quality control: Should I stay or should I go? *Biol. Chem.* 2020;401(11):1233–1248. DOI:10.1515/hsz-2020-0187.

3. Lang BJ, Prince TL, Okusha Y, et al. Heat shock proteins in cell signaling and cancer. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2022;1869(3):119187. DOI:10.1016/j.bbamcr.2021.119187.

4. Liu Y, Zhou L, Xu Y, et al. Heat Shock Proteins and Ferroptosis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:864635. DOI:10.3389/fcell.2022.864635.

5. Morán Luengo T, Mayer MP, Rüdiger SGD. The Hsp70-Hsp90 Chaperone Cascade in Protein Folding. *Trends Cell Biol.* 2019;29(2):164–177. DOI:10.1016/j.tcb.2018.10.004.

6. Vollmann-Zwerenz A, Leidgens V, Feliciello G, et al. Tumor Cell Invasion in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):1932. DOI:10.3390/ijms21061932.

7. Tagaeva R, Efimova S, Ischenko A, et al. A new look at Hsp70 activity in phosphatidylserine-enriched membranes: chaperone-induced quasi-interdigitated lipid phase. *Sci Rep.* 2023;13(1):19233. DOI:10.1038/s41598-023-46131-x.

8. Makky A, Czajor J, Konovalov O, et al. X-ray reflectivity study of the heat shock protein Hsp70 interaction with an artificial cell membrane model. *Sci Rep.* 2023;13(1):19157. DOI:10.1038/s41598-023-46066-3.

9. Gehrmann M, Liebisch G, Schmitz G, et al. Tumor-specific Hsp70 plasma membrane localization is enabled by the glycosphingolipid Gb3. *PLoS One.* 2008;3(4):e1925. DOI:10.1371/journal.pone.0001925.

10. De Maio A, Hightower L. The interaction of heat shock proteins with cellular membranes: a historical perspective. *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(5):769–783. DOI:10.1007/s12192-021-01228-y.

11. De Maio A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: a form of communication during injury, infection, and cell damage. It is never known how far a controversial finding will go! Dedicated to Ferruccio Ritossa. *Cell Stress Chaperones.* 2011;16(3):235–249. DOI:10.1007/s12192-010-0236-4.

12. Zhang Y, Tseng CC, Tsai YL, et al. Cancer cells resistant to therapy promote cell surface relocation of GRP78 which complexes with PI3K and enhances PI(3,4,5) P3 production. *PLoS One.* 2013;8(11):e80071. DOI:10.1371/journal.pone.0080071.

13. Jagadish N, Agarwal S, Gupta N, et al. Heat shock protein 70-2 (HSP70-2) overexpression in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):150. DOI:10.1186/s13046-016-0425-9.

14. Jagadish N, Parashar D, Gupta N, et al. Heat shock protein 70-2 (HSP70-2) is a novel therapeutic target for colorectal cancer and is associated with tumor growth. *BMC Cancer.* 2016;16:561. DOI:10.1186/s12885-016-2592-7.

15. Kobayashi K, Matsushima-Nishiwaki R, Yamada N, et al. Heat shock protein 70 positively regulates transforming growth factor- α -induced hepatocellular carcinoma cell migration via the AKT signaling pathway. *Heliyon*. 2020;6(9):e05002. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e05002.
16. Liu CC, Jan YJ, Ko BS, et al. 14-3-3 σ induces heat shock protein 70 expression in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:425. DOI:10.1186/1471-2407-14-425.
17. Bobkov D, Yudintceva N, Lomert E, et al. Lipid raft integrity is required for human leukemia Jurkat T-cell migratory activity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866(6):158917. DOI:10.1016/j.bbalip.2021.158917.
18. Yudintceva N, Bobkov D, Sulatsky M, et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles for therapeutics of renal tuberculosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):4495. DOI:10.1038/s41598-024-54992-z.
19. Ma B, Zhang K, Hendrie C, et al. PEAKS: powerful software for peptide de novo sequencing by tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2003;17(20):2337–2342. DOI:10.1002/rcm.1196.
20. Vostakolaei MA, Hatami-Baroogh L, Babaei G, et al. Hsp70 in cancer: A double agent in the battle between survival and death. *J Cell Physiol*. 2021;236(5):3420–3444. DOI:10.1002/jcp.30132.
21. Alhasan B, Gladova YA, Sverchinsky DV, et al. Hsp70 Negatively Regulates Autophagy via Governing AMPK Activation, and Dual Hsp70-Autophagy Inhibition Induces Synergetic Cell Death in NSCLC Cells. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):9090. DOI:10.3390/ijms25169090.
22. Tagaeva RB, Bobkov DE, Nechaeva AS, et al. Membrane-bound heat shock protein mHsp70 as a marker for malignant brain tumors. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2023;15(2):98–101. In Russian [Тагаева Р.Б., Бобков Д.Е., Нечаева А.С. и др. Мембранно-связанный белок теплового шока mHsp70 как маркер злокачественных опухолей головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова*. 2023;15(2):98–101].
23. De P, Aske JC, Dey N. RAC1 Takes the Lead in Solid Tumors. *Cells*. 2019;8(5):382. DOI:10.3390/cells8050382.
24. Seclì L, Fusella F, Avallè L, et al. The dark-side of the outside: how extracellular heat shock proteins promote cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(9):4069–4083. DOI:10.1007/s00018-021-03764-3.
25. Sims JD, McCready J, Jay DG. Extracellular heat shock protein (Hsp)70 and Hsp90 α assist in matrix metalloproteinase-2 activation and breast cancer cell migration and invasion. *PLoS One*. 2011;6(4):e18848. DOI:10.1371/journal.pone.0018848.
26. Hunter MC, O'Hagan KL, Kenyon A, et al. Hsp90 binds directly to fibronectin (FN) and inhibition reduces the extracellular fibronectin matrix in breast cancer cells. *PLoS One*. 2014;9(1):e86842. DOI:10.1371/journal.pone.0086842.
27. McCready J, Sims JD, Chan D, et al. Secretion of extracellular hsp90 α via exosomes increases cancer cell motility: a role for plasminogen activation. *BMC Cancer*. 2010;10:294. DOI:10.1186/1471-2407-10-294.
28. McCready J, Wong DS, Burlison JA, et al. An Impermeant Ganetespib Analog Inhibits Extracellular Hsp90-Mediated Cancer Cell Migration that Involves Lysyl Oxidase 2-like Protein. *Cancers (Basel)*. 2014;6(2):1031–1046. DOI:10.3390/cancers6021031.
29. Amissah HA, Combs SE, Shevtsov M. Tumor Dormancy and Reactivation: The Role of Heat Shock Proteins. *Cells*. 2024;13(13):1087. DOI:10.3390/cells13131087.
30. Walsh N, Larkin A, Swan N, et al. RNAi knockdown of Hop (Hsp70/Hsp90 organising protein) decreases invasion via MMP-2 down regulation. *Cancer Lett*. 2011;306(2):180–189. DOI:10.1016/j.canlet.2011.03.004.

