



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

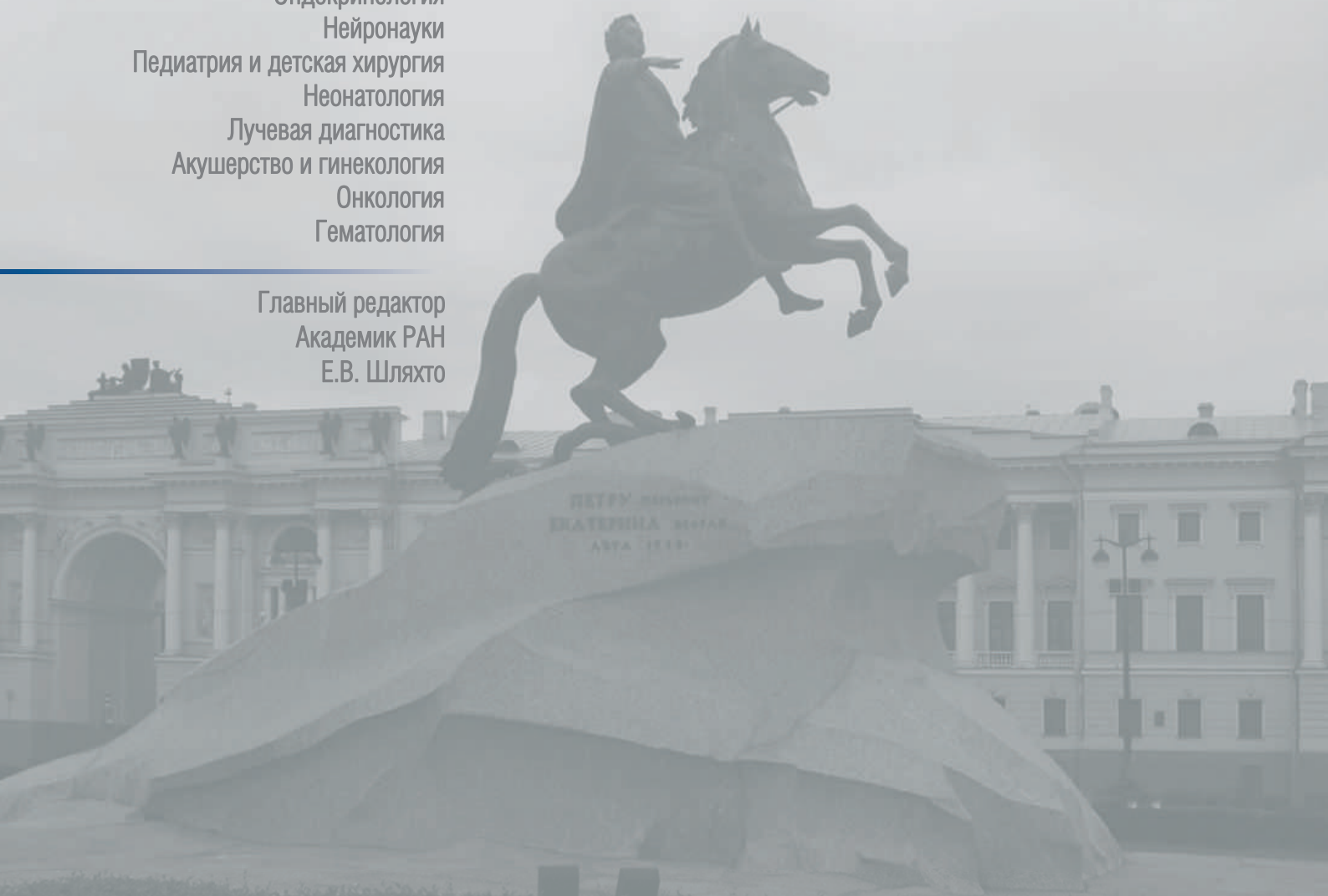
# Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 12 № 4 / 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





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

# Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 12 № 4 / 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**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Шляхто Е. В.

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:**  
Конради А. О.  
Галагудза М. М.  
Успенский В. Е.

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

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**  
Докшин П. М.

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**  
Зуева А. А.

## 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)  
Коровин А. Я. (Кубань)  
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:

Ханссон Г. (Швеция)  
Сёберг Г. (Швеция)  
Керр Д. (США)  
Бакс Ж. (Нидерланды)  
Массард Ж. (Франция)  
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 РИНЦ, ядро РИНЦ, RSCI

Журнал включен в Перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (К2)

Журнал включен в Белый список (2 уровень)

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

Тематическая рассылка по специалистам

Техническое редактирование — А. А. Сухорукова

Верстка — Л. П. Попова. Корректур — 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:** [bulleten@almazovcentre.ru](mailto:bulleten@almazovcentre.ru)

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996**

Архив номеров: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=20396](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396)

[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=50986](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986)

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 03.10.2025. 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

Vladimir Uspenskii

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

**SCIENTIFIC EDITOR**

Pavel Docshin

**EXECUTIVE SECRETARY**

Alisa Zueva

**EDITORIAL BOARD:**

Yu. Belenkov (Moscow)

A. Chesnikova (Rostov-on-Don)

M. Darenskaya (Irkutsk)

A. Efremushkina (Barnaul)

A. Galyavich A. S. (Kazan)

E. Grineva (St. Petersburg)

Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)

V. Kashtalap (Kemerovo)

V. Klimontov (Novosibirsk)

A. Korovin (Kuban)

D. Korolev (St. Petersburg)

A. Kostareva (St. Petersburg)

D. Lebedev (St. Petersburg)

Yu. Lopatin (Volgograd)

S. Makarov (Kemerovo)

A. Malashicheva (St. Petersburg)

M. Melikyan (Moscow)

O. Moiseeva (St. Petersburg)

M. Neimark (Barnaul)

I. Nikitina (St. Petersburg)

K. Protasov (Irkutsk)

V. Ryabov (Tomsk)

D. Ryzhkova (St. Petersburg)

D. Sadykova (Kazan)

A. Samorodov (Ufa)

A. Savchenko (Krasnoyarsk)

K. Shapovalov (Chita)

O. Sirotkina (St. Petersburg)

V. Troyan (Moscow)

V. Usov (Tomsk)

T. Vavilova (St. Petersburg)

N. Volkova (Rostov-on-Don)

V. Weber (Veliky Novgorod)

I. Zakharova (Moscow)

S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL  
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)

R. Ferrari (Italy)

G. Hansson (Sweden)

R. Hehlmann (Germany)

D. Kerr (USA)

G. Massard (France)

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. Samochernykh (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 indexed in: the Russian Science Citation Index,  
the Russian Science Citation Index Core, RSCIThe journal is included in the List of Recommended Publications  
by the Higher Attestation Commission (HAC) of Russia (K2 category)The journal is included in the White List (Level 2) of the Russian Science  
Citation Index

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies. Distribution to specialists.

Technical Editor — A. A. Sukhorukova

Layout — 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

Manuscript submission and correspondence with authors,  
advertising and subscription — **e-mail:** [bulleten@almazovcentre.ru](mailto:bulleten@almazovcentre.ru)**Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996**Archive: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=20396](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396)[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=50986](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986)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 October 03, 2025. Open price

18+

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРЫ

**310** Шевалдова О. В., Ковалева А. В.  
**МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ  
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА  
У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ  
ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**330** Жабина Е. С., Володькин А. С.,  
Трешкур Т. В.  
**ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ  
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА  
ПОСЛЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ:  
АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ**

**340** Онищенко П. С., Клышников К. Ю.,  
Глушкова Т. В., Хромов А. А., Костюнин А. Е.,  
Акентьева Т. Н., Стасев А. Н., Евтушенко А. В.,  
Овчаренко Е. А.  
**МЕТОД НЕРАЗРУШАЮЩЕГО АНАЛИЗА  
ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА  
НА ОСНОВЕ КТ-ДАННЫХ**

### НАНОТЕХНОЛОГИИ

**352** Чебуркин Ю. В., Смирнов Е. А.,  
Мурашко Е. А., Королев Д. В., Колобов А. А.,  
Бутко Д. Ю., Ситков Н. О., Галагудза М. М.  
**ТАРГЕТНАЯ ДОСТАВКА  
АНТИОКСИДАНТОВ В МИОКАРД  
С ПОМОЩЬЮ НАНОРАЗМЕРНЫХ  
НОСИТЕЛЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД  
К УМЕНЬШЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКИ-  
РЕПЕРфузионного Повреждения**

### ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**373** Протасов Д. А., Бутылин П. А.  
**ХОУМИНГ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
КРОВИ: БИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ  
ПЕРСПЕКТИВЫ**

### НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

**387** Шнякин П. Г., Казадаева И. А.,  
Шульженко П. Д.  
**ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ  
И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С НЕТРАВМАТИЧЕСКИМИ  
СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ**

### ПЕДИАТРИЯ

**397** Никитина И. Л., Вторникова Н. И.,  
Кельмансон И. А.  
**КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖИРЕНИЯ  
У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ**

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**415** Смирнов С. С., Карпов А. А., Серова П. Д.,  
Карпова Ю. И., Исакова Н. П., Шаламов Н. Е.,  
Завьялова Е. Д., Смирнова А. А., Марченко И. В.,  
Вебер Е. В., Моисеева О. М., Ивкин Д. Ю.,  
Галагудза М. М.  
**МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО  
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
С МИНИМАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ  
МАНИФЕСТАЦИЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ  
НА КРЫСАХ**

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**427** Мансурова Л. Н., Лепехова С. А.,  
Киреева В. В., Кукушкина Л. Ю., Иноземцев П. О.  
**МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ  
ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ 65+ С УЧЕТОМ ОПЫТА  
ПАНДЕМИИ И ПОСЛЕ НЕЕ**



## CONTENT

## REVIEWS

- 310** Olga V. Shevaldova, Anastasia V. Kovaleva  
**MAJOR CAUSES OF HEART RATE  
 VARIABILITY DISORDERS  
 IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART  
 DEFECTS**

## CARDIOVASCULAR MEDICINE

- 330** Ekaterina S. Zhabina, Alexey S. Volodkin,  
 Tatyana V. Treshchur  
**VENTRICULAR ARRHYTHMIAS OF THE  
 RECOVERY PERIOD AFTER PHYSICAL  
 EXERCISE: ANALYSIS OF THE PROBLEM**
- 340** Pavel S. Onishchenko, Kirill Yu. Klyshnikov,  
 Tatyana V. Glushkova, Anton A. Khromov,  
 Aleksandr E. Kostyunin, Tatyana N. Akentyeva,  
 Alexander N. Stasev, Alexey V. Evtushenko,  
 Evgeny A. Ovcharenko  
**METHOD OF NON-DESTRUCTIVE ANALYSIS  
 OF HEART VALVE PROSTHESES BASED  
 ON CT DATA**

## NANOTECHNOLOGY

- 352** Yury V. Cheburkin, Evgeny A. Smirnov,  
 Ekaterina A. Murashko, Dmitry V. Korolev,  
 Alexey A. Kolobov, Dmitry Yu. Butko,  
 Nikita O. Sitkov, Mikhail M. Galagudza  
**TARGETED DELIVERY OF ANTIOXIDANTS  
 TO THE MYOCARDIUM USING NANOSCALE  
 CARRIERS: A MODERN APPROACH TO  
 REDUCING ISCHEMIA-REPERFUSION  
 INJURY**

## CANCER

- 373** Dmitry A. Protasov, Pavel A. Butylin  
**HEMATOPOIETIC STEM CELL HOMING:  
 BIOLOGY AND CLINICAL PROSPECTIVES**

## NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

- 387** Pavel G. Shnyakin, Inna A. Kazadaeva,  
 Polina D. Shulzhenko  
**CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS AND  
 MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NON-  
 TRAUMATIC SUBDURAL HEMATOMAS**

## PEDIATRICS

- 397** Irina L. Nikitina, Natalia I. Vtornikova,  
 Igor A. Kelmanson  
**CLINICAL PHENOTYPES OF OBESITY  
 COMORBIDITY IN ADOLESCENT BOYS**

## EXPERIMENTAL STUDIES

- 415** Sergey S. Smirnov, Andrey A. Karpov,  
 Polina D. Serova, Yulia I. Karpova,  
 Nadezhda P. Isakova, Nikita E. Shalamov,  
 Ekaterina D. Zavyalova, Alena A. Smirnova,  
 Il'ya V. Marchenko, Evgeniy V. Veber,  
 Ol'ga M. Moiseeva, Dmitriy Yu. Ivkin,  
 Mikhail M. Galagudza  
**MODELING OF CHRONIC SYSTEMIC  
 INFLAMMATION WITH MINIMAL CLINICAL  
 MANIFESTATION IN AN EXPERIMENTAL  
 RAT STUDY**

## CLINICAL STUDIES

- 427** Lyubov N. Mansurova,  
 Svetlana A. Lepekhova, Victoria V. Kireeva,  
 Larisa Yu. Kukushkina, Pavel O. Inozemtsev  
**THE MODEL OF ORGANIZATION OF  
 DISPENSARY OBSERVATION OF PATIENTS  
 65+ TAKING INTO ACCOUNT THE  
 EXPERIENCE OF THE PANDEMIC AND  
 AFTER IT**

## МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Шевалдова О. В., Ковалева А. В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр оригинальных  
и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,  
Москва, Россия

**Контактная информация:**

Шевалдова Ольга Владимировна,  
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных  
и перспективных биомедицинских  
и фармацевтических технологий»,  
ул. Балтийская, д. 8, Москва, Россия,  
125315.  
E-mail: shevaldova\_ov@academpharm.ru

Статья поступила в редакцию 12.03.2025  
и принята к печати 17.07.2025

### Резюме

В результате анализа данных литературы были изучены патогенетические механизмы нарушений вариабельности сердечного ритма (BCP) у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). Показано, что изменения BCP начинаются еще внутриутробно и определяются типом порока и гемодинамическими нарушениями. Доминирующий паттерн изменений BCP включает снижение временных показателей (SDNN, rMSSD, pNN50) и общей мощности спектра, что свидетельствует о снижении общей вариабельности. Характерен симпато-вагусный дисбаланс с преобладанием симпатических влияний (повышение LF/HF) и снижением парасимпатического тонуса (уменьшение HF-компонента). При цианотических ВПС (СГЛС, ТФ, ТМС) наблюдается более выраженная симпатикотония ( $LF/HF > 3,0$ ) и снижение как временных показателей (SDNN, rMSSD), так и частотных параметров (общая мощность спектра, HF-компонент) до 40–60 % от нормы, тогда как при ацианотических дефектах изменения умереннее. Пациенты с легочной гипертензией демонстрируют снижение LF-компонента, а при системно-легочных шунтах возможно транзиторное повышение HF в рамках компенсаторной реакции. В редких случаях, преимущественно у пациентов с хронической перегрузкой правого желудочка, может наблюдаться повышение нелинейных показателей BCP (SampEn), что отражает дезорганизацию регуляторных процессов. Хирургическая коррекция, особенно в условиях искусственного кровообращения, вызывает дополнительное снижение BCP из-за повреждения автономных нервов и системной воспалительной реакции. Более выраженные изменения наблюдаются при открытых вмешательствах по сравнению с эндоваскулярными методами. В отдаленном послеоперационном периоде часто сохраняется вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатических влияний, что может быть связано как с остаточными структурными изменениями, так и с последствиями хирургического повреждения автономной иннервации.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, вегетативная регуляция сердца, врожденные пороки сердца, отдаленные послеоперационные последствия, симпато-вагусный дисбаланс, хирургическая коррекция пороков сердца

Для цитирования: Шевалдова О.В., Ковалева А.В. Механизмы нарушений вариабельности сердечного ритма у пациентов с врожденными пороками сердца. Трансляционная медицина. 2025;12(4):310-329. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-310-329. EDN: THDASV

# MAJOR CAUSES OF HEART RATE VARIABILITY DISORDERS IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Olga V. Shevaldova, Anastasia V. Kovaleva

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga V. Shevaldova,  
Federal Research Center for Innovator and  
Emerging Biomedical and Pharmaceutical  
Technologies,  
Baltiyskaya str., 8, Moscow, Russia, 125315.  
E-mail: shevaldova\_ov@academpharm.ru

Received March 12, 2025; accepted July 17, 2025

## Abstract

The analysis of literature data has studied the pathogenetic mechanisms of heart rate variability (HRV) disorders in patients with congenital heart defects (CHD). The findings demonstrate that HRV alterations begin in utero and are determined by both the type of defect and associated hemodynamic disturbances. In the preoperative period, HRV is influenced by the severity of the defect, patient age at the time of surgical intervention, psychological state, and genetic factors. Surgical correction, particularly under cardiopulmonary bypass conditions, leads to further reduction in HRV due to autonomic nerve fiber damage, systemic inflammatory response, and scar tissue formation. The type of surgery significantly affects the degree of impairment, with more pronounced changes observed in open surgical interventions compared to endovascular methods. In the postoperative period, the pattern of HRV recovery depends on the type of correction and the initial defect. Notably, even in the long-term postoperative period, autonomic regulation imbalance often persists with predominant sympathetic influences. This may be attributed to both residual structural changes and long-term consequences of surgical damage to autonomic innervation. Understanding the mechanisms of HRV disorders is crucial for developing strategies to improve long-term outcomes in CHD patients; however, further research is needed to clarify the role of specific pathogenetic mechanisms and find ways to correct autonomic dysfunction.

**Key words:** autonomic nervous system regulation, congenital heart defects, heart rate variability, long-term postoperative outcomes, surgical correction of heart defects, sympathovagal imbalance

*For citation:* Shevaldova OV, Kovaleva AV. Major causes of heart rate variability disorders in patients with congenital heart defects. *Translational Medicine*. 2025;12(4):310-329. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-310-329. EDN: THDASV

**Список сокращений:** ВНС — вегетативная нервная система, ВПС — врожденные пороки сердца, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДОС от ПЖ — двойное отхождение сосудов от правого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИК — искусственное кровообращение, КоА — коарктация аорты, СГЛС — синдром гипоплазии левых отделов сердца, ТМС — транспози-

ция магистральных сосудов, ТФ — тетрада Фалло, ЧСС — частота сердечных сокращений.

## Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее частыми структурными аномалиями, которые развиваются у детей в период формирования сердца в утробе матери. Глобальная распространенность ВПС при рождении составляет примерно 9,410 на 1000 живорождений [1].



Многие ВПС требуют своевременного хирургического вмешательства для коррекции анатомических дефектов и улучшения гемодинамики. На сегодняшний день около 97 % детей, рожденных с врожденным пороком сердца и вовремя прооперированных, доживают до взрослого возраста [2]. Несмотря на хорошую выживаемость в детстве, значительное количество пациентов с ВПС, достигших зрелого возраста, страдают от поздних осложнений, таких как легочная гипертензия [3] и аритмия, чаще умирают от сердечной недостаточности, внезапной остановки сердца или других кардиологических нарушений [4, 5]. Кроме того, у лиц с ВПС вероятность психологической дезадаптации, включая тревожные и депрессивные расстройства, формирование синдрома дефицита внимания и гиперактивности, значительно выше, чем у людей без ВПС [6, 7]. Дети с ВПС значимо чаще имеют задержки психического развития, психоэмоциональные нарушения, нарушения сенсомоторной координации, когнитивных функций и мотивационно-потребностной сферы [8, 9].