Информация об авторах:

Лихоманова Руслана Батыровна, младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии РАН»;

Фофанов Георгий Константинович, студент Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Розанов Олег Павлович, студент Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гараев Тимур Римович, студент Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Аксенов Николай Дмитриевич, к.х.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии РАН»;

Зиганшин Рустам Хусманович, к.х.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН»;

Юдинцева Наталия Михайловна, к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии РАН»;

Бобков Данила Евгеньевич, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии РАН»;

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии РАН».

Authors information:

Ruslana B. Likhomanova, junior researcher, Almazov National Medical Research Centre, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences;

Georgii K. Fofanov, student, Almazov National Medical Research Centre;

Oleg P. Rozanov, student, Almazov National Medical Research Centre;

Timur R. Garaev, student, Almazov National Medical Research Centre;

Nikolay D. Aksenov, PhD, senior researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences;

Rustam Kh. Ziganshin, PhD, senior researcher, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;

Natalia M. Yudintceva, PhD, Leading Researcher, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Institute of Cytology of The Russian Academy of Sciences;

Danila E. Bobkov, PhD, Senior Researcher, Almazov National Medical Research Centre; Senior Researcher, Institute of Cytology of The Russian Academy of Sciences;

Maxim A. Shevtsov, Phd, Dr.Sc.Biol., Leading Researcher, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Institute of Cytology of The Russian Academy of Sciences.

ПСИХОГЕННЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Одинцова Г. В.¹, Нездоровина В. Г.¹, Абрамов К. Б.¹,
Деньгина Н. О.¹, Колотева А. В.²

Контактная информация:

Одинцова Галина Вячеславовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ajo@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.09.2024
и принята к печати 27.11.2024

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Актуальность. Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) часто встречаются у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), особенно при нейрохирургическом лечении. **Цель.** Изучить эпидемиологию и классифицировать варианты ПНЭП у пациентов нейрохирургического профиля с ФРЭ. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое неконтролируемое открытое наблюдательное исследование в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (2017–2023 гг.) в рамках ГЗ № 123021000127-7 «Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии». Выполнен эпидемиологический анализ, разработана классификация ПНЭП. Все респонденты подписали форму информированного согласия. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 2304-22 от 18.04.2022). Использована описательная статистика (SPSS 29.0.10; $p = 0,05$). **Результаты.** В исследование включено 369 пациентов с ФРЭ (когорты № 1), из них у 29 выявлены ПНЭП (когорты № 2). Частота ПНЭП составила 8 %. Дооперационные ПНЭП отмечены у 5,4 % пациентов когорты № 1 и у 70 % когорты № 2, послеоперационные — у 2,4 % и 30 % соответственно. Разработана классификация ПНЭП, включающая четыре варианта сочетания с эпилепсией: изолированные ПНЭП, ПНЭП при ремиссии, коморбидность с эпилептическими приступами, ПНЭП *de novo*. Пациенты с вариантами 1 и 2 в хирургическом лечении не нуждались. **Заключение.** Психогенные неэпилептические приступы отмечаются приблизительно у каждого тринадцатого пациента нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией. Психогенные неэпилептические приступы *de novo* как психопатологические осложнения встречаются у 2,4 % больных эпилепсией в нейрохирургическом стационаре. Классификация психогенных неэпилептических приступов включает 4 варианта сочетания с эпилепсией. Практическое применение данных об эпидемиологии психогенных неэпилептических приступов при фармакорезистентной эпилепсии поможет избежать нерационального применения антиэпилептических препаратов и хирургических методов лечения.

Ключевые слова: коморбидность, наблюдательное исследование, нейрохирургия, психогенные неэпилептические приступы, фармакорезистентность, эпилепсия

Для цитирования: Одинцова Г.В., Нездоровина В.Г., Абрамов К.Б. и др. Психогенные неэпилептические приступы у пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией: эпидемиология. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 295-303. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-295-303. EDN: NFCKHB

PSYCHOGENIC NON-EPILEPTIC SEIZURES IN NEUROSURGICAL PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY: EPIDEMIOLOGY

Galina V. Odintsova¹, Viktoria G. Nezdorovina¹,
Konstantin B. Abramov¹, Nina O. Dengina¹, Anna V. Koloteva²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galina V. Odintsova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: ajo@mail.ru

Received 17 September 2024; accepted 27
November 2024

Abstract

Background. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) are common in pharmacoresistant epilepsy (PRE), especially in neurosurgical patients. **Objective.** To assess the epidemiology and classify variants of PNES in neurosurgical patients with PRE. **Design and Methods.** A single-centre uncontrolled open observational study was conducted (2017–2023) at Polenov Neurosurgical Institute within the framework of state assignment No. 123021000127-7. An epidemiological analysis was performed and a classification of PNES was developed. The study was approved by the LEC (protocol No.: 2304-22 of 18/04/2022). Descriptive statistics were used (SPSS 29.0.10; $p = 0.05$). **Results.** The study included 369 neurosurgical patients with PRE (cohort 1); PNES were identified in 29 patients (cohort 2). The PNES rate was 8 %. Preoperative PNES occurred in 5.4 % of cohort 1 and 70 % of cohort 2; postoperative PNES — in 2.4 % and 30 %, respectively. The proposed PNES classification includes four variants: isolated PNES, PNES during epilepsy remission, comorbidity of seizures and PNES, and de novo PNES. **Conclusion.** Psychogenic non-epileptic seizures are reported in about one in thirteen neurosurgical patients with pharmacoresistant epilepsy. De novo psychogenic non-epileptic seizures as psychopathological complications after surgery occur in 2.8 % of patients with epilepsy. The classification of psychogenic non-epileptic seizures includes 4 variants of the combination with epilepsy. The practical application of the data on the epidemiology of psychogenic non-epileptic seizures in pharmacoresistant epilepsy will help to avoid irrational use of antiepileptic drugs and surgical treatment methods.

Key words: comorbidity, epilepsy, neurosurgery, observational study, pharmacoresistance, psychogenic non-epileptic seizures

For citation: Odintsova GV, Nezdorovina VG, Abramov KB, et al. Psychogenic non-epileptic seizures in neurosurgical patients with pharmacoresistant epilepsy: epidemiology. Translational Medicine. 2025; 12(3): 295-303. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-295-303. EDN: NFCKHB

Список сокращений: АЭП — антиэпилептические препараты, ПНЭП — психогенные неэпилептические приступы, ФРЭ — фармакорезистентная эпилепсия, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, ИЛАЕ — Международная противозепилептическая лига, DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition) — диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания.

Введение

Международная противозепилептическая лига (ИЛАЕ) определила психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) как одну из 10 ключевых нейropsychиатрических проблем, связанных с эпилепсией [1].

Психогенные неэпилептические приступы — это эпизоды изменения двигательной активности, эмоций, ощущений или действий, которые

сходны с эпилептическими припадками, но не сопровождаются эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [2]. DSM-5 классифицирует ПНЭП как диссоциативное конверсионное расстройство [3]. Проблему ПНЭП необходимо рассматривать и как отдельное состояние, и как состояние коморбидное эпилепсии и психическим расстройствам.

Истинная распространенность данного состояния остается неизвестной [4]. Информация о частоте ПНЭП основывается на исследованиях, проведенных на базе психоневрологических центров и центров хирургии эпилепсии [2, 5]. Согласно данным литературы, разброс частоты ПНЭП среди пациентов с резистентными к противоэпилептическим препаратам приступами, обратившихся в соответствующие центры, составляет от 5 % до 40 % [4]. В центрах хирургии эпилепсии проводится комплексное дообследование кандидатов на оперативное лечение фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ), и частота выявления ПНЭП (в том числе коморбидных эпилепсии) на этапе прехирургического обследования составляет в среднем до 10 % [4]. Среди пациентов с ПНЭП в большинстве исследований выявлено значительное преобладание лиц женского пола [4].

Дифференциальный диагноз между эпилептическим приступом и ПНЭП по семиологии может быть сложным даже для опытного эпилептолога. Теоретически почти любые рецидивирующие пароксизмальные эпизоды могут являться как эпилептическими приступами, так и ПНЭП, и достоверное определение генеза эпизода возможно только с помощью фиксации эпилептической активности во время типичного пароксизмального события на видео-ЭЭГ-мониторинге [6]. В связи с трудностью в диагностике и подтверждении ПНЭП задержка в постановке диагноза составляет несколько лет [5, 7]. Несвоевременное выявление ПНЭП (как в случае отдельного состояния, так и в случаях ПНЭП, коморбидных эпилепсии) приводит к необоснованному наращиванию количества и дозировок антиэпилептических препаратов (АЭП), формированию псевдофармакорезистентности, госпитализациям в отделения скорой помощи в связи с частыми и тяжелыми приступами, усугублению психосоциальных проблем пациентов и направлению их на дообследование в центры хирургии эпилепсии как кандидатов на оперативное лечение.

Несмотря на то, что хирургическое вмешательство является доказанно эффективным методом лечения при ФРЭ, в отношении его целесообразности при эпилепсии с коморбидными ПНЭП сре-

ди эпилептологов и нейрохирургов нет единого мнения [8–10].

Отдельного внимания заслуживают ПНЭП, впервые развившиеся после хирургии фармакорезистентной эпилепсии (ПНЭП *de novo*). В связи с редкостью явления когорты пациентов с ПНЭП *de novo* в центрах хирургии эпилепсии малочисленны [4, 11, 12]. Согласно данным литературы, ПНЭП *de novo* — достаточно редкое явление: от 0,2 % [13] до 8,8 % [4, 14]. Причина их развития в послеоперационном периоде, как и вся проблема ПНЭП в целом, изучена недостаточно. При стандартизированном подходе к оценке исходов хирургии возникновение ПНЭП (ПНЭП *de novo*) искажает результаты лечения.

Исследователи из разных стран отмечают некоторые черты общие черты у пациентов с ПНЭП, развившимися после хирургии эпилепсии: период возникновения ПНЭП в первый год после вмешательства и низкий уровень IQ [4].

Однако данные о ПНЭП у пациентов нейрохирургического профиля с ФРЭ разрозненны, не исследована эпидемиология вариантов сочетания ФРЭ и ПНЭП.