К сожалению, на данный момент не до конца ясно, каким образом происходит нарушение работы сердца в детстве, у каких именно пациентов в более зрелом возрасте могут возникнуть осложнения, а также каким образом можно предотвратить или обратить вспять данный процесс. Организм ребенка с возрастом тем или иным образом вынужден адаптироваться к последствиям хирургического вмешательства и изменениям гемодинамики. Одним из механизмов такой адаптации могут быть перестройки в вегетативной регуляции сердечной деятельности. Оценка вегетативной регуляции работы сердечно-сосудистой системы при помощи анализа показателей ВСР может дать представление не только о специфике адаптационных перестроек в организме, но и о будущем прогрессировании заболевания и связанных с ним осложнений, в том числе психологических нарушений. ВСР отражает соотношение симпатических и парасимпатических влияний на сердечную мышцу и узлы автоматии сердца, а также изменения вегетативной регуляции в организме в целом. Повышенное влияние со стороны симпатических центров наблюдается при ряде сердечных заболеваний и сопровождается повышенным уровнем норадреналина, вазопрессина и ренина в крови, а также нарушением барорефлекторного контроля артериального и сердечно-легочного кровообращения [10].

Повышенная симпатическая активность и уменьшение парасимпатического влияния на сердце, которое может быть вызвано множеством факторов, тесно связано с дисфункцией миокарда.

Нарушение ВСР занимает особое место в прогрессировании сердечной недостаточности и, вероятно, также играет важную роль в долгосрочных последствиях врожденных пороков сердца [11].

Во многих исследованиях отмечено, что снижение ВСР связано с повышенным риском неблагоприятных соматических, в том числе сердечно-сосудистых и психологических исходов в различных группах пациентов [12, 13]. По данным некоторых авторов, у больных со скорректированным ВПС в послеоперационном периоде наблюдается первоначальное ухудшение показателей ВСР [14], за которым следует определенная степень нормализации вариабельности ритма сердца через несколько месяцев после хирургического вмешательства (по крайней мере, у лиц с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП)) [15, 16]. Затем, в отдаленном послеоперационном периоде, ВСР снова снижается [17]. У взрослых пациентов с ВПС и сопутствующей депрессией отмечался повышенный уровень содержания катехоламинов в крови по сравнению с условно здоровыми сверстниками, а снижение ВСР и чувствительности барорецепторов коррелировало с развитием неблагоприятных последствий, таких как декомпенсированная сердечная недостаточность, наджелудочковая и желудочковая тахикардия [13].

Понимание основных причин нарушений ВСР важно для разработки стратегий по улучшению долгосрочных результатов у этих пациентов.

При изучении особенностей ВСР у больных с ВПС необходимо иметь в виду, что отклонения в показателях могут наблюдаться на всех этапах наблюдения: в предоперационный период, во время проведения хирургического вмешательства, а также в послеоперационный острый и отдаленный периоды.

Таким образом, целью данного обзора было выявление наиболее существенных факторов, влияющих на ВСР как до, так и после проведения операции по коррекции врожденных пороков сердца.

### **Предоперационная вегетативная дисфункция**

Существует множество неспецифических факторов на предоперационном этапе, которые могут повлиять на снижение ВСР у пациентов с ВПС: тип и тяжесть порока, возраст на момент операции, генетические факторы, психологическое состояние перед операцией и др. Так, было показано, что уже внутриутробно ВСР у плодов с ВПС отличается от здоровых плодов [18]. Участники гестационного возраста менее 24 недель с различными пороками (синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС), транспозиция магистральных сосудов (ТМС)

и тетрада Фалло (ТФ)) демонстрировали значимо более низкую среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС), значение корня квадратного из среднего квадрата разностей между последовательными RR-интервалами (rMSSD — root mean square of successive differences) и стандартного отклонения нормальных RR-интервалов (SDNN — standard deviation of NN intervals). Было обнаружено, что у плодов с ВПС снижение ЧСС коррелировало со снижением ВСР. Анализ подгрупп показал значимое снижение ВСР у плодов с СГЛС по сравнению с плодами с ТМС и ТФ. Различия были обнаружены уже на 19 неделе гестационного возраста. Авторы сообщают, что нарушения вегетативной регуляции и этиология снижения вариабельности у плодов с ВПС, вероятно, являются многофакторными. На вегетативные влияния со стороны ствола мозга могут влиять структурные изменения кровообращения, сопровождающие ВПС, включая изменения мозгового кровотока, а также лежащие в основе генетические факторы. При этом точные механизмы, определяющие различия функций вегетативной нервной системы, остаются спекулятивными [18].

Некоторые исследователи изучали педиатрических пациентов с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) до операции [19, 20] и обнаружили, что ВСР во временной и частотной областях была ниже у данных лиц по сравнению с здоровыми детьми из контрольной группы. Massin и соавторы (1998) установили отрицательную корреляцию между ВСР и давлением в правом предсердии, а также между ВСР и диастолическим давлением в правом желудочке [19]. При сравнении ВСР у предоперационных пациентов с ДМПП и дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) было выявлено, что показатели мощности высокочастотного компонента (HF — high frequency) в дыхательном диапазоне частот были достоверно выше у лиц с ДМЖП, что указывает на более высокий парасимпатический тонус у данной группы больных. Значимых различий в других частотных показателях ВСР обнаружено не было [21]. Стоит отметить, что ДМПП и ДМЖП не являются сложными пороками сердца и могут оставаться незамеченными на протяжении долгого периода. В некоторых случаях люди могут не обнаруживать эти пороки и до взрослого возраста. Вероятно, поэтому возраст хирургического вмешательства может играть важную роль, поскольку продолжительность воздействия высокого давления способно оказывать влияние на вегетативную регуляцию.

Polson и соавторы (2006) обследовали новорожденных с коарктацией аорты (КоА) и сравнили показатели спонтанной барорефлекторной

чувствительности, ВСР и артериального давления (АД) с показателями здоровых новорожденных [22]. По сравнению с группой контроля у новорожденных с КоА значимо было повышено артериальное давление, снижена чувствительность барорефлекса, снижена ВСР по параметрам суммарной мощности спектра и увеличен высокочастотный компонент вариабельности артериального давления. Авторы сообщают, что полученные данные свидетельствуют о том, что у новорожденных с КоА уже наблюдаются признаки патологической перестройки автономного сердечно-сосудистого гомеостаза [22]. Стоит отметить, что при повторном обследовании этих же пациентов через пять лет после радикальной коррекции коарктации аорты вегетативная функция, по-видимому, нормализовалась [23].

В работе Özeren и соавторов (2009) были выявлены более низкие значения ВСР у лиц с ТФ по сравнению с пациентами с ДМПП до операции. Это может быть связано с тем, что цианотические ВПС (обычно более тяжелые и требующие раннего хирургического вмешательства) в сравнении с ацианотическими (могут протекать бессимптомно длительное время) характеризуются сниженным уровнем насыщения крови кислородом, что может приводить к повышению симпатической активности и снижению парасимпатических влияний [24].

Очевидно, что в процесс адаптации организма к различным порокам сердца вовлечено множество разнообразных механизмов, и ожидается, что изменения в гемодинамике и вегетативной регуляции будут специфичными для каждого отдельного типа дефекта. Это необходимо учитывать перед проведением операции для улучшения результатов хирургического вмешательства и более быстрого последующего восстановления.

Дополнительно необходимо отметить, что ВСР является чувствительным маркером не только вегетативных регуляторных процессов в организме, но и психического здоровья. В последние годы был проведен ряд исследований, которые подтвердили связь между снижением ВСР и психологическими нарушениями, включая тревожные и депрессивные расстройства [25, 26]. К сожалению, в имеющейся литературе не удалось найти исследований, направленных на изучение связи между психическим напряжением и ВСР у детей с ВПС в предоперационном периоде. При этом, согласно Araí и соавторам (2011), напряжение, возникающее у матери при проведении детской анестезии перед операцией, связано с тревожностью самого ребенка. Психический стресс влияет на вегетативную нервную систему, отражаясь на показателях ВСР. В данном исследовании была установлена

достоверная корреляция между снижением ВСР матери перед хирургическим вмешательством и состоянием ребенка в периоперационном периоде [27]. Кроме того, согласно опубликованным данным, для детей с предстоящей операцией по поводу различных заболеваний характерно наличие повышенной тревоги и стресса ввиду разлуки с родителями, страха перед неизвестным и ожиданием боли [28], что также может отразиться на параметрах ВСР. У детей с уже существующими депрессивными и тревожными расстройствами исходное значение ВСР может быть ниже, чем у здоровых детей. Сочетание психического расстройства и стресса, связанного с предстоящей операцией, может привести к более выраженному снижению вариабельности ритма сердца. Выявление и коррекция этих сопутствующих состояний имеет значение для оптимизации предоперационного психологического благополучия. Качество сна в дни, предшествующие операции, также может повлиять на ВСР у детей до вмешательства. Плохой сон, который часто наблюдается у детей перед операцией [29], может усилить тревогу и стресс, что приведет к снижению ВСР. Обеспечение достаточного количества и качества сна в предоперационный период может помочь смягчить негативное воздействие стресса на вегетативную регуляцию.

Выявление и устранение негативных психологических факторов важно для поддержания вегетативного равновесия и устойчивости к стрессу, связанному, в том числе, с операцией. Включение психологической поддержки в предоперационную подготовку может помочь оптимизировать ВСР и улучшить результаты хирургических вмешательств у детей.

### **Операция на сердце в условиях искусственного кровообращения**

Большая часть операций по коррекции ВПС проводится в условиях искусственного кровообращения (ИК). Использование ИК во время хирургического вмешательства может привести к дисбалансу вегетативной нервной системы (ВНС) ввиду повышенного высвобождения катехоламинов, а также из-за частичной денервации блуждающего нерва в результате хирургического повреждения или ишемии [30]. ИК включает в себя отвод крови от сердца и легких в искусственный контур для оксигенации. Прямое воздействие данной хирургической процедуры на сердце и окружающие ткани может нарушить вегетативную регуляцию и привести к снижению ВСР по показателям мощности низкочастотного (LF — low frequency) и очень низкочастотного (VLF — very low frequency) компонентов [31].

Временная окклюзия аорты во время искусственного кровообращения может вызвать ишемическое повреждение миокарда, что в свою очередь может привести к снижению таких статистических показателей ВСР, как rMSSD и pNN50 (доля стандартных RR-интервалов (NN), отличающихся между собой более чем на 50 мс), а также к снижению мощности спектральных показателей LF и VLF [32].

Кроме того, использование кардиоплегических растворов для остановки сердца во время операции с ИК также может вызвать изменение показателей вариабельности [33]. Операция в условиях искусственного кровообращения провоцирует системную воспалительную реакцию, вызванную контактной активацией крови искусственными поверхностями экстракорпорального контура, и может влиять на вегетативную регуляцию [34, 35].

Помимо эффектов искусственного кровообращения, сама хирургическая процедура и связанные с ней гемодинамические изменения могут вызвать значительный сердечно-сосудистый стресс, что закономерно отразится на показателях ВСР. Так, в исследовании [24] было показано, что у 29 пациентов с ВПС ( $8,08 \pm 3,8$  года) с пороками разной степени тяжести (ДМПП, ДМЖП и ТФ) после операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения наблюдается значимое снижение SDNN, триангулярного индекса и соотношения мощности низкочастотного и высокочастотного компонентов (LF/HF) в первый месяц после операции по сравнению с периодом до хирургического вмешательства. Полученные данные авторы объясняют операционным стрессом и симпатической гиперактивностью в первый месяц после вмешательства. К предоперационным значениям показатели ВСР вернулись на третий месяц после операции [24].

### **Тип хирургического вмешательства**

Врожденные пороки сердца могут варьироваться по степени тяжести: от простых отверстий между верхними и/или нижними камерами сердца (ДМЖП, ДМПП) до сложных дефектов развития камер и клапанов сердца (стеноз аортального клапана, трикуспидальная недостаточность, ТФ и др.). Хирургическое вмешательство необходимо для улучшения кровотока, снижения нагрузки на сердце и предотвращения осложнений. Однако тип выполненной операции может иметь долгосрочное влияние на послеоперационную вегетативную регуляцию, что отразится на показателях ВСР.

Białkowski и соавторы (2023) проводили сравнительный анализ ВСР у детей с ДМПП после хирургической операции на открытом сердце и при чрескожном катетерном закрытии с использованием

окклюдерного устройства. Были обследованы 19 детей в возрасте от 2,5 до 14 лет с бессимптомным течением ДМПП, которых разделили на две группы: 11 детям была проведена имплантация окклюдера, тогда как остальным 8 детям была выполнена операция на открытом сердце. Анализировались временные параметры ВСР.

До операции вариабельность ритма сердца пациентов обеих групп была сопоставима: в группе с имплантированным окклюдером SDNN и rMSSD имели схожие значения с аналогичными показателями группы хирургической операции [36]. Далее, в период от одного до трех месяцев после имплантации окклюдера, авторы отмечают увеличение показателей ВСР. В частности, показатели SDNN и rMSSD продемонстрировали положительную динамику через месяц и еще большее увеличение через три месяца. Разница была статистически значимой в динамике по SDNN через месяц и по всем параметрам ВСР через три месяца. При этом в группе с хирургической операцией на открытом сердце наблюдалось значительное снижение всех показателей ВСР по сравнению с исходными, а также через месяц после вмешательства. Через три месяца после операции параметры ВСР достоверно увеличились по сравнению с показателями месячной давности, но не достигли значений эндоваскулярной группы. Параметры SDNN и rMSSD через месяц были значительно снижены, а через три месяца показатели увеличились, но оставались ниже, чем в группе с окклюдером. В отличие от хирургического метода, при катетерном закрытии ДМПП все параметры ВСР продемонстрировали значительное раннее увеличение в послеоперационном периоде. Такие результаты могут быть обусловлены менее инвазивным вмешательством, чем при хирургическом закрытии ДМПП [37]. У пациентов с ДМЖП через месяц после операции сердечно-легочного шунтирования отмечается снижение показателя HF ВСР и чувствительности барорецепторов. Однако через год после вмешательства эти показатели возвращаются к дооперационным значениям [38].

Сравнительный анализ ВСР у 45 взрослых пациентов ( $35,2 \pm 9,2$  года), переживших в детстве операции по поводу цианотических ВПС (ТМС, ТФ, отхождение сосудов от правого желудочка, общий артериальный ствол, атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки, атрезия трехстворчатого клапана, одножелудочковое сердце), продемонстрировал, что показатели ВСР у лиц с ТМС в отдаленном послеоперационном периоде были значительно выше, чем у больных, перенесших другие виды хирургических вмешательств по поводу цианотических ВПС [39]. Были

продемонстрированы достоверно более высокие значения SDNN у лиц с ТМС по сравнению с пациентами с другими аномалиями конотрункуса. При сопоставлении пациентов с ТМС после операции Мастарда и Сеннинга со всеми другими людьми, перенесшими хирургические вмешательства по поводу ВПС, были обнаружены значимо более высокие показатели rMSSD и SDNN после переключения предсердий. При этом достоверно более высокое значение параметра SDNN было зарегистрировано после операций Мастарда и Сеннинга, чем после операций Растелли при коррекции ТМС [39]. Стоит отметить, что у пациентов, перенесших операцию артериального переключения (ASO — *arterial switch operation*) при ТМС, в отдаленном послеоперационном периоде парасимпатическая функция, оцениваемая по чувствительности барорецепторов, не отличалась от таковой у условно здоровых сверстников [40].

Авторы предполагают, что хирургические вмешательства, включая корректирующие процедуры, такие как операции артериального переключения или предсердий (операции Мастарда и Сеннинга), способствуют улучшению регуляторных процессов, тогда как операция Растелли или радикальная коррекция ТФ могут еще больше нарушить вегетативную регуляцию. Например, во время оперативных вмешательств симпатические нервные волокна вдоль магистральных сосудов могут быть повреждены, что приводит к снижению симпатической модуляции вариабельности сердечного ритма. Кроме того, образование рубцовой ткани в результате хирургических процедур (разрезов) может изменить проводящие пути и нарушить вегетативную функцию, что еще больше повлияет на ВСР [39].

Основная причина осложненного течения отдаленного периода после коррекции ТФ — дисфункция правого желудочка из-за длительно существующей выраженной регургитации на клапане легочной артерии [41]. Это является одним из ведущих факторов, влияющих на существенное снижение ВСР в данной группе пациентов [42, 43]. Другим аспектом, обуславливающим нарушение ВСР при ТФ, является возникновение желудочковых аритмий после хирургической операции, которые могут развиваться на фоне длительного искусственного кровообращения, пережатия аорты, увеличенной длительности QRS-комплекса (от 100 мс) и других факторов [44]. Так, у пациентов, оперированных по поводу ТФ, показатели rMSSD, pNN50 и HF были достоверно ниже в группе с аритмией, чем у больных без аритмии [44].

Таким образом, степень нарушения ВСР может быть связана со сложностью хирургического



вмешательства: более обширные процедуры могут привести к большей вегетативной дисфункции. Дополнительно следует отметить, что на снижение ВСП во время операции могут влиять препараты, используемые для общей анестезии [45, 46], при этом продолжительность и интенсивность анестезии также могут менять ВСП, причем более длительное время анестезии потенциально способно привести к более тяжелым нарушениям ВСП [47].

#### Послеоперационный период и восстановление

Течение послеоперационного периода и процесс восстановления после коррекции ВПС также могут сопровождаться различными особенностями ВСП у пациентов. Было показано, что более низкие значения показателей ВСП коррелируют с более длительной госпитализацией после неонатальной кардиохирургии у детей с ВПС [48].

Karunanithi и соавторы (2022) зафиксировали отклонения в показателях ВСП у 85 больных после коррекции ДМПП и у 105 пациентов после коррекции ДМЖП в возрасте от 0 до 18 лет во время послеоперационной госпитализации. У лиц с ВПС были выявлены достоверно более низкие значения временных и спектральных показателей ВСП по сравнению с группой нормы, не подвергавшейся кардиохирургическому вмешательству. При этом соотношение LF/HF было статистически значимо ниже у пациентов с ДМПП и выше у лиц с ДМЖП по сравнению с группой сравнения. В ряде случаев было зафиксировано значимое увеличение нелинейного параметра — выборочной энтропии (SampEn — sample entropy) в группе пациентов после коррекции врожденных пороков сердца по сравнению с нормой [49].

Авторы сообщают, что значимость данного наблюдения остается неясной, однако предполагают его связь с интраоперационной частичной ваготомией — плановым пересечением ветвей блуждающего нерва, выполняемым в ходе хирургической коррекции врожденного порока сердца. Данная манипуляция, выполняемая для облегчения наложения зажима и создания оптимальных хирургических условий при закрытии внутрисердечного дефекта, может выступать потенциальным фактором, требующим дальнейшего изучения.

Со и коллеги (2021) демонстрируют, что послеоперационная боль сама по себе активирует симпатическую реакцию на стресс и может привести к нарушениям ВСП, что в свою очередь повышает риски возникновения тахикардии и гипертонии и в итоге увеличивает потребность миокарда в кислороде, повышая риск кардиологических осложнений в послеоперационном периоде [47]. Применение

обезболивающих препаратов [50] и специальных лекарственных средств для восстановления функций сердца после операции, включая бета-блокаторы, наоборот, улучшает показатели вариабельности в ранний послеоперационный период [51].

В исследовании, включающем 60 новорожденных, перенесших операцию по поводу сложных ВПС, проводился 24-часовой холтеровский мониторинг ритма сердца до операции, затем в раннем послеоперационном периоде и через 3–6 месяцев после вмешательства. У пациентов с одножелудочковой физиологией в раннем послеоперационном периоде наблюдалось более низкое значение мощности низкочастотного компонента спектра (LF) по сравнению с пациентами с двухжелудочковой физиологией ( $p = 0,040$ ). Для всей когорты отмечалось увеличение мощности LF ( $p = 0,004$ ) и высокочастотного компонента (HF) ( $p < 0,001$ ) в течение трех временных точек наблюдения. Соотношение LF/HF существенно не изменилось ( $p = 0,119$ ) [48].