Цель: исследовать эпидемиологию и классифицировать варианты ПНЭП у пациентов нейрохирургического профиля с ФРЭ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое неконтролируемое открытое наблюдательное ретроспективно-проспективное когортное исследование на базе отделения функциональной нейрохирургии № 2 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (Санкт-Петербург) в рамках выполнения государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 122011900530-8 «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией».

Объектом исследования явились пациенты нейрохирургического профиля с ФРЭ. Предмет исследования — ПНЭП.

Задачи исследования:

- проанализировать социодемографические особенности когорты пациентов нейрохирургического профиля с ПНЭП;
- проанализировать обстоятельства появления и постановки диагноза ПНЭП (коморбидность с эпилепсией, психические расстройства);
- классифицировать варианты сочетания ПНЭП с ФРЭ в когорте.

Аналитический период

С сентября 2017 года (с момента создания нейрохирургического отделения № 2 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова) по сентябрь 2023 года.

Пациенты

В исследование включены все пациенты с диагнозом направления «фармакорезистентная эпилепсия», поступившие для предоперационного (как кандидаты на хирургическое лечение эпилепсии) или послеоперационного обследования в нейрохирургическое отделение № 2 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова.

Критерии включения в исследование:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет;
- направление в стационар с диагнозом «фармакорезистентная эпилепсия» для прехирургического обследования (кандидаты на хирургическое лечение ФРЭ) или обследования после хирургии эпилепсии (в раннем или отдаленном послеоперационном периодах);
- доступность катамнеза после проведения хирургического лечения;
- диагноз ПНЭП подтвержден после комплексного epileptological и neuropsychiatric обследования, в том числе с фиксацией пароксизмального эпизода без эпилептической активности на видео-ЭЭГ-мониторинге;
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии не включения:

- пациенты моложе 18 лет.

Критерии исключения:

- генерализованные формы эпилепсии;
- отказ от любого коммуникативного акта, прекращение коммуникации.

Методы

Исследованы социодемографические, клинические показатели, частота и варианты ПНЭП среди пациентов нейрохирургического отделения.

Проанализированы анамнез заболевания, психиатрический фон и сопутствующая соматическая патология, анамнез и семиология приступов, результаты нейрофизиологических исследований (видео-ЭЭГ-мониторинга). Все пациенты с ПНЭП консультированы психиатром. После уточнения диагноза ПНЭП пациент получил информацию о ПНЭП в развернутой форме. Проведен эпидемиологический анализ материала, разработана классификация.

Этические аспекты

Все респонденты подписали форму информированного согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 2304-22 от 18.04.2022).

Статистические методы

Использована описательная статистика: программа SPSS 29.0.10, критерии достоверности $p = 0,05$.

Результаты

С момента основания одним из направлений деятельности РНХИ им. проф. А. Л. Поленова являлось хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии. В институт направляют пациентов с тяжелым, прогрессирующим течением ФРЭ для дообследования и хирургического лечения. С течением времени накоплен материал по течению ПНЭП у лиц с ФРЭ среди пациентов РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В исследование включено 369 пациентов, находящихся на госпитализации в нейрохирургическом отделении № 2 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с диагнозом направления «фармакорезистентная эпилепсия» в период с сентября 2017 года по сентябрь 2023 года.

*Эпидемиология ПНЭП**в нейрохирургическом стационаре*

Выделено две когорты. Когорту № 1 составили 369 пациентов, госпитализированных с диагнозом ФРЭ. Средний возраст — $30,2 \pm 1,7$ года, соотношение «мужчины:женщины» — 1,1:1.

В когорту № 2 — пациентов с ПНЭП — вошли 29 больных, выявленных в когорте № 1. Частота ПНЭП в когорте пациентов нейрохирургического профиля с ФРЭ составила 8 %. Средний возраст на момент выявления ПНЭП составил $30,8 \pm 3,1$ года. При оценке гендерного состава соотношение «мужчины:женщины» = 1:6,3 (рис. 1).

Когорта № 2 — пациентов с ПНЭП — разделена в зависимости от периода, когда у больных выявлены ПНЭП: в ходе прехирургического обследования или в послеоперационном периоде.

Таким образом, в когорте пациентов с ПНЭП выделено 2 группы:

· 1 группу — прехирургического обследования (ПНЭП выявлены в ходе прехирургической диагностики) — составили 20 пациентов. Частота ПНЭП прехирургического периода — 5,4 % от общей когорты № 1 пациентов с ФРЭ и 70 % в когорте № 2 пациентов с ПНЭП. Средний возраст в группе составил $26,8 \pm 2,9$ года. Группа 1 полностью состояла из лиц женского пола.

· 2 группу — ПНЭП постхирургического периода (ПНЭП *de novo*) — составили 9 пациентов. Частота ПНЭП постхирургического периода составила 2,4 % от общей когорты № 1 паци-

ентов с ФРЭ и 30 % от когорты № 2 пациентов с ПНЭП. Средний возраст в группе составил $32,25 \pm 3,1$ года. Во второй группе соотношение «мужчины:женщины» = 1:1,25 (4:5). В данной группе расчет частоты ПНЭП *de novo* после хирургии эпилепсии объективен только в отношении части больных, которые были прооперированы с сентября 2017 года (4 человека), база пациентов ведется с момента открытия нейрохирургического отделения № 2. Частота ПНЭП *de novo* в когорте лиц, прооперированных с сентября 2017 года, составила 2 %. Из 211 прооперированных больных у 4 выявлены ПНЭП. Во всех случаях ПНЭП диагностированы в первый год после оперативного лечения.

Классификация сочетания ФРЭ и ПНЭП

В 1 группе — ПНЭП, выявленные в ходе прехирургического обследования, — клиническая кар-

тина заболевания на амбулаторном этапе расценивалась как ФРЭ, в связи с чем пациенты поступили на прехирургическое обследование в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В ходе прехирургического обследования у больных выявлялось различное сочетание эпилепсии и ПНЭП, в связи с чем нами выделены 3 варианта ПНЭП:

1. «Изолированные ПНЭП»;
2. «ПНЭП при ремиссии эпилепсии»;
3. «Коморбидность эпилептических приступов и ПНЭП».

По совокупности данных с когортой № 2 — ПНЭП *de novo* — выделено 4 варианта сочетания ФРЭ и ПНЭП. Классификация вариантов ПНЭП у пациентов нейрохирургического профиля с ФРЭ представлена на рисунке 2.

Частота встречаемости вариантов ПНЭП в когорте № 2 различалась. Определена частота каждого варианта ПНЭП (рис. 3).

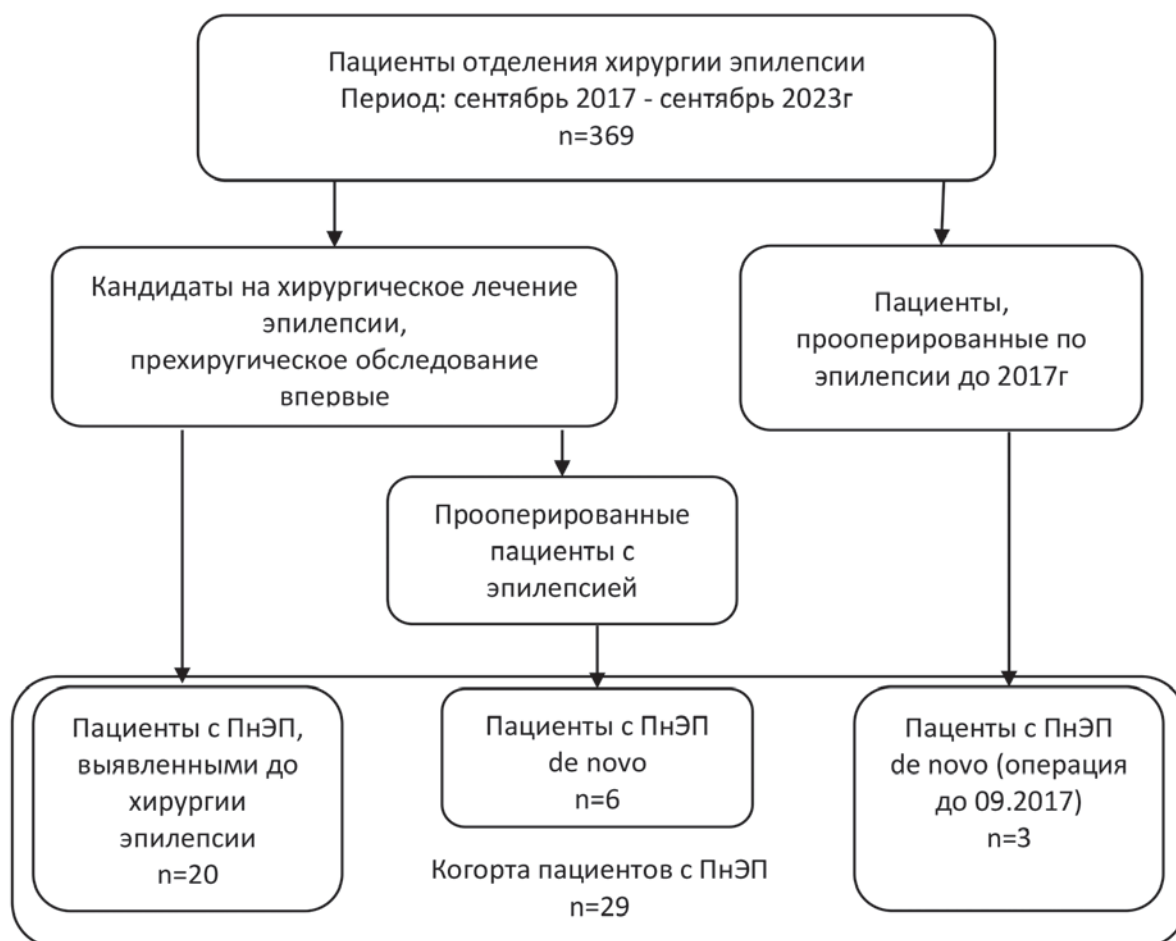


Рис. 1. Блок-схема когорты пациентов с ПНЭП в зависимости от периода выявления ПНЭП (в ходе прехирургического обследования и после хирургии эпилепсии)

Figure 1. Block diagram of the cohort of patients with PNES according to the period of PNES detection (during preoperative examination and after epilepsy surgery)

Первый вариант «Изолированные ПНЭП» — 4 пациентки (1,1 % от общей когорты № 1, 14 % от когорты № 2 пациентов с ПНЭП).

При анализе анамнеза, оценке семиологии приступов и результатов видео-ЭЭГ-мониторинга, выполненных на отделении хирургии эпилепсии, убедительных данных за эпилепсию не получено. С учетом исключения диагноза эпилепсии пациентки не нуждались в госпитализации в отделение хирургии эпилепсии, осмотрены психиатром и получили рекомендации.

Второй вариант «ПНЭП при ремиссии эпилепсии» — 2 пациентки (0,5 % в когорте № 1, 7 % в когорте № 2 пациентов с ПНЭП).

При анализе анамнеза, предоставленных результатов нейрофизиологических исследований, выполненных до госпитализации в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, достоверно подтверждена эпилепсия в анамнезе, но на момент госпитализации на нейрохирургическое отделение выявлены только ПНЭП без признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ — стадия эпилепсии расценена как ремиссия на АЭП. С учетом ремиссии пациентки не нуждались в госпитализации в отделение хирургии эпилепсии и направлены на дальнейшее наблюдение к эпилептологу и психиатру по месту жительства.