Alstrup и соавторы (2021) изучали особенности ВСП у взрослых пациентов в отдаленном периоде после коррекции ДМПП. Исследование включило 53 человека: 17 пациентов после хирургического закрытия ДМПП, 18 — после транскатетерного закрытия и 18 здоровых добровольцев контрольной группы. Средний возраст участников составил  $32 \pm 9$ ,  $28 \pm 7$  и  $32 \pm 10$  лет соответственно, при этом время после коррекции порока составило  $19 \pm 8$  лет в хирургической группе и  $15 \pm 5$  лет в группе транскатетерного закрытия [17].

На основании 48-часового холтеровского мониторингирования с оценкой временных показателей ВСП было выявлено их значимое снижение у пациентов после хирургической коррекции по сравнению с контрольной группой, в то время как в группе транскатетерного закрытия были снижены только SDNN и RMSSD.

Авторы объясняют нарушения ВСП в отдаленном периоде изменением напряжения стенки правого предсердия, поскольку в норме синусовая аритмия регулируется напряжением правого предсердия при венозном возврате во время вдоха. У пациентов с ДМПП этот механизм нарушается из-за измененной геометрии предсердий, и даже после коррекции у части больных сохраняется увеличение предсердий и повышенное давление наполнения. Также растяжение правого предсердия стимулирует выработку предсердного натрийуретического пептида, влияющего на вагусную регуляцию барорецепторов и снижающего симпатическую передачу в ганглиях. При хирургической коррекции происходит дополнительное повреждение вегетативных нервных



волокон, особенно правого блуждающего нерва, иннервирующего синусовый узел, что объясняет более выраженные нарушения ВСР в группе хирургической коррекции.

В исследовании, включавшем 45 взрослых пациентов ( $35,2 \pm 9,2$  года) с различными цианотическими ВПС, были изучены особенности ВСР в отдаленном послеоперационном периоде. Наибольшую группу составили больные с ТМС (18 человек), далее следовали лица с ТФ (11), двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ) (5) и другими более редкими пороками [39]. Результаты показали значительные различия в показателях ВСР в зависимости от типа порока и метода хирургической коррекции. Примечательно, что пациенты с предсердными аритмиями в анамнезе демонстрировали значительно более низкие значения SDNN, чем лица без аритмий. Авторы объясняют нарушения ВСР в отдаленном послеоперационном периоде комплексным взаимодействием нескольких механизмов. Структурные изменения, связанные как с самим пороком (аномальное расположение крупных сосудов и структур сердца напрямую влияет на вегетативную иннервацию), так и с последствиями хирургического вмешательства (рубцовая ткань нарушает проводящие пути и вегетативную функцию), играют первостепенную роль. Существенный вклад вносят интраоперационные повреждения вегетативной иннервации, особенно при манипуляциях в области крупных сосудов. Например, при артериальном переключении возможно повреждение симпатических структур в области основания магистральных сосудов.

Дополнительное влияние оказывают сопутствующие состояния — легочная гипертензия увеличивает нагрузку на правый желудочек, что ведет к симпатической гиперактивности, а аритмии усугубляют вегетативную дисфункцию. Важную роль играют также длительность и степень предоперационного цианоза. Все эти факторы приводят к существенным нарушениям физиологических механизмов регуляции сердечного ритма: нарушается баланс между симпатической и парасимпатической системами, снижается парасимпатический тонус, развивается преобладание симпатической активности. В результате снижаются адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, что отражается на изменении показателей ВСР [48].

В настоящее время наблюдается интенсивное развитие комплексных программ кардиореабилитации для пациентов с ВПС. Эти программы включают медикаментозное лечение, психологическую реабилитацию, сестринский уход, физиотерапию, трудотерапию, логопедию и диетотерапию [52].

Однако исследования, оценивающие влияние реабилитационных программ на вегетативную регуляцию кровообращения и ВСР у пациентов с ВПС, остаются немногочисленными, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения адаптационно-компенсаторных механизмов при различных типах ВПС.

Курганова и соавторы (2017) продемонстрировали эффективность комплексного санаторно-курортного лечения с применением электросна у 43 детей с неоперированными дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Результаты показали значительное снижение (в 3,1 раза) частоты асимпатикотонического типа вегетативной реактивности, что свидетельствует о повышении адаптационно-компенсаторных возможностей [53].

Исследование Fritz и коллег (2021), охватившее 222 взрослых пациента с различными ВПС в отдаленном послеоперационном периоде, выявило связь между повышением ВСР и улучшением физической работоспособности. Авторы предполагают, что умеренные тренировки на выносливость (ходьба, бег, плавание) могут способствовать улучшению вегетативной регуляции кровообращения и параметров ВСР у пациентов с ВПС [54].

Систематический обзор Durpen и соавторов (2013), проанализировавший 31 исследование с участием детей и молодых взрослых с ВПС, показал, что физические тренировки способствуют снижению чрезмерной симпатической активности и улучшению барорефлекторной чувствительности [55]. Эти положительные эффекты могут быть обусловлены подавлением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличением биодоступности оксида азота [56, 57].

Недавнее исследование показало улучшение показателей дыхательной функции, физической работоспособности и качества жизни пациентов с ВПС на фоне респираторной физиотерапии и аэробных тренировок, что, вероятно, могло сопровождаться благоприятными изменениями в вегетативной регуляции [58].

В целом, обзор литературы свидетельствует о сложных изменениях вегетативной регуляции в послеоперационном периоде у пациентов с различными ВПС. Наблюдается этапность восстановления вегетативной функции: непосредственно после операции происходит снижение показателей ВСР, затем, в зависимости от типа порока и характера хирургического вмешательства, может наблюдаться частичное восстановление или сохранение вегетативной дисфункции. Малоинвазивные методы коррекции демонстрируют более благоприятный профиль восстановления, в то время как

обширные реконструктивные вмешательства часто приводят к долгосрочному нарушению вегетативного баланса. Персонализированный подход к реабилитации, включающий физические тренировки, психологическую поддержку и, при необходимости, медикаментозную коррекцию, представляется наиболее перспективным направлением для оптимизации долгосрочных последствий и предупреждения осложнений, связанных с вегетативной дисфункцией.

Обобщение основных исследований ВСР у пациентов с ВПС представлено в таблице 1.

### Заключение

Анализ упомянутых в обзоре исследований ВСР у пациентов с ВПС выявляет как значительные достижения в понимании проблемы, так и существенные методологические ограничения. Размеры выборок варьируют от малых (8 участников) до средних (190 участников), что характерно для исследований редких патологий, но ограничивает статистическую мощность результатов. Возрастной диапазон участников охватывает период от внутриутробного развития до зрелого возраста (58 лет), с преобладанием педиатрических групп. При этом внутри одного исследования нередко объединялись пациенты различных возрастных периодов. Например, в работе Неган и соавторов (1999) возраст участников варьировался от 2 недель до 16 лет, что затрудняет интерпретацию результатов ввиду наличия возрастных особенностей в вегетативной регуляции [14]. Следует отметить дефицит исследований с участием взрослых пациентов в отдаленном послеоперационном периоде — лишь единичные работы, такие как Alstrup и соавторов (2021) и Pieringer и коллег (2024), включали наблюдения спустя 15–20 лет после коррекции ВПС [17, 39]. Существенным методологическим ограничением является объединение в одну исследовательскую группу пациентов с пороками различной степени тяжести: например, в работе Özeren и соавторов (2009) совместно анализировались данные пациентов с ДМПП, ДМЖП и ТФ, несмотря на принципиальные различия в патофизиологии этих состояний [24].

В большинстве исследований использовался холтеровский мониторинг длительностью более 20 часов, что соответствует современным клиническим рекомендациям по анализу ВСР, однако наблюдается недостаточный учет влияния медикаментозной терапии на параметры вегетативной регуляции. Многие работы либо не приводят данные о получаемых препаратах, либо ограничиваются указанием на исключение пациентов, принимающих антиаритмические средства, не учитывая при этом влияние других классов лекарственных средств на ВСР.

Недостаточно изучены такие аспекты, как влияние психологических факторов на ВСР при ВПС, прогностическая значимость показателей ВСР для оценки риска осложнений, а также эффективность методов коррекции вегетативных нарушений.

Что касается количественной оценки ВСР, то большинство исследований включали как временные (SDNN, RMSSD, pNN50), так и частотные показатели (LF, HF, LF/HF). Некоторые работы дополнительно использовали нелинейные методы анализа (SD1, SD2, SampEn). Однако отсутствие единого набора показателей создает препятствия для проведения метаанализа и формулирования обобщенных выводов.

Тем не менее, в целом можно утверждать, что у пациентов с ВПС наблюдается снижение ВСР по сравнению со здоровыми людьми, причем степень этих нарушений зависит от типа порока и особенностей хирургического вмешательства. Малоинвазивные вмешательства демонстрируют более благоприятный профиль влияния на вегетативную регуляцию по сравнению с открытыми операциями.

Для дальнейшего развития данного направления исследований представляется целесообразной разработка общих подходов к анализу ВСР, проведение исследований на больших и более однородных выборках пациентов с включением контрольных групп здоровых участников, изучение психологических аспектов вегетативной дисрегуляции при ВПС, а также разработка методов коррекции нарушений ВСР. Особое внимание следует уделить исследованию прогностической значимости показателей ВСР для оценки риска осложнений и долгосрочных исходов у пациентов с ВПС.

### Выводы

1. Нарушения ВСР у пациентов с ВПС характеризуются сложным многофакторным патогенезом, включающим как первичные изменения, связанные с самим пороком, так и вторичные — обусловленные хирургическим вмешательством и послеоперационными адаптационными процессами.

2. Ведущими изменениями ВСР при ВПС являются снижение общей вариабельности (уменьшение SDNN, SDANN, триангулярного индекса), нарушение симпато-вагусного баланса с преобладанием симпатических влияний (повышение LF/HF, снижение rMSSD, pNN50, HF). При цианотических пороках (СГЛС, ТФ) наблюдается более выраженное снижение всех показателей ВСР, при легочной гипертензии — симпатикотония, а при системно-легочных шунтах — относительное повышение вагусного тонуса с транзиторным увеличением HF компонента.

Таблица 1. Описание основных исследований, включенных в анализ механизмов нарушений ВСП у пациентов с ВПС

Table 1. Description of the main studies included in the analysis of causes of heart rate variability disorders in patients with congenital heart defects

Авторы, год	Выборка	Методы	Медикаментозная терапия	Основные выводы авторов
Hetagu N. P., Scott W. A., 1999	Группа ВПС: n = 36, возраст от 2 недель до 16 лет, n = 19 с ацианотическими пороками, n = 17 с цианотическими пороками. Группа сравнения: n = 45, здоровые дети соответствующего возраста. Соотношение по полу не указано.	ЭКГ (3-канальный амбулаторный монитор Zymed). Средняя длительность записи 21,1 ч. Исключались записи с >5 % аритмий/артефактов или <14 ч. данных. Временные показатели: SDNN, SDANN, SDNN/RR. Частотные показатели: общая мощность, LF, HF, LF/HF.	Исключались пациенты, принимающие антиаритмические препараты, диуретики или кардиоактивные препараты.	1) До операции у детей с ВПС снижены общая мощность и HF компонент. 2) После операции ВСП снижается у всех пациентов. 3) Более длительная послеоперационная госпитализация связана с большим снижением ВСП.
Polson J. W. и др., 2006	Группа КоА: n = 8 новорожденных с КоА, медиана возраста 42,3 [39,6–46,4] недели. Группа сравнения: n = 13 здоровых новорожденных, медиана возраста 40,3 [39,3–41,1] недели. Соотношение по полу не указано.	Непрерывное измерение АД (Portapres) и запись ЭКГ в течение 4-минутных интервалов, общая длительность процедуры 30–40 мин. Временные показатели: SDNN, RMSSD, rNN50. Частотные показатели: общая мощность, LF (0,04–0,15 Гц), HF (0,15–1,1 Гц), измерение спонтанной барорефлекторной чувствительности.	Некоторые пациенты получали простагландин E2 (n = 4), фуросемид (n = 4) и спиронолактон (n = 2).	1) У новорожденных с КоА повышено АД и снижена барорефлекторная чувствительность. 2) Показатели ВСП (общая мощность спектра, LF и HF) значимо ниже в группе с КоА. 3) Отмечено увеличение высокочастотного компонента вариабельности АД в группе с КоА. 4) У новорожденных с КоА наблюдается ранняя патологическая перестройка автономной регуляции кровообращения.
Nata T. и др., 2007	Группа ДМПП: n = 43, пациенты с ДМПП (средний размер $2,27 \pm 0,98$ мм), средний возраст $4,6 \pm 3,6$ года. Группа ДМЖП: n = 40, пациенты с ДМЖП (средний размер $1,97 \pm 0,86$ мм), средний возраст $4,1 \pm 6,4$ года. Соотношение по полу не указано.	ЭКГ и запись дыхательных движений проводились во время доплерографии. Измерялось соотношение легочного и системного кровотока (Qp/Qs). Анализ за 120-секундные интервалы. Частотные показатели: LF (0,036–0,146 Гц), HF (0,146–0,390 Гц), дыхательная синусовая аритмия (RSA — respiratory sinus arrhythmia), суммарная мощность спектра (TF — total frequency) (0,036–2,0 Гц), отношения LF/HF, LF/ RSA (низкочастотный компонент/дыхательная синусовая аритмия), RSA/TF (дыхательная синусовая аритмия/суммарная мощность спектра).	Данных нет.	1) В обеих группах наблюдалась слабая положительная корреляция LF/HF с Qp/Qs. 2) В группе с ДМПП отмечена положительная корреляция LF/RSA с Qp/Qs, в группе с ДМЖП — отрицательная. 3) RSA/TF отрицательно коррелировал с Qp/Qs при ДМПП и положительно при ДМЖП. 4) Выявлены различия во влиянии дыхательной вазусной активности на ВСП при ДМПП и ДМЖП.

Авторы, год	Выборка	Методы	Медикаментозная терапия	Основные выводы авторов
Kenly D. и др., 2009	Группа KoA: n = 6, средний возраст $5,3 \pm 0,3$ года. Группа сравнения: n = 7 здоровых детей, средний возраст $5,5 \pm 0,2$ года. Соотношение по полу не указано. Повторное обследование детей из когорты Polson J. W., 2006, через 5 лет после операции.	Непрерывная запись ЭКГ и АД (Portapres Systems) в положении лежа. Также измерение АД на правой руке осциллометрическим методом (Dupaar PRO 300) в положении сидя после периода отдыха. Спонтанная барорефлекторная чувствительность (BRS — baroreflex sensitivity), временные и частотные показатели BCP и вариабельности АД.	Пациенты не получали медикаментозной терапии.	1) В группе сравнения отмечено снижение BRS с возрастом, тогда как в группе KoA этот показатель не изменился. 2) В обеих группах отмечено возрастное увеличение показателей BCP и вариабельности АД. 4) Ранняя хирургическая коррекция KoA приводит к нормализации показателей автономной регуляции к 5-летнему возрасту.
Özgen M. и др., 2009	Группа ВПС: n = 29 (13 девочек), средний возраст $8,08 \pm 3,8$ года, из них 27 пациентов с ацианотическими пороками (15 ДМЖП, 12 ДМПП), 2 — с цианотическими пороками (ТФ). Сравнение параметров BCP до и после операции.	Запись ЭКГ в положении лежа, анализ 200 сердечных сокращений с помощью PC-ECG 1200. Оценка до операции, через 1 мес. и 3 мес. после операции. Временные показатели: SDNN, RMSSD, триангулярный индекс. Частотные показатели: LF, HF, LF/HF.	Исключались пациенты, получавшие препараты, влияющие на деятельность сердечно-сосудистой системы до и после операции. Семь пациентов получали низкие дозы допамина в раннем послеоперационном периоде.	1) SDNN и триангулярный индекс были значительно ниже через 1 мес. после операции по сравнению с дооперационными значениями. 2) В первый месяц после операции отмечалось повышение соотношения LF/HF. 3) Через 3 мес. после операции показатели BCP вернулись к дооперационным значениям. 4) Снижение BCP является неспецифическим маркером кардиоваскулярного стресса после операции.
Cansel M. и др., 2011	Группа ДМПП: n = 30 (26 женщин) со вторичным ДМПП (диаметр > 20 мм и/или QP/QS > 1,5), средний возраст $34 \pm 13$ лет. Группа сравнения: n = 30 (24 женщины), здоровые добровольцы без патологии сердечно-сосудистой системы соответствующего пола и возраста $29 \pm 6$ лет.	6-канальное 24-часовое холтеровское мониторирование с ЭКГ (DMS 300-7 HolterReader). Записи до и через 6 мес. после транскатетерного закрытия ДМПП. Анализ записей $\geq 23$ ч. Временные показатели: SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD, sNN50, pNN50.	Исключались пациенты, принимающие антиаритмические препараты. Аспирин (3–5 мг/кг) за 24 ч. до операции и 6 мес. после.	1) До операции значения SDNN, SDANN и SDNN index были значительно ниже, чем в контрольной группе. 2) Через 6 мес. после транскатетерного закрытия ДМПП показатели BCP нормализовались и не отличались от показателей контрольной группы. 3) Транскатетерное закрытие ДМПП оказывает положительное влияние на BCP и может способствовать снижению смертности и заболеваемости.



Авторы, год	Выборка	Методы	Медикаментозная терапия	Основные выводы авторов
Bakari S. и др., 2013	Группа ДМПП: n = 28 (13 девочек) с ДМПП (средний размер $14,5 \pm 5,7$ мм, диапазон 5–28 мм), средний возраст $6,6 \pm 2,1$ года. Группа сравнения: n = 32 (15 девочек), здоровые дети соответствующего пола и возраста $6,4 \pm 2,2$ года.	3-канальное 24-часовое холтеровское мониторирование (Del Mar Avionics Strata Scan model 563). Средняя длительность мониторирования 21,7 ч. в группе ДМПП и 22,2 ч. в контроле. Временные показатели: SDNN, SDANN, rMSSD, SD, SDNN index, pNN50, mean RR. Частотные показатели: VLF, LF, HF, LF/HF.	Исключались пациенты, принимающие антиаритмические препараты.	1) В группе с ДМПП значительное снижение всех временных показателей ВСП по сравнению с контролем. 2) Выявлено повышение соотношения LF/HF и снижение HF компонента. 3) Изменения ВСП указывают на снижение парасимпатической активности и преобладание симпатической. 4) Нарушение автономной регуляции сердечного ритма может быть связано с растяжением правого предсердия.
Özyilmaz İ. и др., 2015	Группа ДМПП: n = 47 (28 девочек), со вторичным ДМПП (диаметр $> 12$ мм). 41 пациент с одиночным ДМПП, 6 — с множественными, средний возраст $9,61 \pm 4,72$ года. Группа сравнения: n = 30 (21 девочка), здоровые дети соответствующего пола и возраста: $10,43 \pm 5,31$ года.	3-канальное 24-часовое холтеровское мониторирование до, через день и через 6 мес. после закрытия ДМПП. Длительность записи $\geq 23$ ч. Временные показатели: SDNN, SDANN, rMSSD, NN, pNN50, SDNN index. Частотные показатели: VLF, LF, HF, VHF, LF/HF.	Данных нет.	1) До операции показатели ВСП были ниже, чем в контрольной группе. 2) Через день после операции отмечалось небольшое улучшение показателей. 3) Через 6 мес. после операции все показатели ВСП нормализовались и достигли уровня контрольной группы. 4) Для полного восстановления ВСП у детей после транскатетерного закрытия ДМПП требуется около 6 мес.
Siddiqui S. и др., 2015	Группа ВПС: n = 51, плоды с ВПС (19 — СГЛС, 12 — ТМС, 20 — ТФ). Группа сравнения: n = 41, здоровые плоды с нормальной структурой сердца. Исследование проводилось в гестационном возрасте: 19–27 недель (F1), 28–33 недели (F2), 34–38 недель (F3).	Фетальная ЭКГ (Mopica AN24). Три периода: F1 19–27 недель, F2 28–33 недели, F3 34–38 недель. Запись 50 мин. Средняя ЧСС и вариабельность: межкуартальный размах, SDNN, RMSSD.	Данных нет.	1) У плодов с ВПС наблюдаются отличия в автономной регуляции от контрольной группы, начиная с 19 недель гестации. 2) Плоды с СГЛС демонстрируют значительно более низкую среднюю ЧСС в периоды F1 и F2. 3) В период F3 у плодов с СГЛС отмечается более низкая вариабельность сердечного ритма. 4) Другие подгруппы ВПС показали аналогичную, хотя и статистически незначимую тенденцию к снижению вариабельности.