Третий вариант «Коморбидность эпилептических приступов и ПНЭП» — 14 пациенток

(3,8 % — в когорте № 1, 48 % — в когорте № 2 с ПНЭП).

В данной группе существование ПНЭП затрудняло оценку частоты истинно эпилептических приступов. В 12 случаях из 14 (77 %) ПНЭП являлись ведущими в клинической картине. Только 2 пациентки из 13 рассматривались как кандидаты на хирургическое лечение эпилепсии.

Четвертый вариант «ПНЭП *de novo*» — 9 пациентов (2,4 % в когорте № 1, 30 % в когорте № 2 пациентов с ПНЭП).

Таким образом, почти в половине случаев ПНЭП отмечалось их сочетание ФРЭ, в то же время пятая часть пациентов с ПНЭП ошибочно направлена в нейрохирургический стационар.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что частота ПНЭП в нейрохирургическом стационаре составляет 8 %, что в среднем соответствует данным литературы о частоте ПНЭП в центрах эпилепсии [4]. Из них треть случаев составляют ПНЭП постхирургического периода, что при несоответствующей диагностике существенно снижает показатели хирургической эффективности. В общей когорте 1,6 % пациентов ошибочно направлены в нейрохирургический стационар при несвоевременной диагностике ПНЭП. Дифференциальный диагноз

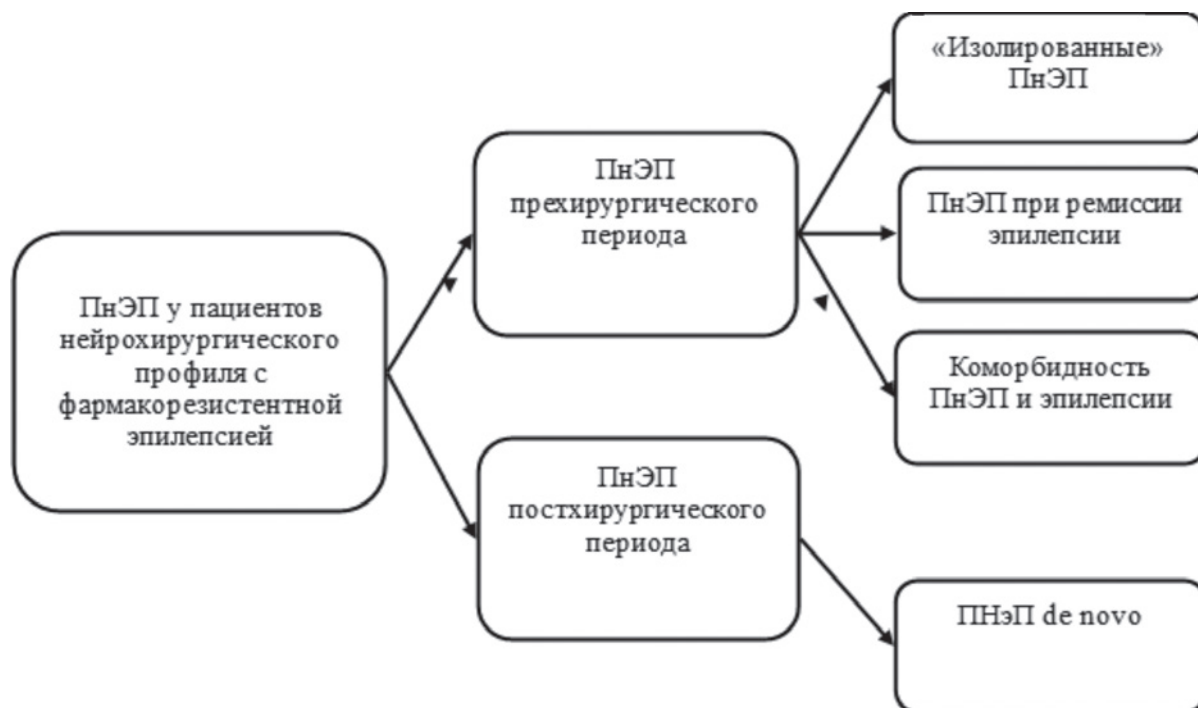


Рис. 2. Классификация вариантов ПНЭП у пациентов нейрохирургического профиля с ФРЭ

Figure 2. Classification of PNES variants in neurosurgical patients with FRE

между эпилептическими приступами и ПНЭП должен быть проведен амбулаторно, но в связи со схожестью приступов и сложностью диагностики, в части случаев ПНЭП расцениваются как ФРЭ, и пациенты с ПНЭП могут быть направлены в отделения хирургии эпилепсии как кандидаты на оперативное лечение ФРЭ [16, 17]. В исследовании не ставилась задача оценки ПНЭП как нейропсихиатрического осложнения хирургического лечения, целью являлось создание общей картины распределения ПНЭП в нейрохирургическом стационаре.

В ходе исследования мы классифицировали ПНЭП среди пациентов отделения хирургии эпилепсии и выделили 4 варианта:

- изолированные ПНЭП — случаи, в которых клиническая картина была представлена исключительно ПНЭП и убедительных данных, в том числе анамнестически, получено не было;
- ПНЭП в ремиссии эпилепсии — случаи, когда анамнестически есть достоверные данные за эпилепсию, но на настоящий момент клинически картина заболевания представлена только ПНЭП;
- коморбидность эпилептических приступов и ПНЭП — случаи, в которых ПНЭП создает ложное впечатление о более тяжелом течении эпилепсии. Данный вариант является одним из наиболее сложных для отделений хирургии эпилепсии — при наличии ФРЭ сочетание эпилептических приступов и ПНЭП искажает истинную тяжесть эпилепсии и, соответственно, затрудняет выбор тактики ведения пациента и отсрочивает хирургическое лечение заболевания;
- ПНЭП *de novo* — возникающие после хирургического лечения эпилепсии. ПНЭП *de novo* после хирургии эпилепсии рассматриваются как

редкое постхирургическое нейропсихиатрическое осложнение. Однако отмечается, что нельзя исключить, что истинная частота ПНЭП *de novo* среди прооперированных пациентов выше, но не все ПНЭП доступны клиническому и инструментальному подтверждению [20]. В нашей когорте ПНЭП *de novo* фиксировались в первый год после хирургии эпилепсии, что соответствует тенденциям, описанным другими исследователями [4].