Авторы, год	Выборка	Методы	Медикаментозная терапия	Основные выводы авторов
Alstrup M. и др., 2021	Группа с хирургическим лечением: n = 17 (12 женщин), со вторичным ДМПП (размер $22 \pm 4$ мм), средний возраст $32 \pm 9$ лет. Группа с транскатетерным лечением: n = 18 (11 женщин), со вторичным ДМПП (размер $12 \pm 4$ мм), средний возраст $28 \pm 7$ лет. Группа сравнения: n = 18 (10 женщин), здоровые добровольцы, средний возраст $32 \pm 10$ лет.	2-канальное 48-часовое холтеровское мониторирование (Lifescard CF). Время после коррекции: $19 \pm 8$ лет — группа с хирургическим лечением, $15 \pm 5$ лет — группа с транскатетерным лечением. Временные показатели: SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, pNN50, triangular index.	Исключались пациенты, получающие медикаментозную терапию по поводу гипертензии.	1) В отдаленном периоде ( $> 15$ лет) после коррекции ДМПП сохраняется снижение ВСР. 2) Более выраженные нарушения ВСР наблюдаются в группе хирургического лечения. 3) В группе с хирургическим лечением снижены все параметры ВСР. 4) В группе с транскатетерным лечением снижены только 3 из 6 параметров.
Bialkowski J. и др., 2003	Группа с хирургическим лечением: n = 8, возраст 3,1–13,6 года. Группа с транскатетерным лечением (окклюдер Amplatzer): n = 11, возраст 2,5–14 лет. Вторичный ДМПП с гемодинамически значимым сбросом ( $Qp/Qs \geq 1,5$ ) в обеих группах. Сравнение по полу не указано. Сравнение параметров ВСР до и после операции.	24-часовая холтеровская запись ЭКГ. Оценка до операции, через 1 мес. и 3 мес. после коррекции. Временные показатели: SDNN, SDANN, SDNNi, gMSSD, pNN50.	В группе с транскатетерным лечением — аспирин 3–5 мг/кг/сут.	1) До операции ВСР была снижена в обеих группах. 2) Через 1 мес. после операции в группе с хирургическим лечением отмечалось дальнейшее снижение всех показателей ВСР, тогда как в группе с транскатетерным лечением наблюдалось улучшение. 3) Через 3 мес. показатели ВСР улучшились в обеих группах, но в группе с транскатетерным лечением были достоверно выше.
Pieringer F. и др., 2024	Группа ВПС: n = 45 (18 женщин), средний возраст $35,2 \pm 9,2$ года, из них: 18 пациентов с ТМС, 11 — с ТФ, 5 — с ДЮС от ПЖ, 2 — с общим артериальным стволком, 2 — с атрезией легочной артерии с ДМЖП, 1 пациент с атрезией трехстворчатого клапана, 2 — с атрезией клапана легочной артерии, 2 — с двуприоточным желудочком сердца, 1 пациент с единственным желудочком и 1 пациент с атрезией легочной артерии с интактной МЖП. Сравнение параметров ВСР между разными типами пороков и хирургических коррекций.	Непрерывная холтеровская запись ЭКГ с помощью датчика Bitium Faros 180. Время после коррекции порока от 13 до 52 лет. Средняя длительность записи $25,2 \pm 2,1$ ч. Временные показатели: SDNN, RMSSD.	Пациенты получали бета-блокаторы (n = 17), из них: лица с ТМС (n = 8), с ДМЖП (n = 3), с ТФ (n = 2), с двуприоточным желудочком (n = 1), с атрезией легочной артерии и ДМЖП (n = 1), с общим артериальным стволком (n = 1), с атрезией трехстворчатого клапана (n = 1). Дозировка, кратность приема и продолжительность терапии не указаны.	1) У пациентов с ТМС значительно более высокие значения SDNN по сравнению с другими конотрункальными аномалиями. 2) После операции Мастарда и Сеннинга показатели ВСР были выше по сравнению с другими операциями. 3) После операции Растрелли значения SDNN были значительно ниже, чем после предсердного переклощения или артериального переклощения. 4) У пациентов с ТМС и предсердными аритмиями в анамнезе значения SDNN были достоверно ниже.

Авторы, год	Выборка	Методы	Медикаментозная терапия	Основные выводы авторов
McLeod K. A. и др., 1999	Группа ТФ: n = 28 (10 женщин), после коррекции ТФ (транскатетерная пластика через вентрикулотомию не менее 10 лет назад), средний возраст $19,5 \pm 5,43$ года. Группа сравнения: n = 28 (14 женщин), здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, средний возраст $19,9$ года.	24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, радионуклидная вентрикулография, стандартная ЭКГ в 12 отведениях. Временной показатель rNN50.	Пациенты не получали антиаритмическую терапию или другие препараты, влияющие на ВСР.	1) У 12 из 28 пациентов (43 %) ВСР была снижена по сравнению с контрольной группой. 2) Снижение ВСР ассоциировалось с увеличением возраста, увеличением размеров и давления в правом желудочке, а также с расширением комплекса QRS. 3) Нарушение вегетативной регуляции сердца может быть одним из механизмов внезапной смерти у пациентов после коррекции ТФ.
Butera G. и др., 2004	Группа ТФ: n = 23 (16 девочек), после коррекции ТФ (транскатетерная пластика через вентрикулотомию в отдаленном периоде ( $10,6 \pm 5,2$ года), средний возраст $14 \pm 6,6$ года, из них 7 пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ). Группа сравнения: n = 18 (7 девочек), пациенты после коррекции других ВПС: ДМЖП (n = 10), ДМПП (n = 6), стеноз клапана легочной артерии (n = 2), средний возраст $11,1 \pm 2,5$ года, время после операции $11,2 \pm 5,4$ года. Группа контроля: n = 18 (9 девочек) здоровых детей, средний возраст $11,2 \pm 4,9$ года.	24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ. Анализировались записи длительностью > 18 ч. Временные показатели: среднее RR, SDNN, rMSSD, rNN50. Частотные показатели: общая мощность спектра, LF, HF, LF/HF. Также оценивались ЭхоКГ параметры и ЭКГ в 12 отведениях.	Пациенты не получали антиаритмические препараты или другие лекарства, влияющие на ВСР.	1) У пациентов с ТФ отмечалось значительное снижение всех показателей ВСР по сравнению с контрольной группой и группой сравнения. 2) У пациентов с неустойчивой ЖТ показатели ВСР были достоверно ниже по сравнению с пациентами без аритмий. 3) Мультивариантный анализ показал, что rNN50, возраст на момент операции, степень регургитации на клапане легочной артерии и увеличенное соотношение ПЖ/ЛЖ были независимыми предикторами развития ЖТ.

Авторы, год	Выборка	Методы	Медикаментозная терапия	Основные выводы авторов
Kaltman J. R. и др., 2006	Группа с односторонней физиологией: n = 27 (10 девочек) новорожденных после операции с пересечением магистральных артерий (1 этап паллиативной коррекции) (n = 22), без пересечения магистральных артерий (системно-легочный анастомоз) (n = 5), средний возраст $3,59 \pm 1,42$ дня. Группа с двухжелудочковой физиологией: n = 33 (18 девочек) новорожденных после операции с пересечением магистральных артерий (артериальное переклечение, операция Damus-Kaye-Stansel с кондуитом из правого желудочка в легочную артерию, операция Ross) (n = 17), без пересечения магистральных артерий (n = 16), средний возраст $5,97 \pm 3,94$ дня. Исключались недоношенные < 32 недель, масса < 2 кг, гетеротаксия, интубация до операции. Сравнение между группами с единственным и двумя желудочками, а также между группами с пересечением и без пересечения магистральных сосудов во время операции.	24-часовое холтеровское мониторирование в 3 точках: до операции, перед выпиской и через 3–6 мес. после операции. Запись не менее 15 ч. Анализ проводился на эпохах 1024 сек. с < 5 % интерполированных QRS. Частотные показатели: LF (0,02–0,15 Гц), HF (0,15–0,50 Гц), отношение LF/HF.	Инотропная поддержка (милринон, допамин). Перед регистрацией в послеоперационном периоде все внутривенные препараты были отменены за 18 ч.	1) У лиц с единственным желудочком в раннем послеоперационном периоде отмечалось значимое снижение LF по сравнению с группой пациентов с двумя желудочками. 2) Пересечение магистральных сосудов во время операции не влияло на ВСР. 3) Для всей когорты отмечалось увеличение LF и HF и снижение ЧСС в течение периода наблюдения. 4) Низкое отношение LF/HF в послеоперационном периоде коррелировало с большей длительностью госпитализации.
Karunanithi Z. и др., 2022	Группа ДМПП: n = 85 (49 девочек) после хирургической коррекции ДМПП, медиана возраста 4,8 [3,87–6,8] года. Группа ДМЖП: n = 105 (63 девочки) после коррекции ДМЖП, медиана возраста 0,5 [0,4–0,8] года. Группы сравнения: n = 142 (85 девочек) после хирургических вмешательств вне грудной полости (например, травматологические операции, переломы, краниотомии, тонзиллэктомии, аденоидэктомии, аппендэктомии и т. д.), медиана возраста 0,9 [0,4–5] года.	Непрерывная регистрация ЭКГ в послеоперационном периоде в ОРИТ. Анализировались последние 4 ч. до выписки из ОРИТ, данные разделены на 4 часовых интервала. Временные показатели: SDNN, RMSSD, pNN50. Частотные показатели: общая мощность спектра, LF, HF, LF/HF. Нелинейные показатели: SD1, SD2, SampEn.	Пациенты получали медикаментозную терапию в зависимости от их клинического состояния в обеих группах: наркотические анальгетики (морфин, гидроморфон, фентанил), седативные (бензодиазепин, дексметомидин).	1) У пациентов с ДМПП и ДМЖП значительно снижены показатели ВСР во временной (SDNN) и частотной области (HF, LF) по сравнению с контролем. 2) У пациентов с ДМПП отмечается более низкое отношение LF/HF, а у пациентов с ДМЖП — более высокое по сравнению с контролем. 3) Выявленные нарушения ВСР соответствуют описанным у взрослых пациентов с ДМПП и ДМЖП. 4) Нарушения ВСР указывают на снижение парасимпатической активности и преобладание симпатической активности.

Авторы, год	Выборка	Методы	Медикаментозная терапия	Основные выводы авторов
Toyofuku A. и др., 2024	<p>Группа ВСП: n = 46 (19 девочек), из них 8 пациентов с одножелудочковой физиологией, 38 — с двухжелудочковой физиологией, средний возраст <math>13,22 \pm 1,05</math> года, возраст на момент операции <math>2,7 \pm 3,1</math> мес.</p> <p>Группа сравнения: n = 64 (35 девочек) здоровых детей, средний возраст <math>12,50 \pm 1,51</math> года.</p>	<p>Фотоплетизмография во время МРТ-сканирования в покое (6–7 мин.).</p> <p>Анализ ВСП: RMSSD, pNN50, HF, LF, RSA. Нейропсихологическое тестирование: IQ, управляющие функции (рабочая память, торможение, гибкость, беглость, планирование).</p>	<p>58,7 % пациентов с ВПС принимали сердечно-сосудистые препараты на момент обследования (конкретные препараты не указаны).</p>	<p>1) Подростки с ВПС имеют значительно более низкую ВСП по сравнению с группой сравнения.</p> <p>2) Низкая ВСП (особенно HF) коррелирует с более низким IQ и худшими управляющими функциями.</p> <p>3) Связь между ВСП и IQ значительно сильнее в группе ВПС, чем в группе сравнения.</p> <p>4) Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии во младенчестве отрицательно коррелирует со всеми параметрами ВСП.</p>

3. Основными факторами, влияющими на степень выраженности нарушения ВСП у пациентов с ВПС являются следующие: тяжесть самого порока, наличие цианоза, вид хирургического вмешательства, проведение операции в условиях ИК, наличие предоперационной вегетативной дисфункции и послеоперационных осложнений.

4. Изменения вегетативной регуляции начинаются еще внутриутробно, что подтверждается различиями в показателях ВСП у плодов с ВПС по сравнению со здоровыми плодами уже на 19 неделе гестации. В дальнейшем эти нарушения усугубляются под влиянием гемодинамических изменений, характерных для конкретного порока.

5. Хирургическая коррекция, особенно в условиях искусственного кровообращения, вносит дополнительный вклад в нарушение вегетативного баланса через несколько механизмов: повреждение автономных нервных волокон при хирургических манипуляциях, воздействие кардиоплегии, системная воспалительная реакция и формирование рубцовой ткани, нарушающей проводящие пути. При этом степень нарушений зависит от типа операции — более выраженные изменения наблюдаются при открытых хирургических вмешательствах по сравнению с эндоваскулярными методами.

6. Особого внимания заслуживает тот факт, что даже в отдаленном послеоперационном периоде сохраняется дисбаланс вегетативной регуляции с преобладанием симпатических влияний и снижением парасимпатического тонуса. Это может быть связано как с остаточными структурными изменениями (увеличение предсердий, повышенное давление наполнения), так и с долгосрочными последствиями хирургического повреждения автономной иннервации.

7. Полученные данные имеют важное значение для понимания физиологических механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы после коррекции ВПС и могут быть использованы для разработки новых подходов к оценке рисков и профилактике осложнений у данной категории пациентов. Требуются дальнейшие исследования для уточнения роли отдельных патогенетических механизмов и поиска способов коррекции вегетативной дисфункции.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Финансирование / Funding

Исследование выполнено в рамках темы НИР «Исследование системных физиологических ме-

ханизмов формирования психоэмоционального стресса и болевых реакций» (ЕГИСУ НИОКТР: 122040500027-7). / The study was supported by the state research project “Study of Systemic Physiological Mechanisms Underlying Psychoemotional Stress and Pain Responses” (EGISU NIOKTR: 122040500027-7).

#### Список литературы / References

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International journal of epidemiology*. 2019;48(2):455–463. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
2. Dellborg M, Giang KW, Eriksson P, et al. Adults with congenital heart disease: trends in event-free survival past middle age. *Circulation*. 2023;147(12):930–938. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060834>
3. Patsiou V, Arvanitaki A, Farmakis IT, et al. Survival prospects of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Insights from the HOPE registry. *International Journal of Cardiology*. 2025;421:132894. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132894>
4. Müller MJ, Norozi K, Caroline J, et al. Morbidity and mortality in adults with congenital heart defects in the third and fourth life decade. *Clinical Research in Cardiology*. 2022;111(8):900–911. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-01989-1>
5. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation*. 2015;132(22):2118–2125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202>
6. Gonzalez VJ, Kimbro RT, Cutitta KE, et al. Mental health disorders in children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2021;147(2):e20201693. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1693>
7. Gonzalez VJ, Kimbro RT, Cutitta KE, et al. Mental health disorders in children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2021;147(2):e20201693. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1693>
8. Moons P, Luyckx K, Thomet C, et al. Physical functioning, mental health, and quality of life in different congenital heart defects: comparative analysis in 3538 patients from 15 countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(2):215–223. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.044>
9. Sood E, Newburger JW, Anixt JS, et al. Neurodevelopmental outcomes for individuals with congenital heart disease: updates in neuroprotection, risk-stratification, evaluation, and management: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2024;149(13):997–1022. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001211>
10. Cassidy A, Wray J, Qadir AA, et al. Behavioral and emotional outcomes in children with congenital heart



- disease: effects of disease severity, family life stress, disease-related chronic stress, and psychosocial adaptation. *The Journal of pediatrics*. 2023;259:113450. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113450>
11. Grassi G, Drager LF. Sympathetic overactivity, hypertension and cardiovascular disease: state of the art. *Current medical research and opinion* 2024;40(1):5–13. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2305248>
  12. Toyofuku A, Ehrler M, Naef N, et al. Heart rate variability and cognitive functions in adolescents with complex congenital heart disease. *Pediatric Research*. 2025; 97(3):1103–1113. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03432-9>
  13. Aftyka J, Staszewski J, Dębiec A, et al. Heart rate variability as a predictor of stroke course, functional outcome, and medical complications: A systematic review. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1115164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1115164>
  14. Watanabe DK, Jarczok MN, Williams DP, et al. Evaluation of low vagally-mediated heart rate variability as an early marker of depression risk. *Journal of Affective Disorders* 2024;365:146–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.051>
  15. Heragu NP, Scott WA. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *The American journal of cardiology*. 1999;83(12):1654–1657. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00173-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00173-3)
  16. Cansel M, Yagmur J, Ermis N, et al. Effects of transcatheter closure of atrial septal defects on heart rate variability. *Journal of International Medical Research*. 2011;39(2):654–661. <https://doi.org/10.1177/147323001103900235>
  17. Özyılmaz İ, Ergül Y, Tola HT, et al. Heart rate variability improvement in children using transcatheter atrial septal defect closure. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2016;16(4):290–295. <https://doi.org/10.5152/akd.2015.5922>
  18. Alstrup M, Karunanithi Z, Maagaard MØ, et al. Sympathovagal imbalance decades after atrial septal defect repair: a long-term follow-up study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021;61(1):83–89. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab235>
  19. Siddiqui S, Wilpers A, Myers M, et al. Autonomic regulation in fetuses with congenital heart disease. *Early human development*. 2015;91(3):195–198. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.12.016>
  20. Massin MM, Derkenne B, von Bernuth G. Heart rate behavior in children with atrial septal defect. *Cardiology*. 1998;90(4):269–273. <https://doi.org/10.1159/000006857>
  21. Bakari S, Koca B, Oztunç F, et al. Heart rate variability in patients with atrial septal defect and healthy children. *Journal of cardiology*. 2013;61(6):436–439. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2013.01.014>
  22. Hata T, Mano S, Kusuki M, et al. Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2007;30(1):212–214. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00640.x>
  23. Polson JW, McCallion N, Waki H, et al. Evidence for cardiovascular autonomic dysfunction in neonates with coarctation of the aorta. *Circulation*. 2006;113(24):2844–2850. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602748>
  24. Kenny D, Polson JW, Martin RP, et al. Normalization of autonomic function in children with coarctation of the aorta after surgical correction in infancy. *Hypertension*. 2009;54(3):21–22. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136481>
  25. Özeren M, Lu OH, Makharoblidze K, et al. Heart rate variability in children with congenital heart disease before and after open heart surgery. *Journal of the Hong Kong College of Cardiology*. 2009;17(2):3. <https://doi.org/10.55503/2790-6744.1091>
  26. Sharma RK, Balhara YP, Sagar R, et al. Heart rate variability study of childhood anxiety disorders. *Journal of cardiovascular disease research*. 2011;2(2):115–122. <https://doi.org/10.4103/0975-3583.83040>
  27. Chen W, Zhong Q, Chen H, et al. Heart rate variability in children and adolescents with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2023;335:204–215. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.05.022>
  28. Arai YC, Ueda W, Ito H, et al. Maternal heart rate variability just before surgery significantly correlated with emergence behavior of children undergoing general anesthesia. *Pediatric Anesthesia*. 2008;18(2):167–171. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02363.x>
  29. Ahmed MI, Farrell MA, Parrish K, et al. Preoperative anxiety in children risk factors and non-pharmacological management. *Middle East Journal of Anaesthesiology*. 2011;21(2):153–164.
  30. Lin D, Huang X, Sun Y, et al. Perioperative Sleep Disorder: A Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:640416. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.640416>
  31. Ebied NI, El-Atafy EAEM, El-Shehaby WA, et al. Evaluation of heart rate variability in children with congenital heart diseases before and after surgical repair. *Asian Journal of Pediatric Research*. 2022;10(4):1–8. <https://doi.org/10.9734/ajpr/2022/v10i4200>
  32. Souza Neto EP, Loufouat J, Saroul C, et al. Blood pressure and heart rate variability changes during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2004;18(3):387–396. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00244.x>
  33. Demirel S, Akkaya V, Oflaz H, et al. Heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery: a prospective 3-year follow-up study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2002;7(3):247–250. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.2002.tb00171.x>
  34. Birand A, Kudaiberdieva GZ, Topcuoglu MS, et al. Serial changes of heart rate variability after coronary artery

bypass surgery. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 1999;2(1):69–72.

35. Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(6):1714–1720. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00055-0](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00055-0)

36. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002;21(2):232–244. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)01099-5](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)01099-5)

37. Białkowski J, Karwot B, Szkutnik M, et al. Comparison of heart rate variability between surgical and interventional closure of atrial septal defect in children. *The American journal of cardiology*. 2003;92(3):356–358. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00648-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00648-9)

38. Shvartz VA, Kiselev AR, Bockeria OL. Heart rate variability in atrial septal defect both before and after operation. *Cor et Vasa*. 2019;61(1):42–47. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2018.08.001>

39. Ohuchi H, Suzuki H, Toyohara K, et al. Abnormal cardiac autonomic nervous activity after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation*. 2000;102(22):2732–2738. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.22.2732>

40. Pieringer F, Suleiman MN, Kaemmerer-Suleiman AS, et al. Continuous long-term assessment of heart rate variability in adults with cyanotic congenital heart disease after surgical repair. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(7):2062. <https://doi.org/10.3390/jcm13072062>

41. Falkenberg C, Östman-Smith I, Gilljam T, et al. Cardiac autonomic function in adolescents operated by arterial switch surgery. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):1887–1893. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.063>

42. Bove T, Vandekerckhove K, Devos D, et al. Functional analysis of the anatomical right ventricular components: should assessment of right ventricular function after repair of tetralogy of Fallot be refined? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;45(2):6–12. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt505>

43. McLeod KA, Hillis WS, Houston AB, et al. Reduced heart rate variability following repair of tetralogy of Fallot. *Heart*. 1999;81(6):656–660. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.6.656>

44. Butera G, Bonnet D, Sidi D, et al. Patients operated for tetralogy of fallot and with non-sustained ventricular tachycardia have reduced heart rate variability. *Herz*. 2004;29(3):304–309. <https://doi.org/10.1007/s00059-004-2501-8>

45. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Ким А. И. и др. Препикторы развития нарушений ритма у детей раннего возраста в ранние сроки после операции радикальной коррекции тетрады Фалло. *Анналы аритмологии*. 2006;3(5):66–74.

Bokeriya LA, Golukhova EZ, Kim AI, et al. Predictors of the development of rhythm disturbances in young children in the early stages after radical correction of tetralogy of Fallot. *Annals of Arrhythmology*. 2006;3(5):66–74. (In Russ.)

46. Galletly DC, Westenberg AM, Robinson BJ, et al. Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability. *British Journal of Anaesthesia*. 1994;72(2):177–180. <https://doi.org/10.1093/bja/72.2.177>

47. Nakatsuka I, Ochiai R, Takeda J. Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia: effects of respiration and depth of anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*. 2002;14(3):196–200. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(01\)00384-1](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(01)00384-1)

48. So V, Balanaser M, Klar G, et al. Scoping review of the association between postsurgical pain and heart rate variability parameters. *Pain Reports*. 2021;6(4):977. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000977>

49. Kaltman JR, Hanna BD, Gallagher PR, et al. Heart rate variability following neonatal heart surgery for complex congenital heart disease. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2006;29(5):471–478. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00378.x>

50. Karunanithi Z, Jegatheeswaran A, Goodfellow SD, et al. Heart rate variability is markedly abnormal following surgical repair of atrial and ventricular septal defects in pediatric patients. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*. 2022;7:100333. <https://doi.org/10.1016/J.IJCHD.2022.100333>

51. Fujiwara Y, Kurokawa S, Shibata Y, et al. Sympathovagal effects of spinal anaesthesia with intrathecal or intravenous fentanyl assessed by heart rate variability. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2009;53(4):476–482. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01800.x>

52. Aronson D, Burger AJ. Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *International journal of cardiology*. 2001;79(1):31–39. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(01\)00401-6](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00401-6)

53. Ubeda Tikkanen A, Vova J, Holman L, et al. Core components of a rehabilitation program in pediatric cardiac disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1104794. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1104794>

54. Курганова А. В., Елисеева Л. В., Татаурова В. П. и др. Санаторно-курортная реабилитация детей с неоперированными врожденными пороками сердца. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2017;23(3):109.

Kurganova AV, Eliseeva LV, Tataurova VP, et al. Sanatorium-resort rehabilitation of children with unoperated congenital heart defects. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2017;23(3):109. (In Russ.)

55. Fritz C, Hock J, Oberhoffer R, et al. Reduced parasympathetic activity in patients with different types of congenital heart disease and associations to exercise capacity.

ity. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2021;41(1):35–39. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000511>

56. Duppen N, Takken T, Hopman MT, et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):1779–17787. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.086>

57. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, et al. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Canadian journal of cardiology*. 2010;26(6):303–312. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(10\)70395-0](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(10)70395-0)

58. Lucini D, Milani RV, Costantino G, et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. *American heart journal*. 2002;143(6):977–983. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123117>

59. Menéndez Pardiñas M, Fuertes Moure ÁS, Sanz Mengibar JM, et al. The effect of rehabilitation therapy in children with intervened congenital heart disease: a study protocol of randomized controlled trial comparing hospital and home-based rehabilitation. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(3):816. <https://doi.org/10.3390/jcm14030816>

#### Информация об авторах:

Шевалдова Ольга Владимировна — младший научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;

Ковалева Анастасия Владимировна — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией реабилитационной и спортивной психофизиологии, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

#### Authors information:

Olga V. Shevaldova, MD, Junior Researcher, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies;

Anastasia V. Kovaleva, PhD, Head of the Laboratory of Rehabilitation and Sports Psychophysiology, Leading Researcher, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies.

## ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ: АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ

Жабина Е. С., Володькин А. С., Трешкур Т. В.

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

**Контактная информация:**

Жабина Екатерина Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: zhabina-ekaterina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.07.2025  
и принята к печати 02.10.2025

### Резюме

Традиционно нагрузочные пробы в медицине применяются для диагностики ишемической болезни сердца, однако в представленной статье их потенциал рассматривается значительно шире. Здесь показано, что такие пробы способны давать важную информацию при обследовании пациентов с желудочковыми нарушениями ритма. Подробно изучаются патофизиологические механизмы развития аритмий, ключевым фактором которых является нарушение баланса автономной нервной системы: снижение реактивности блуждающего нерва на фоне продолжающейся повышенной симпатической активности.

Подчеркивается значимость тщательной оценки не только самой нагрузочной части пробы, но и восстановительного периода, который удобно разделить на два этапа: ранний (до трех минут) и поздний (после четырех минут). Оценивая поминутно желудочковые аритмии, регистрируемые именно в периоде восстановления после физической нагрузки, удастся выявить специфичные аритмии раннего восстановительного периода («симпато-зависимые»), обладающие неблагоприятным прогнозом. Такие аритмии оказываются более значимыми с точки зрения предсказания сердечно-сосудистых осложнений, нежели нарушения ритма, происходящие исключительно на пике нагрузки. Они нередко служат индикатором скрытого поражения структуры миокарда.

В данной статье подчеркивается, что главной задачей врача-клинициста должно стать своевременное распознавание основной патологии, проявляющейся обнаруженными аритмиями. Рассматриваются также дифференцированные подходы к выбору антиаритмического лечения, зависящего от характера нарушений сердечного ритма. Раннее выявление пациентов с подобными аритмиями позволит предотвратить случаи внезапной сердечной смерти, особенно среди молодежи, активно занимающейся спортом.

Таким образом, представленное исследование демонстрирует острую потребность в дальнейшем углубленном изучении и систематизации желудочковых аритмий восстановительного периода для повышения эффективности диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, внезапная сердечная смерть, восстановительный период, желудочковые аритмии, проба с физической нагрузкой, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Жабина Е.С., Володькин А.С., Трешкур Т.В. Желудочковые аритмии восстановительного периода после физической нагрузки: анализ проблемы. Трансляционная медицина. 2025;12(4): 330-339. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-330-339. EDN: MIKXQE



## VENTRICULAR ARRHYTHMIAS OF THE RECOVERY PERIOD AFTER PHYSICAL EXERCISE: ANALYSIS OF THE PROBLEM

Ekaterina S. Zhabina, Alexey S. Volodkin, Tatyana V. Treshkur

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina S. Zhabina,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.

E-mail: zhabina-ekaterina@mail.ru

Received July 08, 2025; accepted  
October 02, 2025

### Abstract

Traditionally, stress tests in medicine have been used to diagnose coronary artery disease. However, this article explores their potential far more broadly, demonstrating that these tests can provide crucial information in the evaluation of patients with ventricular arrhythmias. The paper offers a detailed examination of the pathophysiological mechanisms underlying these arrhythmias, identifying autonomic nervous system imbalance as a key factor — specifically, reduced vagal reactivity against a backdrop of persistent elevated sympathetic activity.

The significance of a thorough assessment is emphasized, extending beyond the exercise phase itself to include the recovery period, which is usefully divided into an early phase (up to three minutes) and a late phase (after four minutes). A minute-by-minute analysis of ventricular arrhythmias recorded during post-exercise recovery enables the identification of specific early recovery phase arrhythmias (termed “sympathetic-driven”), which carry an unfavorable prognosis. These arrhythmias prove to be more significant predictors of cardiovascular complications than those occurring solely at peak exercise and often serve as markers of concealed structural heart disease.

The article underscores that the primary objective for the clinician must be the timely identification of the underlying pathology manifesting as these arrhythmias. Differentiated approaches to antiarrhythmic treatment, tailored to the nature of the rhythm disturbances, are also discussed. The early detection of patients with such arrhythmias will help prevent cases of sudden cardiac death, particularly among young individuals engaged in sports. Thus, the presented research highlights the pressing need for further in-depth study and systematization of ventricular arrhythmias during the recovery period to enhance the effectiveness of diagnostics and prevention in cardiovascular disease.

**Key words:** autonomic nervous system, cardiovascular diseases, exercise test, recovery period, sudden cardiac death, ventricular arrhythmias

*For citation:* Zhabina ES, Volodkin AS, Treshkur TV. Ventricular arrhythmias of the recovery period after physical exercise: analysis of the problem. *Translational Medicine*. 2025;12(4):330-339. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-330-339. EDN: MIKXQE



**Список сокращений:** АА — антиаритмический, ВНС — вегетативная нервная система, ВП — восстановительный период, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

## Введение

Желудочковые аритмии (ЖА) — весьма разнородная группа нарушений сердечного ритма. Это обусловлено не только многообразием присущих им клинико-электрокардиографических признаков. Обращают на себя внимание и различные условия возникновения данных аритмий, а также то, что для некоторых из них характерно бессимптомное и доброкачественное течение, тогда как другие могут существенно ухудшать качество жизни пациента и негативно влиять на прогноз [1, 2].

Так, по мнению большинства ученых, ЖА пока менее опасны и прогностически более благоприятны, чем ЖА, индуцированные физической нагрузкой (ФН), которые, согласно литературным данным, являются более серьезным маркером наличия прогностически неблагоприятного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), способного привести к развитию внезапной сердечной смерти (ВСС) [3]. Впервые на то, что ЖА могут провоцироваться ФН, было обращено внимание в 1932 г. группой ученых во главе с Wilson [цит. по 1]. На сегодняшний день доказано, что такие аритмии регистрируются чаще у лиц со структурными заболеваниями сердца, чем у здоровых людей (до 60 % и 30 % соответственно) и нередко являются первым их проявлением даже в то время, когда морфологический субстрат, доступный для визуализации, еще не сформирован [4].

Однако, несмотря на эти факты, ни в одной из существующих и общепринятых классификаций ЖА не учитываются триггерные факторы, в том числе и ФН. При этом известно, что проба с ФН физиологичная, доступная, высокоинформативная, а самое главное — стандартизованная и достаточно изученная. С 2006 г. ее проведение относится к I классу показаний у пациентов с ЖА [5]. Обращает на себя внимание, что в ходе анализа данных пробы с ФН в основном все внимание клиницистов сосредоточено на нагрузочной фазе и лишь незначительная его часть уделяется восстановительному периоду (ВП). При этом все больше сведений появляется о том, что большинство ВСС, связанных

со спортом, происходит в восстановительной, а не соревновательной обстановке [6, 7], что делает проблему изучения аритмий ВП крайне актуальной.

Интерес представляют и патофизиологические механизмы, влияющие на аритмогенез во время ВП, так как описана неоднородность вегетативных влияний на сердце в этот период. Согласно мнению исследователей, ВП необходимо разделять на ранних (1–3 мин.) и поздний (начиная с 4 мин. и далее), и, соответственно, нарушения ритма рассматривать в зависимости от времени их появления. Есть данные, что ЖА, возникающие и/или прогрессирующие в раннем ВП, считаются симпатозависимыми, в то время как в позднем — вагозависимыми [2]. Установление данного факта представляется особенно важным, поскольку он может оказывать влияние на выбор дальнейшей тактики ведения пациента, а своевременное выявление лиц с возникающими/прогрессирующими ЖА в раннем ВП будет способствовать предотвращению возможных неблагоприятных аритмологических осложнений.

## Изменения в иннервации сердца, происходящие во время физической нагрузки и в восстановительном периоде. Предпосылки к развитию аритмий

Регуляция сердечной деятельности является сложным процессом, включающим в себя как нервные, так и гуморальные механизмы [8, 9]. Нервная регуляция обеспечивается влиянием вегетативной нервной системы (ВНС), а именно ее отделов — симпатического и парасимпатического. Известно, что на различных участках сердца иннервация неоднородна и несимметрична [10]. В частности, симпатические нервы проходят в субэпикардальных слоях сердца, сопутствуют коронарным артериям и далее проникают вглубь сердечной мышцы. Парасимпатические нервы, располагаясь в субэндокардиальном слое, идут к правому предсердию и особенно обильно представлены в синусовом (волокна правого блуждающего нерва) и атриовентрикулярном (волокна левого блуждающего нерва) узлах [11].

Гуморальная регуляция осуществляется биологически активными веществами, такими как адреналин, норадреналин, ионы кальция, ацетилхолин, ионы калия. Кроме того, широко признана роль NO, участвующего как в центральных, так и в периферических аспектах вагального контроля. В сердце NO модулирует действия парасимпатической нервной системы [12], оказывая влияние на кровеносные сосуды, систолическую и диастолическую функции миокарда, увеличивая коронарный кровоток и улучшая сердечную функцию [13].

При ФН отмечается некоторая стадийность регуляторных изменений. Так, в начале физической активности (в фазу быстрой активации) норадреналин высвобождается в гипоталамус и другие центры центральной нервной системы, начинается активация адренергических нейронов, мозгового слоя надпочечников, увеличивается выброс адреналина в кровь и поступление его в сердце. На пике ФН активность симпатoadреналовой системы максимальна. При этом даже при легкой и умеренной ФН выявляется увеличение экскреции катехоламинов в кровь и мочу, а при выраженной — их концентрация повышается значительно. Катехоламины обеспечивают быстрые реакции сердца на возрастающие потребности, оказывают положительные ино-, хроно-, батмо-, дромотропные эффекты. После же прекращения ФН содержание норадреналина в плазме продолжает повышаться в течение первых 1–3 мин. отдыха, именно поэтому 1–3 мин. ВП многие ученые относят еще к нагрузочной фазе, а ЖА, возникающие в это время, — к нагрузочным. Наряду с этим начинает увеличиваться парасимпатическая активность, что сопровождается тотальной вазодилатацией, уменьшением минутного объема крови и венозного возврата, что, в свою очередь, может приводить к снижению коронарной перфузии. Одновременное увеличение активности обоих отделов ВНС способствует возникновению более выраженной электрической негетомогенности миокарда и развитию ЖА [14].

Следует отметить, что в раннем ВП сердце наиболее уязвимо еще и потому, что уровень калия в плазме крови снижается на фоне сохраняющегося высоким адренергического тонуса. Снизить риск развития аритмии в этот период возможно, замедляя физическую активность постепенно. Также отмечается, что присутствие ишемии миокарда увеличивает возможность развития ЖА в ВП. Она приводит к симпатической и парасимпатической денервации желудочков, способствуя развитию в них электрической неоднородности и возникновению ЖА [15].

Кроме того, недостаточная вагусная реактивация после ФН ведет к снижению защитного действия блуждающего нерва в отношении развития ЖА [16], так широко описанного в литературе. Ведь еще в 1859 г. Einbrodt, проведя исследование на животных моделях, продемонстрировал, что стимуляция блуждающего нерва защищает от развития фибрилляции желудочков [17]. Позднее антиаритмическое (АА) действие при стимуляции блуждающего нерва было воспроизведено и другими группами ученых, которые в экспериментах смогли показать, что вагусная стимуляция

прерывает спонтанно возникающую ЖТ, снижает частоту экспериментально вызванной фибрилляции желудочков в здоровом сердце и стабилизирует электрофизиологические изменения в проводящей системе желудочков [18, 19].

Таким образом, механизм развития желудочковой эктопии в ВП является многофакторным, а парасимпатическая дисфункция в виде нарушения активности блуждающего нерва, возникающая у некоторых людей в силу различных причин во время фазы восстановления после ФН, вносит существенный вклад в аритмогенез [16, 20, 21].

### **Особенности диагностики желудочковых аритмий восстановительного периода**

Диагностика ЖА, возникающих в ВП после ФН, сопряжена с рядом особенностей, несмотря на то, что они, в отличие от ЖА, регистрирующихся только на пике ФН, чаще являются симптомными (вероятно, ввиду возникновения при меньшей частоте синусового ритма). Так, на ЭКГ покоя — исследовании, рекомендованном к выполнению в первую очередь при подозрении на аритмию, — не всегда воссоздаются условия для их появления, особенно это актуально для ЖА раннего ВП, то есть симпатозависимых. При холтеровском мониторинговании, если пациент в ходе исследования не выполнил ФН, достаточную для достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), достоверная оценка характера аритмии вообще невозможна. Кроме того, эпизоды ФН, а тем более ВП после них, — короткие, длящиеся всего несколько минут периоды, подробный анализ которых возможен только при особом внимании со стороны врача, анализирующего запись.

Достоверно определить наличие ЖА в ВП и их характеристики можно только в ходе пробы с ФН, при этом необходимо, чтобы проба являлась завершенной, в противном случае полученные данные будут сомнительными.

Кроме того, учитывая физиологические аспекты и неоднородность влияния отделов ВНС в разные минуты ВП, важным представляется его поминутный анализ. В литературе описаны преимущества такого подхода при оценке ЖА, зарегистрированных в ходе нагрузочной пробы, в частности, для улучшения выявляемости симпатозависимых аритмий [22]. Подчеркивается, что при поступенчатой интерпретации нагрузочной пробы, широко распространенной в клинической практике, отсутствует возможность деления ВП на ранний и поздний, ввиду чего диагностика симпатозависимых ЖА становится крайне затруднительной и автоматически невозможной.

Кроме того, учеными предпринимаются попытки определения «частых» ЖА в ВП для выявления группы лиц высокого риска развития неблагоприятных исходов. Описаны способы определения медианной частоты в наборе данных (частый = выше медианы), оценки плотности аритмии (10 % от всех деполяризаций в течение определенного периода времени), а также предложено фиксированное значение ( $>10/\text{мин}$ ) [16, 23–25]. Однако впоследствии было доказано, что показатель, полученный при использовании любого из этих способов, в итоге являлся произвольным.

Редко в литературных источниках фигурирует такая важная характеристика любой ЖА, как воспроизводимость, несмотря на то, что в 1976 г. Faris с соавторами отметили высокую воспроизводимость нарушений ритма в группе с уже известным или предполагаемым ССЗ [26].

Оценка прогрессирования ЖА в ВП в проанализированных источниках встречается крайне редко. В основном эта характеристика описана для ЖА нагрузочного периода пробы. Так, под прогрессированием ЖА при ФН понимается увеличение количества одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) в 2 и более раз (при поминутном подсчете), а также увеличение комплексности ЖА: появление парных комплексов, эпизодов ускоренного идиовентрикулярного ритма/ЖТ [22]. Вероятно, эти же принципы поведения ЖА могут применяться при анализе ВП.

#### **Дифференцированный подход к лечению желудочковых аритмий восстановительного периода**

Обсуждая в литературе вопросы АА терапии, прежде всего, авторы указывают на необходимость лечения основного заболевания [27]. Например, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) описан положительный АА эффект реваскуляризации миокарда; при расстройствах психоэмоциональной сферы — психокоррекции, в том числе медикаментозной; у больных гипертонической болезнью — коррекция уровня артериального давления и применение медикаментозной терапии, направленной на обратное ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Учитывая участие ВНС в аритмогенезе, можно применить АА стратегию воздействия на ее звенья. Так, при симпатозависимых ЖА препаратами выбора считаются  $\beta$ -адреноблокаторы, а при ваготоническими ЖА у пациентов без ИБС и выраженной структурной патологии сердца эффективными признаются АА препараты IC класса, не угнетающие автоматизм синусового узла и не

снижающие ЧСС, при условии, что нет скрытых нарушений синоатриальной и атриовентрикулярной проводимостей [28, 29].

У пациентов без структурных заболеваний сердца высокую АА эффективность продемонстрировал флекаинид ( $>70\%$  снижение ЖА у  $>90\%$  пациентов, включенных в исследование) [29, 30].

Также рассматривается возможность устранения эктопического очага с применением катетерных процедур, особенно у лиц с частой эктопией в течение суток, ЖА высоких градаций, на фоне прогностически неблагоприятных заболеваний.

#### **Прогностическое значение желудочковых аритмий восстановительного периода**

При решении прогностических вопросов все исследователи единодушны — в первую очередь следует выявлять и оценивать выраженность основного ССЗ, которое явилось причиной возникновения ЖА [27, 31].

Есть мнение, что воспроизводимая ЖА, возникающая в раннем ВП сразу после ФН, встречается у пациентов со структурной патологией сердца, в частности, чаще у больных ИБС, тогда как у здоровых людей невоспроизводимые аритмии могут наблюдаться во время ФН, исчезая в ВП [32]. Lindow и Ekström [33] на основании ретроспективного когортного исследования, включавшего 3106 пациентов, пришли к выводу, что возникновение ЖА в период восстановления коррелирует с высокой диагностической ценностью последующей эхокардиографии в обнаружении структурного заболевания сердца, включая гипертрофию ЛЖ, дилатацию ЛЖ, повышенное давление наполнения ЛЖ и клапанные заболевания сердца. Согласно двум когортным исследованиям, проведенным Frolkis и коллегами [16] и Lindow и коллегами [33], ЖА в ВП были связаны с повышенным риском смерти только при наличии структурных изменений сердца. Вероятно, повышенный риск у таких пациентов опосредован структурными изменениями, поскольку известно, что структурное и электрическое ремоделирование сердца тесно связаны [34, 35]. Однако далеко не всегда удается быстро диагностировать поражение сердца, иногда от впервые зарегистрированной ЖА до постановки диагноза проходят годы и даже десятилетия, а ЖА в ВП все это время может оставаться единственным маркером возможного наличия структурного заболевания сердца [34, 35]. Одной из первых крупных научных работ с прогностической оценкой ЖА, возникающих в ВП, стало исследование Frolkis и коллег [16], в которое вошли 29244 пациента, не имевших симптомов



сердечной недостаточности и заболеваний клапанного аппарата сердца. Желудочковая эктопия была зарегистрирована у 945 пациентов (3 %), при этом только во время восстановления — у 589 (2 %); во время физических упражнений и восстановления — у 491 (2 %). Наличие желудочковой эктопии во время ФН предсказывало повышенный риск смерти (пятилетний уровень смертности: 9 % против 5 % среди пациентов без желудочковой эктопии во время ФН; HR: 1,8; 95 % ДИ, от 1,5 до 2,1;  $p < 0,001$ ), но частые ЖЭК ( $\geq 7/\text{мин}$ ) во время ВП были более сильным прогностическим фактором (11 % против 5 %; HR: 2,4; 95 % ДИ, от 2,0 до 2,9;  $p < 0,001$ ). В своем исследовании авторы не разделяли ЖА на экстрасистолию и парасистолию, использовали общий термин «желудочковая эктопия» [16].

Анализ подгрупп включенных в исследование пациентов у Kim и коллег также показал, что ЖА, возникающая во время восстановления после ФН, существенно коррелирует с более высоким риском смерти вне зависимости от наличия ССЗ [36].

В качестве фактора, влияющего на прогностическое значение ЖА, зарегистрированной в ВП, ученые рассматривают также и ее градацию. Так, Rafaat и соавторы [37] опубликовали данные ретроспективного анализа результатов обследования 5486 бессимптомных лиц, без структурного ремоделирования сердца, целью которого было изучение прогностической значимости ЖА высоких градаций (частые ( $>10$  в мин), полиморфные, типа R на T или  $2 \geq$  желудочковых эктопических комплекса подряд) в ВП после выполнения нагрузочной пробы. В когорте, где средний возраст составлял  $45,4 \pm 10,8$  года, было 42 % женщин, 50 % пациентов с гиперлипидемией, средний срок проспективного наблюдения составил  $20,2 \pm 3,9$  года. Во время ФН ЖА регистрировались у 101 (1,8 %) бессимптомного пациента, во время ВП — у 133 (2,4 %), во время как ФН, так и ВП — у 42 (0,8 %). Показано, что у лиц с ЖА высоких градаций во время ВП наблюдались более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности (27,1 % против 5,1 %,  $p < 0,001$ ) и смертности от всех причин (52,6 % против 14,4 %,  $p < 0,001$ ) по сравнению с теми, у кого их во время ВП не было [37]. Обращает на себя внимание, что исследователи не проводили подробный поминутный анализ ВП и не разделяли его на фазы. Указано, что ЭКГ у пациентов оценивалась сразу после окончания ФН, через 2, 4 и 6 мин. после нее.

Предпринимаются попытки обнаружить отличия в прогностическом значении редких и частых ЖА, регистрирующихся в ВП. Так, в работе Iqbal и соавторов [38], анализирующей когортные исследования,

изучающие взаимосвязь между вызванными ФН преждевременными ЖЭК и смертностью от всех причин, а также смертностью от ССЗ в бессимптомных группах населения, именно частые ЖЭК уже после ФН значительно коррелировали с развитием острого коронарного синдрома и повышенным риском ВСС у бессимптомных лиц (средний возраст 49,3). А также было показано, что частые ЖЭК, возникающие во время фазы восстановления, были прогностически более ценными по сравнению с ЖЭК, зарегистрированными во время ФН. При этом обращает на себя внимание, что подробный поминутный анализ ВП не проводился.

В других работах было показано, что сердечно-сосудистый риск при долгосрочном прогнозе оказался схожим для пациентов как с частыми, так и редкими ЖА в ВП [24], что свидетельствует, скорее, о том, что прогностическое значение заключается в факте наличия ЖА во время раннего ВП, а не в их количестве [33]. Следует отметить, что в иностранной литературе крайне редко применяются термины «желудочковая экстрасистолия» и «желудочковая парасистолия», чаще используются понятия «желудочковая аритмия», «преждевременные желудочковые сокращения», «преждевременные желудочковые эктопические комплексы».

Существуют и несколько иные точки зрения, где решающая роль отводится не просто наличию ЖА в ВП, а снижению активности парасимпатического отдела ВНС. Например, метаанализ, проведенный Qiu и коллегами, показал, что, независимо от наличия ЖА, парасимпатическая дисфункция, проявляющаяся в снижении восстановления ЧСС, коррелирует с повышенным риском смертности от всех причин [20]. Полученные данные подтверждают выводы исследования Surfman и Hillis, где также озвучено, что уменьшение скорости снижения ЧСС после ФН, вызванное неадекватной реактивацией тонуса блуждающего нерва, сопряжено с более плохим исходом — с четырехкратным увеличением риска смерти в течение следующих шести лет [39]. Подчеркивается, что тщательный мониторинг ЧСС в ВП существенно повышает ценность нагрузочного тестирования [39]. Osaka и соавторы также обнаружили, что снижение парасимпатической активности может способствовать развитию неустойчивой ЖТ [40].

Исследование Fei и коллег, в котором участвовали 23 пациента без ССЗ, также продемонстрировало, что идиопатическая ЖТ в основном возникала на фоне ослабления парасимпатической активности [41]. Этот результат согласуется с выводами, к которым пришли Iqbal, Putra и соавторы, по данным систематического обзора с мета-

анализом: по всей видимости, в отличие от симпатической, парасимпатическая дисфункция играет более заметную роль в развитии идиопатической ЖТ и влечет больший риск смертности [38].

Кроме того, показано, что дисфункция ВНС может приводить к метаболической дисрегуляции и другим системным расстройствам, что в конечном итоге также вносит вклад в увеличение риска смертности [42]. Учитывая, что ЖА в раннем ВП возникают вследствие недостаточной вагусной реактивации на фоне еще сохраняющейся высокой активности симпатического отдела ВНС (подтверждением этому служит замедление скорости восстановления ЧСС в раннем ВП у таких больных), ряд исследователей подчеркивает ценность своевременного их выявления, так как они значительно увеличивали риск смерти как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин, в том числе в короткий период наблюдения (<7,5 года). При этом сердечно-сосудистая смертность не зависела от возраста, пола, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии и курения [38].

Особого внимания заслуживает наличие ЖА как на фоне ФН, так и в ВП, поскольку после поправки на клинические факторы риска сочетание > 20 ЖЭК во время ФН и > 5 ЖЭК во время раннего ВП было связано с развитием как сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма (ОР 1,7 [95 % ДИ 1,2–2,3],  $p < 0,001$ )), так и со смертностью от всех причин (ОР 1,6 [95 % ДИ 1,2–2,2],  $p < 0,001$ ) [43]. При такой комбинации нарушений регуляции ВНС патофизиологические механизмы, вероятно, дополняют друг друга, о чем необходимо помнить и подбирать соответствующую, возможно, комбинированную АА терапию [44].

Таким образом, все больше ученых сходятся во мнении, что ЖА, возникающие и/или прогрессирующие в ВП, особенно раннем, заслуживают особого внимания и более пристального изучения, учитывая сообщения об их способности превосходить прогностическую ценность ЖА, появляющихся только во время ФН [24, 25].

Очевидно, что подробный анализ ВП нагрузочной пробы с делением на периоды, оценкой поведения и воспроизводимости ЖА способствует выявлению прогностически ценных данных, учет которых в совокупности с другими факторами важен в аспекте профилактики как ВСС, так и смерти от любых причин [16].

### Заключение

Менее века назад появились первые сведения о ЖА, индуцированных ФН, что привлекло

внимание ученых мирового медицинского сообщества к их изучению. При этом явно недостаточно исследований, анализирующих ВП после ФН и нарушения ритма, регистрирующиеся в нем. ЖА ВП остаются наименее освещенными в литературе и несистематизированными.

Предполагается, что механизмы их возникновения сложны и многофакторны. Очевиден значительный вклад вегетативного дисбаланса, а именно замедленной реактивации блуждающего нерва после ФН, который в норме оказывает защитный АА эффект. Однако вегетативные влияния на сердце в течение всего ВП неоднородны, в связи с чем целесообразно его деление на ранний и поздний, а интерпретацию данных необходимо проводить minutно. Это особенно актуально с учетом того факта, что ЖА, регистрирующиеся в раннем ВП (1–3 мин. после прекращения ФН), рассматриваются исследователями как симпатозависимые и прогностически более неблагоприятные. Своевременное выявление лиц с такими аритмиями будет способствовать предупреждению случаев ВСС, особенно у молодых людей, занимающихся спортом.

Важно стремиться исключить или подтвердить наличие ССЗ у таких пациентов, так как лечение и прогноз во многом зависят от фонового заболевания. Очевидно, что детальное изучение ЖА, возникающих в ВП, должно быть продолжено, необходимы исследования, которые учтут недостатки, ограничения предыдущих работ и будут иметь более длительный период проспективного наблюдения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Кушаковский М. С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. 4-е изд. СПб.: Фолиант; 2014. 720 с.  
Kushakovskiy MS. Cardiac arrhythmias (Heart rhythm disorders and conduction disorders: causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinical features, and treatment). A guide for physicians. 4rd ed. SPb.: Foliant; 2014. 720 p. (In Russ.)
2. Жабина Е. С., Тулинцева Т. Э., Рыньгач Е. А. и др. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой. *Вестник аритмологии*. 2017;87:49–54.  
Zhabina ES, Tulinseva TE, Ryngach EA, et al. Ventricular arrhythmias induced by exercise. *Journal of Arrhythmology*. 2017;87: 49–54. (In Russ.)



3. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):166–196.
4. Kafka W, Petri H, Rudolph W. Exercise testing in the assessment of ventricular arrhythmias. *Herz*. 1982;7(3):140–149.
5. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):247–346.
6. Marijon E, Taf M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*. 2011;124:672–681.
7. Heidbuchel H, Willems R, Jordaens L, et al. Intensive recreational athletes in the prospective multinational ICD sports safety registry: results from the European cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:764–775. <https://doi.org/10.1177/2047487319834852>
8. Lee V, Perera D, Lambiase P. Prognostic significance of exercise-induced premature ventricular complexes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Asia*. 2017;9:14–24. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2016-010854>
9. Frigy A, Csiki E, Caraşca C, et al. Autonomic influences related to frequent ventricular premature beats in patients without structural heart disease. *Medicine*. 2018;97(28):e11489. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011489>
10. Шишко В. И. Вегетативная регуляция сердечной деятельности. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2009;3:6–8.
- Shishko VI. Autonomic regulation of cardiac activity. *Journal of GrSMU*. 2009;3:6–8. (In Russ.)
11. Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus nerve stimulation and the Cardiovascular System. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(2):034173. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034173>
12. Ng GA. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia. *Journal of Experimental Physiology*. 2014;99(2):295–299.
13. Brack KE, Patel VH, Coote JH, et al. Nitric oxide mediates the vagal protective effect on ventricular fibrillation via effects on action potential duration restitution in the rabbit heart. *J Physiol*. 2007; 583(2): 695–704. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.138461>
14. Kapplinger J, Landstrom A, Salisbusy B, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(23):2317–2327.
15. Dzikowicz DJ, Carey MG. Exercise-induced premature ventricular contractions are associated with myocardial ischemia among asymptomatic adult male firefighters: implications for enhanced risk stratification. *Biol Res Nurs*. 2020;22(3):369–377. <https://doi.org/10.1177/1099800420921944>
16. Frolkis J, Pothier C, Blackstone E, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med*. 2003;348:781–790.
17. Einbrodt P. P. Über herzerregung und ihr verhältniss zum blutdruck. *Sitzungsber Akad Wiss Wien*. 1860;38:345–359.
- Einbrodt PP. On heart irritation and its relation to blood pressure. *Sitzungsber Akad Wiss Wien*. 1860;38:345–359. (In Germ.)
18. Huang J, Qian J, Yao W, et al. Vagus nerve stimulation reverses ventricular electrophysiological changes induced by hypersympathetic nerve activity. *Exp Physiol*. 2015;100(3):239–248. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.082842>
19. Liu C, Jiang H, Yu L, et al. Vagal stimulation and arrhythmias. *J Atr Fibrillation*. 2020;13(1):2398. <https://doi.org/10.4022/jafib.2398>
20. Qiu S, Cai X, Sun Z, et al. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005505. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005505>
21. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1529–1535. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90150-3)
22. Жабина Е. С., Иванова Т. Э., Трешкур Т. В. Улучшение протокола автоматического анализа нагрузочной пробы как решение проблемы выявления симпатозависимых аритмий. *Профилактическая медицина*. 2024; 27(11):115–121.
- Zhabina ES, Ivanova TE, Treshkur TV. Improving an automatic stress test analysis protocol as a problem solution for sympatho-dependent arrhythmias identification. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(11):115–121. (In Russ.)
23. Refaat MM, Gharios C, Moorthy MV, et al. Exercise-induced ventricular ectopy and cardiovascular mortality in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(23):2267–2277. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1366>
24. Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS, et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):225–234. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.2.225>
25. Partington S, Myers J, Cho S, et al. Prevalence and prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmias. *Am Heart J*. 2003;145(1):139–146. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.60>
26. Faris J, McHenry P, Jordan J. Prevalence and reproducibility of exercise-induced ventricular arrhythmias

during maximal exercise testing in normal men. *Am J Cardiol.* 1976;37:617–622. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90404-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90404-5)

27. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Внезапная сердечная смерть [Интернет]. РКО; 2025 [цитировано 20 сентября 2025]. Доступно по ссылке: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr569.pdf>

Clinical guidelines. Ventricular arrhythmias. Sudden cardiac death [Internet]. RSC; 2025 [cited 2025 Sep 9]. Available from: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr569.pdf>

28. Трешкур Т. В., Тулинцева Т. Э., Пармон Е. В. и др. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013;6(5):58–66.

Treshkur TV, Tulintseva TE, Parmon EV, et al. Conservative treatment of non-ischemic ventricular arrhythmias: experience and prospects. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2013;6(5):58–66. (In Russ.)

29. Zhong L, Lee YH, Huang XM, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm.* 2014;11(2):187–93. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.033>

30. Capucci A, Di Pasquale G, Boriani G, et al. A double-blind crossover comparison of flecainide and slow-release mexiletine in the treatment of stable premature ventricular complexes. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1991; 11(1):23–33.

31. Бокерия Л. А., Ревешвили А. Ш., Неминующий Н. М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 272 с.

Bokeria LA, Revishvili A, Neminuyushchy. Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 280 p. (In Russ.)

32. Дорман М., Голдшлагер Н., Кон К. Желудочковая аритмия вследствие физической нагрузки. В кн: Аритмии сердца/под ред. В. Дж. Мандела. М.: Медицина; 1996.

Dohrmann ML, Goldschlager N, Cohn K. Ventricular arrhythmia due to physical exertion. In: *Cardiac arrhythmias*/ Ed by VJ Mandel. Moscow: Medicine; 1996. (In Russ.)

33. Lindow T, Ekström M, Brudin L, et al. Prognostic implications of structural heart disease and premature ventricular contractions in recovery of exercise. *Sci Rep.* 2022;12(1):10265. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14535-w>

34. Cutler MJ, Rosenbaum DS, Dunlap ME. Structural and electrical remodeling as therapeutic targets in heart failure. *J Electrocardiol.* 2007;40(6):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2007.05.027>

35. Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Drexler H. Molecular mechanisms in heart failure: focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):56–66.