Выдвигаются гипотезы о том, что ПНЭП могут быть результатом стресса после хирургического вмешательства: пациенты могут испытывать трудности при переключении с социальной роли «больного» на роль «здорового» и могут легко разочароваться, если ожидания позитивных изменений в жизни не оправдаются быстро, что объясняет причину возникновения ПНЭП *de novo* в первый год после хирургии эпилепсии [22]. Преходящее нарушение кортико-таламических связей также рассматривается в генезе ПНЭП [23]. Однако механизм возникновения ПНЭП *de novo* после хирургии эпилепсии окончательно не выяснен.

Психогенные псевдоэпилептические припадки рассматриваются обычно как общая проблема неврологии и психиатрии, однако и для нейрохирургии проблема актуальна [15]. Вопрос хирургического лечения эпилепсии с коморбидными ПНЭП порождает разногласия среди специалистов. В некоторых программах коморбидность эпилептических приступов и ПНЭП является основанием для отказа в хирургическом лечении эпилепсии [8, 9].

Исследования частоты и клинических особенностей ПНЭП, выявленных в ходе прехирургического обследования, и ПНЭП *de novo* после хирургии эпилепсии представлены в литературе описа-

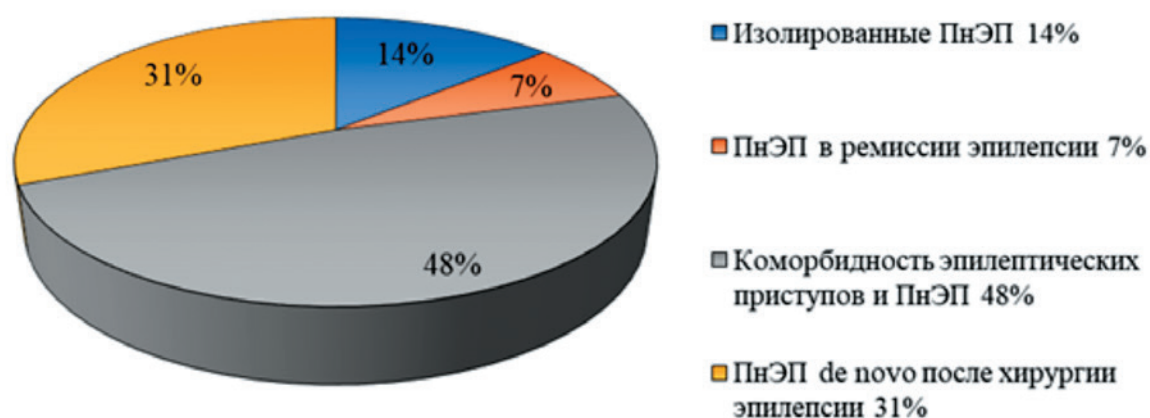


Рис. 3. Частота вариантов ПНЭП в когорте № 2

Figure 3. Frequency of PNES variants in cohort 2

нием небольших серий случаев. Изучение данного вопроса группами исследователей независимых отделений, занимающихся хирургией эпилепсии, позволит более полно изучить проблему ПНЭП у больных с ФРЭ, оценить и сравнить их частоту и клинические особенности в когортах пациентов разных регионов Российской Федерации и в мире, создать алгоритм и рекомендации по диагностике и лечению данного состояния. Ранняя диагностика, коррекция схемы приема противосудорожных препаратов и соответствующее лечение ПНЭП может предотвратить необоснованное увеличение дозировок препаратов и их частую смену и улучшить качество жизни пациентов. Практическое применение данных об эпидемиологии психогенных неэпилептических приступов при фармакорезистентной эпилепсии поможет избежать нерационального применения хирургических методов лечения.

Выводы

Психогенные неэпилептические приступы отмечаются приблизительно у каждого тринадцатого пациента нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией. Психогенные неэпилептические приступы *de novo* как психопатологические осложнения встречаются у 2,4 % пациентов с эпилепсией в нейрохирургическом стационаре. Классификация психогенных неэпилептических приступов включает 4 варианта сочетания с эпилепсией.

Практическое применение данных об эпидемиологии психогенных неэпилептических приступов при фармакорезистентной эпилепсии поможет избежать нерационального применения антиэпилептических препаратов и хирургических методов лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kanemoto K, LaFrance WC, Duncan R, et al. PNES around the world: Where we are now and how we can close the diagnosis and treatment gaps — an ILAE PNES Task Force report. *Epilepsia Open*. 2017;2(3):307–316. DOI:10.1002/EPI4.12060.
2. Kustov GV, Zinchuk MS, Rider FK, et al. Psychogenic non-epileptic seizures. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):112–118. In Russian [Кустов Г.В., Зинчук М.С., Ридер Ф.К. и др. Психогенные неэпилептические приступы. Журнал неврологии

и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121(8):112–118]. DOI:10.17116/jnevro2021121081112.

3. Tolchin B, Altalib H. Addressing Psychogenic Nonepileptic Seizures: Clinical Challenges. *Psychiatric times*. 2019;36(7):16–17.

4. Asadi-Pooya AA, Asadollahi M, Tinker J, et al. Post-epilepsy surgery psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2016;57(10):1691–1696. DOI:10.1111/epi.13513.

5. Huff JS, Murr N. Psychogenic Nonepileptic Seizures. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. May 8, 2022.