36. Kim J, Kwon M, Chang J, et al. Metaanalysis of prognostic implications of exercise-induced ventricular premature complexes in the general population. *Am J Cardiol.* 2016;118:725–32. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.007>

37. Refaat MM, Gharios C, Moorthy MV, et al. Exercise-Induced Ventricular Ectopy and Cardiovascular Mortality in Asymptomatic Individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(23): 2267–2277. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1366>

38. Iqbal M, Putra ICS, Kamarullah W, et al. Revisiting exercise-induced premature ventricular complexes as a prognostic factor for mortality in asymptomatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;29(9):949694. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949694>

39. Curfman GD, Hillis LD. A new look at cardiac exercise testing. *N Engl J Med.* 2003;348(9):775–776.

40. Osaka M, Saitoh H, Sasabe N, et al. Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 1996;1(1):3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.1996.tb00256.x>

41. Fei L, Statters DJ, Hnatkova K, et al. Change of autonomic influence on the heart immediately before the onset of spontaneous idiopathic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1515–1522. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90148-1)

42. Kishi T. Regulation of the sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 academic conference award from the Japanese society of hypertension. *Hypertens Res.* 2013;36:845. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.73>

43. Duijvenboden S, Ramírez J, Orini M, et al. Prognostic significance of different ventricular ectopic burdens during submaximal exercise in asymptomatic UK biobank subjects. *Circulation.* 2023;148(24):1932–1944. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064633>

44. Трешкур Т. В., Пармон Е. В., Жданова О. Н. и др. О выборе антиаритмического препарата у пациентов с желудочковой аритмией смешанного характера. *Трансляционная медицина.* 2024;11(5):378–387. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-378-387>

Treshkur TV, Parmon EV, Zhdanova ON, et al. On the choice of antiarrhythmic drug in patients with ventricular arrhythmia of mixed character. *Translational Medicine.* 2024;11(5):378–387. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-378-387>

#### Информация об авторах:

Жабина Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Володькин Алексей Сергеевич — студент 6 курса лечебного факультета Института медицинского образо-

вания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Трешкур Татьяна Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая научно-исследовательской лабораторией электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Authors information:**

Ekaterina S. Zhabina, MD, PhD, Senior researcher of the research laboratory of electrocardiology, assistant professor of faculty therapy with clinic of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Alexey S. Volodkin, 6th year student of the Faculty of Medicine of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana V. Treshkur, MD, PhD, Associate professor, Head of the research laboratory of electrocardiology of the Almazov National Medical Research Centre.

## МЕТОД НЕРАЗРУШАЮЩЕГО АНАЛИЗА ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА НА ОСНОВЕ КТ-ДАННЫХ

Онищенко П. С., Клышников К. Ю., Глушкова Т. В.,  
Хромов А. А., Костюнин А. Е., Акентьева Т. Н., Стасев А. Н.,  
Евтушенко А. В., Овчаренко Е. А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего  
образования Российской Федерации, Кемерово, Россия

### Контактная информация:

Акентьева Татьяна Николаевна,  
ФГБНУ НИИ КПССЗ,  
б-р им. академика Л. С. Барбараша, стр. 6,  
Кемерово, Россия, 650002.  
E-mail: t.akentyeva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.08.2024  
и принята к печати 09.09.2025

### Резюме

**Актуальность.** Биопротезы клапанов сердца широко применяются в хирургическом лечении приобретенных пороков клапанов сердца, однако их основным недостатком остается развивающаяся структурная дисфункция, требующая замены до 50 % имплантатов спустя 10–15 лет. Для анализа причин дисфункции необходимы современные методы диагностики. Один из наиболее перспективных методов — компьютерная томография (КТ) с последующей трехмерной реконструкцией DICOM-изображений, позволяющая детально визуализировать весь протез целиком, а не только его отдельные фрагменты. **Цель.** Разработать метод неразрушающего анализа кальцификации биологических протезов клапанов сердца на основании данных компьютерной томографии. **Материалы и методы.** Были изучены два отечественных биопротеза «ЮниЛайн» со сходными сроками эксплуатации (4 года 6 месяцев и 5 лет 9 месяцев), но различной степенью кальцификации. Оба протеза были подвергнуты сканированию на клиническом томографе LightSpeed VCT. Полученные DICOM-изображения обработаны специально созданными алгоритмами для построения трехмерных моделей и расчета объема кальцификатов. **Результаты.** Первый протез, эксплантированный ранее (через 4 года 6 месяцев), оказался значительно сильнее кальцинирован. Его общий объем кальцификации вместе с металлическим каркасом составил 129,53 мм<sup>3</sup>. Во втором образце (эксплуатация 5 лет 9 месяцев) был зафиксирован меньший объем кальцификации — 68,95 мм<sup>3</sup> (объем самого каркаса), что подтверждает минимальную степень отложения кальция. **Заключение.** Разработанный метод КТ-анализа доказал свою эффективность для проведения неразрушающих исследований структурных изменений биопротезов. Тем не менее, существуют определенные ограничения, обусловленные разрешающей способностью аппаратуры и сложностью дифференцировки металлических компонентов от кальциевых отложений. Данный подход нуждается в дальнейшем совершенствовании, однако уже сейчас представляет собой ценный инструмент для объективной оценки состояния имплантированных устройств.

**Ключевые слова:** 3D-визуализация, биопротез клапана сердца, кальцификация, микрокомпьютерная томография, структурная дегенерация, эксплантат

Для цитирования: Онищенко П.С., Клышников К.Ю., Глушкова Т.В. и др. Метод неразрушающего анализа протезов клапанов сердца на основе КТ-данных. Трансляционная медицина. 2025;12(4):340-351. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-340-351. EDN: MEQRVM

## METHOD OF NON-DESTRUCTIVE ANALYSIS OF HEART VALVE PROSTHESES BASED ON CT DATA

Pavel S. Onishchenko, Kirill Yu. Klyshnikov, Tatyana V. Glushkova,  
Anton A. Khromov, Aleksandr E. Kostyunin, Tatyana N. Akentyeva,  
Alexander N. Stasev, Alexey V. Evtushenko, Evgeny A. Ovcharenko

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex  
Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

### Corresponding author:

Tatyana N. Akentyeva,  
Federal State Budgetary Institution  
Research Institute for Complex Issues of  
Cardiovascular Diseases,  
Academician Barbarash blv., 6, Kemerovo,  
Russia, 6650002.  
E-mail: t.akentyeva@mail.ru

Received August 16, 2025; accepted  
September 9, 2025

### Abstract

**Background.** Heart valve bioprostheses are widely used in the surgical treatment of acquired heart valve defects. However, their main drawback remains progressive structural dysfunction, which requires replacement of up to 50 % of implants after 10–15 years. Modern diagnostic methods are needed to analyze the causes of dysfunction. One of the most promising methods is computed tomography (CT) with subsequent three-dimensional reconstruction of DICOM images, which allows for detailed visualization of the entire prosthesis as a whole, rather than just its individual fragments. **Objective.** To develop a method for non-destructive analysis of the calcification of biological heart valve prostheses based on computed tomography data. **Materials and Methods.** Two domestic “UniLine” bioprostheses with similar service lives (4 years 6 months and 5 years 9 months), but different degrees of calcification, were studied. Both prostheses were scanned using a clinical LightSpeed VCT CT scanner. The obtained DICOM images were processed using specially developed algorithms to construct three-dimensional models and calculate the volume of calcifications. **Results.** The first prosthesis, explanted earlier (after 4 years and 6 months), was significantly more calcified. Its total volume of calcification together with the metal frame was 129.53 mm<sup>3</sup>. In the second sample (service life 5 years 9 months), a lower calcification volume was recorded — 68.95 mm<sup>3</sup> (the volume of the frame itself) — confirming a minimal degree of calcium deposition. **Conclusion.** The developed CT analysis method has proven effective for non-destructive research into the structural changes of bioprostheses. Nevertheless, there are certain limitations due to the equipment’s resolution and the difficulty of differentiating metal components from calcium deposits. This approach requires further improvement but already represents a valuable tool for the objective assessment of the condition of implanted devices.

**Key words:** 3D visualization, bioprosthetic heart valve, calcification, micro-computed tomography, structural degeneration, explant

*For citation:* Akentyeva TN, Onishchenko PS, Klyshnikov KYu, et al. Method of non-destructive analysis of heart valve prostheses based on CT data. *Translational Medicine*. 2025;12(4):340-351. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-340-351. EDN: MEQRVM



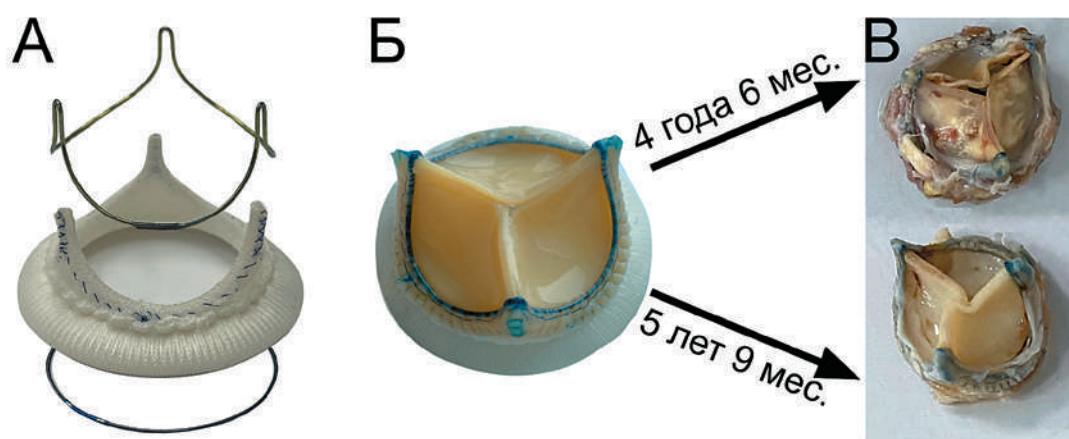
### Введение

Биопротезы клапанов сердца являются основным медицинским изделием для хирургического лечения приобретенных пороков клапанов сердца. Только в Российской Федерации ежегодно имплантируют более 2000 таких устройств [1]. Однако развивающаяся структурная дисфункция протезов, которая в результате разрушения или кальцинирования створок [2] приводит к необходимости замены до 50 % биопротезов через 10–15 лет [3–5], значительно ограничивает их применение и ставит задачу изучения, разработки методов противостояния подобной деградации [6]. При этом дисфункциональные протезы, эксплантационные в результате реоперации, представляют собой ценный материал для исследования особенностей развития дегенеративного процесса в результате длительного взаимодействия «имплантат-пациент» и являются отправной точкой для задачи увеличения срока их службы [7, 8]. Поэтому арсенал методов, применяемых при анализе данных образцов, постоянно пополняется — исследователи детализируют и расширяют критерии описательных методов [9]; применяют сложные и технологичные гистологические методы (гистохимические и иммуногистохимические, специфические окраски) [10, 11]; используют количественный анализ (протеомный анализ, спектрофотометрию) [12].

Среди инновационных методов для анализа структуры и особенностей развития дисфункции

биопротезов заслуживает особого внимания компьютерная томография (КТ), сочетающаяся с последующей реконструкцией DICOM-изображений [13]. Подход, основанный на данных компьютерной томографии, позволяет получить объемную визуализацию биопротезов, обеспечивая при этом высокую степень детализации и точности. Применение данного метода в значительной степени способствует более полному пониманию состояния имплантатов целиком, а не отдельных участков, как это происходит при гистологических или количественных исследованиях. Кроме того, важной особенностью метода является его неразрушающий характер [14, 15]. В отличие от других инструментов, предполагающих непосредственное взаимодействие с биопротезом, компьютерная томография и последующая реконструкция DICOM-изображений позволяют выполнять анализ без «агрессивного» физического воздействия на имплантат. Подобный подход исключает повреждение образца и дает возможность проводить дополнительный анализ другими методами. Таким образом, за счет точности и информативности метода компьютерная томография может стать ценным инструментом для анализа структурных изменений биопротезов с развившейся дисфункцией.

Настоящая работа демонстрирует применение метода клинической компьютерной томографии, описание возможностей и особенностей



**Рис. 1. Визуализация конструкции исследованной модели биопротеза и фотографии протезов с развившейся дисфункцией: а — компоненты композитного каркаса биопротеза «ЮниЛайн», разнесенный вид; б — биопротез «ЮниЛайн» в сборе с визуализацией створчатого аппарата; в — два эксплантационных биопротеза, которые подвергали КТ-исследованию**

**Figure 1. Visualization of the design of the studied bioprosthesis model and photographs of prostheses with developed dysfunction: a — components of the composite frame of the UniLine bioprosthesis, exploded view; b — assembled UniLine bioprosthesis with visualization of the valve apparatus; c — two explanted bioprostheses that were subjected to CT examination**

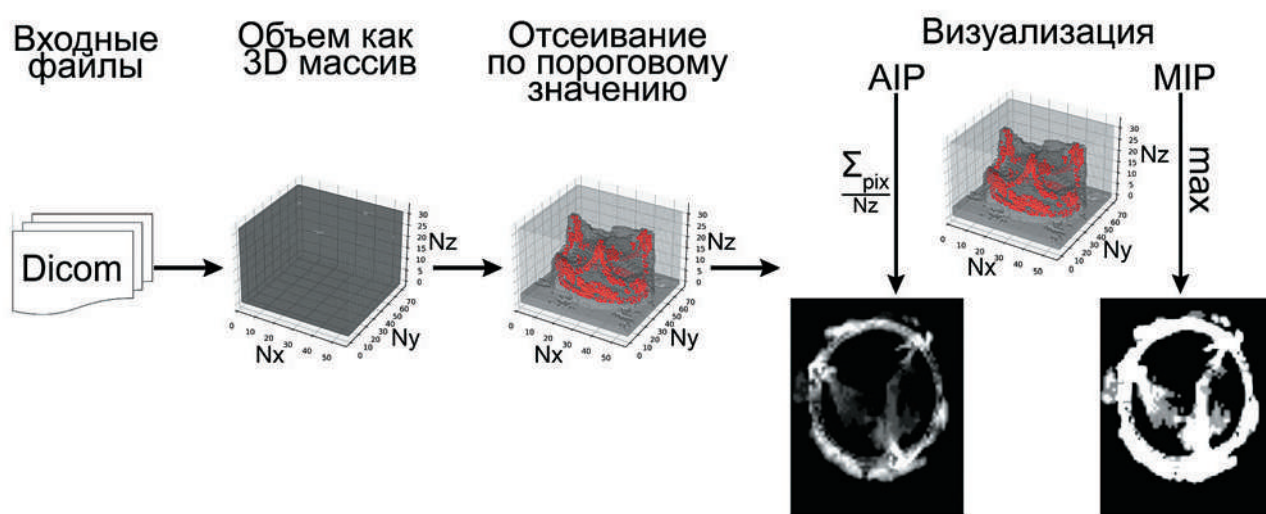
на примере исследования состояния двух эксплантированных биопротезов с различной выраженностью патологической минерализации.

### Материалы и методы

Объектами исследования стали два биопротеза «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия), эксплантированные через 4 года 6 месяцев функционирования из трикуспидальной позиции по причине дисфункции с клиническим проявлением в виде стеноза с кальцификацией и через 5 лет 9 месяцев из митральной позиции по причине формирования парапротезной фистулы (рис. 1В). У обоих пациентов на момент репротезирования была хроническая сердечная недостаточность степени 2В, IV функциональный класс по NYHA, гипертоническая болезнь III степени, хроническая болезнь почек степени 3В. Возраст больных на момент первичного протезирования 39 и 65 лет, на момент повторного вмешательства — 43 и 70 соответственно. Конструктивно данный биопротез состоит из композитных опорных каркасов — полипропиленового и проволочного; биологического створчатого аппарата из ксеноперикарда крупного рогатого скота,

обработанного диглицидиловым эфиром этиленгликоля; синтетической манжеты из тканого полотна (рис. 1А). Таким образом, устройство является многокомпонентным (рис. 1Б), при этом отдельные его элементы различаются рентгенологической плотностью, то есть видимостью в условиях компьютерной томографии и способностью накапливать нарушения структуры протеза. Первый эффект — различная плотность — позволяет разделить элементы устройства друг от друга, проводя изолированный анализ только областей интереса. Второй эффект — большая подверженность створчатого аппарата и облицовки протеза к структурной дегенерации и накоплению кальция — определяет области интереса для анализа. Таким образом, данная модель протеза способна наглядно продемонстрировать применимость КТ-метода, его возможности и ограничения.

Исследование внутренней структуры данных биопротезов проводили на клиническом аппарате компьютерной томографии LightSpeed VCT (General Electric, США), обладающем возможностью создавать 64 среза. Использованы следующие характеристики сканирования: helical (спиральный) режим;



**Рис. 2.** Принципиальная схема работы алгоритма по анализу полученных DICOM-изображений: считывание входных файлов формата «.dcm»; объединение в 3D-массив; классификация компонентов по рентгенологической плотности (серое — биологический материал, красное — плотные рентгеноконтрастные включения); визуализация полученных масок одним из методов — проекция максимальной (MIP) и осредненной (AIP) интенсивности «свечения» пикселей

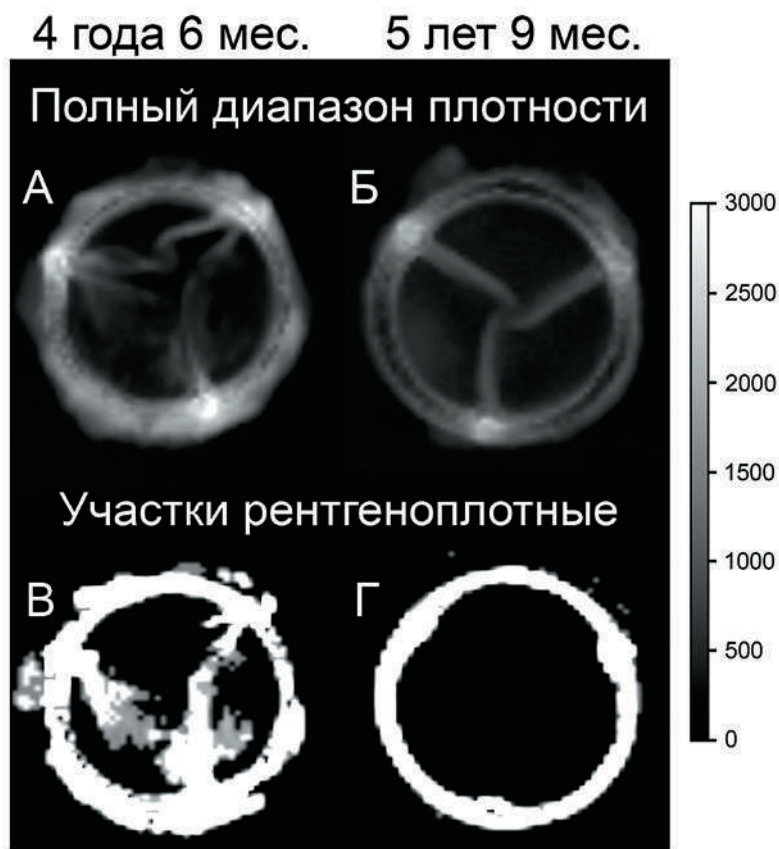
**Figure 2.** Schematic diagram of the algorithm for analyzing the obtained DICOM images: reading input files in the «.dcm» format; combining into a 3D array; classification of components by X-ray density (gray — biological material, red — dense radiopaque inclusions); visualization of the obtained masks by one of the methods — maximum projection (MIP) and the average (AIP) intensity of the «glow» of pixels

напряжение на катушке — 120 кВ; сила тока — 160 мА; толщина среза — 5 мм; время оборота трубки — 0,9 с; общее время сканирования — 6,8 с; pitch — 0,984:1; скорость вращения — 39,37 мм/об. Постреконструкцию осуществляли в программном обеспечении аппарата со следующими характеристиками: толщина среза — 0,625 мм, ядро реконструкции — standart (стандартный).

Полученные DICOM-файлы анализировали с помощью собственного алгоритма, реализованного в среде Python 3.10 (Python Software Foundation, США). Схема данного процесса представлена на рисунке 2. Для этого файлы формата «.dcm» считывали с использованием пакета Pydicom и все

слои КТ-снимков объединяли в 3D-массивы, где в плоскости XY располагалась информация о яркости свечения отдельных пикселей, собранных в столбец вдоль вертикальной координаты Z. Объем каждого биопротеза, отдельных его элементов и наличие кальцификации определяли по параметру интенсивности «свечения» пикселей — рентгенологической плотности, верхняя граница отсечения для биоматериала равнялась 400 единиц, для кальцификатов — 1700 единиц.

Расчет объема кальциевых депозитов выполняли на основе 3D-массива (маски) кальцификации: для каждого образца строили бинарный 3D-массив, где интенсивность свечения равнялась единице в том



**Рис. 3. Рентгенологические проекции исследованных биопротезов клапанов сердца «ЮниЛайн»:** представлены изображения для полного диапазона данных и отдельно отмечены рентгенологически плотные участки биопротезов, соответствуют областям кальцификации или опорного каркаса: А — проекция для протеза 4,5 года функционирования в полном диапазоне; Б — проекция для протеза 5,75 года функционирования в полном диапазоне; В — протез 4,5 года только для рентгеноплотных участков; Г — то же для протеза 5,75 года

**Figure 3. X-ray projections of the studied UniLine heart valve bioprostheses:** images for the full range of data are presented and radiologically dense areas of bioprostheses are separately marked, corresponding to areas of calcification or support frame: А — projection for the prosthesis 4.5 years of functioning in the full range; Б — projection for the prosthesis 5.75 years of functioning in the full range; В — 4.5 year prosthesis only for radiodense areas; Г — the same for a 5.75 year prosthesis

случае, если пиксель маски содержит кальций. Далее количество таких пикселей умножали на толщину среза изображения (0,625 мм), что в результате позволило получить объем кальцификатов. Верификацию работы алгоритма производили в программе обработки объемных медицинских изображений Materialise Mimics (Materialise NV, Бельгия), при этом погрешность составила в среднем менее 1 %. Визуальное представление обработанных DICOM приведено как осреднение интенсивности свечения всех слоев объемного изображения.

Для полноты исследования особенностей кальцификации биопротезов проводили макроскопическое описание на основе визуального анализа с акцентом на крупные патологические участки биологического материала устройств. Такой анализ призван продемонстрировать то, как описательный метод с его возможностями и ограничениями может быть дополнен количественным неразрушающим исследованием на основе КТ.

## Результаты

### Компьютерная томография

В ходе исследования, устанавливая границы «отсечения» рентгенологической плотности, полностью не удалось выделить отдельные компоненты протеза «ЮниЛайн» и провести их количественную оценку, прежде всего, объемов патологически измененных участков. Показано, что интенсивность свечения в диапазоне 2000–3000 единиц соответствует плотности проволоочного компонента опорного каркаса. Область кальцинированных участков соответствует показателю 1700–3000 единиц, то есть данные объекты взаимно пересекаются и отделить их друг от друга нельзя (рис. 3В, Г). Именно поэтому оценить отдельно объем каркаса и областей минерализации не удастся. По-видимому, данный аспект является ключевым ограничением метода, прежде всего, для протезов с металлическими компонентами. Частично данное ограничение можно устранить, зная объем металла в конструкции — согласно чертежам от производителя, объем металлического каркаса равен 42,9 мм<sup>3</sup>. В настоящем случае один из образцов полностью лишен участков кальция, а, значит, весь контрастный объем (68,95 мм<sup>3</sup>) обусловлен наличием данного проволоочного каркаса. Таким образом, погрешность измерения этого элемента составила 37,8 %, что предположительно обусловлено его природой — металлический материал создает «ореол свечения» при КТ и вносит ошибку при его визуализации.

Другие элементы протеза — биологический материал, манжета — могут быть изолированы, так

как обладают меньшей рентгенологической плотностью — 400–1700 единиц. На изображениях (рис. 3) видно, что при таких ограничениях интенсивности визуализирован опорный каркас с участками кальцификации и другие элементы протеза.

При анализе непосредственно характеристик протезов показано, что исследуемые протезы принципиально различаются по вовлеченности элементов в патологическую минерализацию. Протез, прослуживший 4 года и 6 месяцев, оказался значительно более кальцинированным, чем устройство после 5 лет и 9 месяцев. Данная разница подтверждена и количественно — общий объем каркаса и кальцификатов в первом случае составил 198,48 мм<sup>3</sup>, во втором — 68,95 мм<sup>3</sup>. С учетом того, что протезы обладают одинаковой конструкцией и типоразмером, разница в 129,53 мм<sup>3</sup> — объем кальцификатов.

### Макроскопическое описание

Исследуемые биопротезы имели критические различия по степени дегенеративных изменений биологического материала. Две створки биопротеза № 1 из трикуспидальной позиции были ригидны по причине массивной кальцификации (рис. 4). В третьей створке данного биопротеза признаки кальцификации отмечены только в области комиссур, что соответствует данным КТ-исследования. Створки биопротеза № 2 из митральной позиции сохранили подвижность, явных дегенеративных изменений, которые могли бы влиять на гемодинамические показатели, не обнаружено. В основании одной створки отмечен кальцификат диаметром 4 мм и толщиной менее 0,7 мм. Признаки кальцификации также отмечены в обшивке проволоочного каркаса. Данные элементы не идентифицированы методом КТ: в первом случае — по причине размера менее 0,7 мм, во втором случае — из-за высокой электронной плотности каркаса, с которым солюкализирован кальцификат.

На каркасе обоих биопротезов, включенных в исследование, отмечено наличие паннуса с незначительным залеганием на створках по основанию со стороны выводного отдела. Данный вид дегенеративных изменений биопротезов не может быть оценен методом КТ, так как паннус по рентгенологической плотности идентичен биологической составляющей биопротезов.

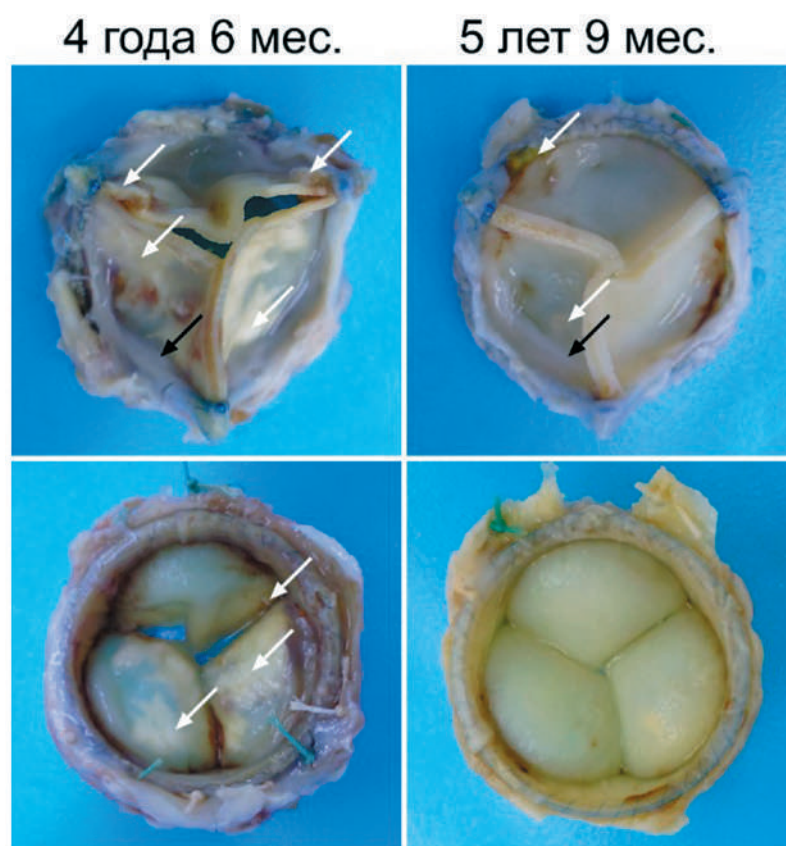
### Обсуждение

Уникальный материал, который представляют собой эксплантированные биопротезы, требует подробного изучения различными методами, зачастую приводящими к разрушению образца.



Так, очевидно, при анализе степени кальцификации биопротеза использование гистологического или полуколичественного анализа требует фрагментации элементов биопротеза. При этом невозможность использования одного и того же фрагмента для разных типов исследования приводит к потере целостной картины распределения кальцификатов. Поэтому перспективным направлением исследования подобных объектов является применение неразрушающих методов — прежде всего, на основе традиционных подходов, например КТ. В литературе уже показана применимость томографии высокого разрешения (микроКТ) для подобного анализа. В частности, наш коллектив демонстрирует высочайший потенциал для такого метода — для количественной и качественной оценки дегенеративных изменений биопротезов разного конструктива [13]. Однако подобная технология уникальна для Российской Федерации

и представлена единичными установками, доступ к которым требует значительных организационных (в том числе с позиции радиационной безопасности) и финансовых вложений. В то же время в большинстве крупных отечественных, особенно федеральных сердечно-сосудистых центров активно развиты томографические методы, которые могут быть использованы исследователями для анализа особенностей дисфункции протезов. Безусловно, более низкая разрешающая способность — в 10 раз ниже, чем для микроКТ [16], не позволяет очень детально оценивать дегенерацию биопротезов, однако делает такой метод чрезвычайно доступным и быстрым. Более того, теоретически исследование состояния биопротезов с использованием клинических томографов возможно непосредственно *in situ*, то есть при сканировании пациента с возможностью наблюдения постадийного течения дегенерации с количественной оценкой, например,



**Рис. 4. Фотографии эксплантированных биопротезов «ЮниЛайн», используемых в настоящем исследовании. Верхний ряд — вид со стороны выводного; нижний — вид со стороны приточного отделов. Черными стрелками указан паннус с заходом на створку по основанию; белыми — кальцификаты**

**Figure 4. Photographs of the explanted UniLine bioprostheses used in the present study. The upper row is the view from the outlet side; the lower row is the view from the supply side. The black arrows indicate the pannus with access to the sash along the base; the white ones indicate calcifications**



каждый год. К сожалению, в текущем виде такое исследование маловероятно, так как, во-первых, метод предполагает высокую лучевую нагрузку, чтобы получить DICOM-изображение более точно; во-вторых, в реальных условиях протез находится в постоянном движении — работают створки и двигается сердце, что искажает итоговое изображение; в-третьих, окружающие ткани также способны повлиять на качество итогового изображения. Тем не менее, описанный метод при условии улучшения КТ-установок или программного обеспечения может в будущем быть использован при анализе дегенеративных изменений неинвазивно и на этапе оценки необходимости повторного вмешательства по замене протеза.

Несмотря на рассмотренные преимущества КТ-исследования биопротезов, стоит отметить выявленные недостатки метода — нам не удалось визуализировать некоторые области кальцификации створки, прежде всего, из-за низкой разрешающей способности. КТ-подход может быть применен или для оценки массивных областей патологической минерализации, или при точном соотношении с макроскопическим описанием, которое его дополнит. Кроме того, указанная невозможность отделить металлический компонент от кальциевых депозитов по рентгенологической плотности требует дополнительных инженерных знаний о структуре протеза: размере и объеме металла. При этом для образца, не имеющего кальцификатов, то есть содержащего только металлический проволоочный каркас в качестве рентгеноконтрастного элемента, определение объема сопряжено с выраженной погрешностью. В настоящем исследовании объем металла, вычисленный по трехмерной модели от производителя, и объем, полученный при КТ-реконструкции, различались на 37,8 %.

Помимо обсуждения представленного метода, необходимо обсудить и непосредственные результаты анализа двух биопротезов — одинаковых по конструкции, однако полностью различающихся характером дегенеративных изменений. Описательный и КТ-метод согласованно демонстрируют большую кальцинированность протеза после 4 лет и 6 месяцев, при этом патологической минерализации у изделия с более долгим сроком функционирования не отмечено вовсе. С одной стороны, подобный вывод противостественен, и стоит ожидать постепенную дегенерацию устройства по мере его «старения». Однако существует объяснение такому парадоксу — более молодой возраст пациентки на момент имплантации. Основой для структурной дегенерации биопротеза является иммунный

ответ на инородное тело со стороны реципиента [17], поэтому целевую категорию пациентов для использования биопротезов составляют возрастные лица. Современные рекомендации по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца (2021) устанавливают возраст старше 65 лет для протезирования клапана аорты или старше 70 лет для митральной позиции, то есть для реципиентов с менее выраженной активностью иммунной системы по сравнению с молодыми людьми. Исходя из такой предпосылки, логично ожидать, что иммунная система пациентки возрастом 39 лет в большей степени агрессивно реагирует на инородное тело, что выражается в обызвествлении створок уже через 4,5 года. Больная 65 лет с менее активной иммунной системой демонстрирует при более длительном функционировании (5,75 года) протеза ожидаемую картину отсутствия кальцификации, так как в среднем характерный срок обызвествления биопротеза достигает 10–15 лет [3–5]. Может возникнуть вопрос — почему в случае с молодой пациенткой был имплантирован, вопреки рекомендациям, биологический, а не механический протез, который более предпочтителен в таком возрасте. Наиболее вероятная причина — запрос женщины на возможность вынашивания беременности после лечения клапанного порока. Пожизненная антикоагулянтная терапия, сопровождающая реципиентов с механическими протезами, значительно осложняет ведение беременности — угрозами прерывания, преждевременными родами [18, 19]. Биологические же протезы, напротив, не требуют подобных препаратов, что позволяет успешно реализовать вынашивание ребенка, однако у лиц такого возраста подвержены более быстрой дегенерации, что влечет за собой необходимость повторного вмешательства [20].

### Ограничения исследования

Для того чтобы сформировать более взвешенное представление о применимости изложенной методики, стоит оговорить ключевые ограничения метода.

Основным ограничением настоящего исследования является размер выборки: мы проводим исследование применимости метода на примере только двух биопротезов. Хотя два случая не позволяют делать обобщающие выводы о закономерностях дегенерации, они служат важным пилотным доказательством работоспособности метода. Для статистически значимых результатов необходимо дальнейшее исследование на расширенной выборке, включающей протезы разных моделей и сроков эксплуатации.

Еще одним ограничением применения метода является невозможность отделить по рентгенологической плотности металлические компоненты протеза клапана от кальцификатов створок. В нашем исследовании продемонстрирован именно такой аспект, вследствие чего точность метода оказалась низкой — 62,2 %. Безусловно, подобный результат не позволяет применить такую методику в клинической практике сразу и требует ее доработки. Однако важно отметить, что метод может стать не основным, а только дополнительным инструментом анализа дисфункций, пусть и с ограниченной точностью, особенно ценным для скрининговой оценки и динамического наблюдения в разные сроки после имплантации протеза.

Наконец, предполагаемые ограничения применения методики *in vivo* — движение сердца, артефакты от окружающих тканей, лучевая нагрузка, требуют дополнительной проработки. Данные особенности должны негативно повлиять на точность, информативность метода и внедрение методики. Однако пилотные исследования на эксплантированных протезах являются необходимым этапом для разработки протоколов *in vivo* для демонстрации принципиальной их применимости сперва *ex vivo*.

### Перспективы развития метода

Обсуждая развитие данного метода, стоит акцентировать внимание на двух ключевых аспектах: улучшении качества анализа и большей ориентации на клиническую практику метода.

Полученная в исследовании высокая погрешность при оценке объема металлического каркаса и, как следствие, объема кальцификации, связана с фундаментальными ограничениями КТ, такими как артефакты от металлических компонентов. Для улучшения точности возможно комбинировать представленный метод с предварительными данными о конструкции протеза (например, объеме металла от производителя), что частично компенсирует погрешность. При этом анализ биопротезов без металлических элементов не должен вызывать затруднений. Кроме того, использование алгоритмов постобработки, в том числе на основе машинного обучения, учитывающих физические свойства материалов (устранение ореола от металла), может снизить ошибку в будущих работах.

Перспективным направлением является адаптация метода для *in vivo*-исследований, несмотря на технические трудности (движение сердца, лучевая нагрузка). Для этого потребуются более сложные протоколы сканирования, например, синхронизация с ЭКГ для минимизации артефактов

движения, а также разработка специализированного программного обеспечения для фильтрации шумов от окружающих тканей. Представленные пилотные данные, полученные на эксплантированных протезах, являются необходимым этапом для такой адаптации, так как позволяют верифицировать результаты КТ с помощью прямого морфологического анализа.

Безусловно, оба описанных направления исследований должны быть проведены на более расширенной выборке образцов. Полученные в настоящем исследовании результаты ограничены и не могут служить основой для системных выводов о причинах и характере патологической минерализации биопротезов. Технические усовершенствования метода (повышение точности) и анализ *in vivo* должны в большей степени приблизить к выявлению причин, динамики и особенностей развития кальцификации.

### Заключение

В результате анализа показано, что метод неразрушающего анализа протезов клапанов сердца на основе клинической компьютерной томографии способен дать качественную и количественную оценку степени кальцинирования имплантата, однако должен быть дополнен макроскопическим описанием, так как для ряда областей не обладает соответствующей разрешающей способностью. Достигнутая точность метода (62,2 %) в текущем виде недостаточна для самостоятельного использования в клинической практике, но такой подход на основе неразрушающего анализа состояния биопротеза может служить дополнительным инструментом в комплексе с макроскопическим и гистологическим исследованиями.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование / Funding

Данная работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов». / This work was carried out within the framework of the fundamental topic No.0419-2022-0001 «Molecular, cellular and

biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treating diseases of the cardiovascular system based on personalized pharmacotherapy, the introduction of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered implants».

### Список литературы/ References

1. Бокерия Л. А., Милюевская Е. Б., Прянишников В. В. и др. Сердечно-сосудистая хирургия—2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева; 2022. 344 с.
2. Bokeriya LA, Milievskaia EB, Pryanishnikov VV, et al. Cardiovascular surgery—2021. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: NMITs SSKh name AN Bakuleva; 2022. 344 p. (In Russ.)
3. Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю. Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):145–152. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-145-152>
4. Kostyunin AE, Ovcharenko EA, Klyshnikov KY. Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review. *Russ J Cardiol*. 2018;11:145–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-145-152>
5. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ*. 2016;354:9. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5065>
6. Одаренко Ю. Н., Рутковская Н. В., Рогулина Н. В. и др. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:17–25.
7. Odarenko YuN, Rutkovskaya NV, Rogulina NV, et al. Analysis of 23 years of experience in the use of xenoaortic epoxytreated bioprostheses in surgery of mitral heart defects. The study of recipient factors from the standpoint of their influence on the development of calcium degeneration. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2015;4:17–25. (In Russ.)
8. Рогулина Н. В., Одаренко Ю. Н., Журавлева И. Ю. и др. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;3:47.
9. Rogulina NV, Odarenko YuN, Zhuravleva IYu, et al. Long-term results of the use of mechanical and biological prostheses in patients of different ages. *Medicine and education in Siberia*. 2014;3:47. (In Russ.)
10. Тимченко Т. П. Бисфосфонаты как потенциальные ингибиторы кальцификации биопротезов клапанов сердца. *Современные технологии в медицине*. 2022;14(2):68–79.
11. Timchenko TP. Bisphosphonates as potential inhibitors of calcification of bioprosthesis heart valves. *Modern technologies in medicine*. 2022;14(2):68–79. (In Russ.)
12. Miclăuş T, Valla V, Koukoura A, et al. Impact of design on medical device safety. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