6. Chen-Block S, Abou-Khalil BW, Arain A, et al. Video-EEG results and clinical characteristics in patients with psychogenic nonepileptic spells: The effect of a coexistent epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;62:62–65. DOI:10.1016/j.yebeh.2016.06.018.

7. Shova NI, Alekseeva DV, Mikhailov VA. Psychogenic nonepileptic seizures: to the issue of diagnosis and patient management (with a case report). *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2021;13(2):147–156. In Russian [Шова Н.И., Алексеева Д.В., Михайлов В.А. Психогенные неэпилептические приступы: к вопросу диагностики и тактики ведения пациентов (с описанием клинического наблюдения). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(2):147–156]. DOI:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.056.

8. González Otárola KA, Tan YL, Dubeau F, et al. Psychogenic nonepileptic seizures in patients with surgically treated temporal lobe epilepsy: Presurgical and de novo postsurgical occurrence. *Epilepsy Behav*. 2017;75:252–255. DOI:10.1016/j.yebeh.2017.08.015.

9. Furlan AER, da Silva SC Junior, Marques LHN, de Araujo Filho GM. Are psychogenic nonepileptic seizures risk factors for a worse outcome in patients with refractory mesial temporal epilepsy submitted to surgery? Results of a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2019;93:12–15. DOI:10.1016/j.yebeh.2019.01.036.

10. Qiao L, Yu T, Li Y. Surgical outcome of a female patient with comorbid epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures confirmed with video-EEG monitoring. *Ann Transl Med*. 2021;9(3):273. DOI:10.21037/atm-20-5423.

11. Musick ST, Farooqi A, Hudson MC, et al. Immediate serial postoperative de novo psychogenic nonepileptic seizures after selective amygdalohippocampectomy. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2021; 25:101202. DOI:10.1016/J.INAT.2021.101202.

12. Parra J, Iriarte J, Kanner AM, Bergen DC. De novo psychogenic nonepileptic seizures after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1998;39(5):474–477. DOI:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01408.x.

13. Krahn LE, Rummans TA, Sharbrough FW, et al. Pseudoseizures after epilepsy surgery. *Psychosomatics*. 1995;36(5):487–493. DOI:10.1016/S0033-3182(95)71630-9.

14. Glosser G, Roberts D, Glosser DS. Nonepileptic seizures after resective epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1999;40(12):1750–1754. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb01593.x.
15. Operto FF, Coppola G, Mazza R, et al. Psychogenic nonepileptic seizures in pediatric population: A review. *Brain Behav*. 2019;9(12):e01406. DOI:10.1002/brb3.1406.
16. Karlov VA, Iliushenko SV. Psychogenic pseudoseizures as psychoneurological problem. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):162–166. In Russian [Карлов В.А., Илюшенко С.В. Психогенные псевдоэпилептические припадки как общая проблема неврологии и психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020;120(6):162–166]. DOI:10.17116/jnevro2020120061162.
17. Markoula S, Liampas A, Rubboli G, et al. A European questionnaire survey on epilepsy monitoring units' current practice for postoperative psychogenic nonepileptic seizures' detection. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107355. DOI:10.1016/j.yebeh.2020.107355.
18. Popkirov S, Asadi-Pooya AA, Duncan R, et al. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):529–547. DOI:10.1684/epd.2019.1107.
19. Odintsova GV, Aleksandrov MV, Ulitin AY, Koloteva AV. Duration of epilepsy and severity of the disease in neurosurgical patients. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(3):44–51. In Russian [Одинцова Г.В., Александров М.В., Улитин А.Ю., Колотева А.В. Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(3):44–51]. DOI:10.17749/2077-8333.2018.10.3.044-051.
20. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013;54(11):2005–2018. DOI:10.1111/epi.12356.
21. Seneviratne U, Reutens D, D'Souza W. Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures: insights from video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2010;51(7):1159–1168. DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02560.x.
22. Odintsova GV, Ermolaeva VD, Samochernykh KA, et al. Comorbid emotional disturbances in drug-resistant epilepsy in neurosurgical patients during the preoperative and postoperative periods. *Translyatsionnaya medicina=Translational Medicine*. 2022;9(6):36–43. In Russian [Одинцова Г.В., Ермолаева В.Д., Самочерных К.А. и др. Скрининговое исследование коморбидных аффективных расстройств у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в нейрохирургическом стационаре. *Трансляционная медицина*. 2022;9(6):36–43]. DOI:10.18705/2311-4495-2022-9-6-36-43.
23. Madec T, Lagarde S, McGonigal A, et al. Transient cortico-cortical disconnection during psychogenic nonepileptic seizures (PNES). *Epilepsia*. 2020;61(8):e101–e106. DOI:10.1111/epi.16623.
24. Krylov VV, Gusev EI, Guekht AB, et al. The history of surgical treatment of epilepsy in the Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(9–2):6–12. In Russian [Крылов В.В., Гусев Е.И., Гехт А.Б. и др. История развития хирургического лечения эпилепсии в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2016;116(9–2):6–12]. DOI:10.17116/jnevro2016116926-12.

Информация об авторах:

Одинцова Галина Вячеславовна, ведущий научный сотрудник, заведующая НИЛ эпилептологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нездоровина Виктория Геннадьевна, заведующая отделением № 2 нейрохирургического отделения № 2 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Абрамов Константин Борисович, заместитель главного врача по нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Деньгина Нина Олеговна, лаборант-исследователь НИЛ эпилептологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колотева Анна Валерьевна, невролог СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Authors information:

Galina V. Odintsova, Senior Researcher, Head of the Epileptology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Viktoria G. Nezdorovina, Head of Department No. 2, Department of Neurosurgery No. 2, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre;

Konstantin B. Abramov, Deputy Chief Physician for Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre;

Nina O. Dengina, Research Assistant, Epileptology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Anna V. Koloteva, Neurologist, Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases.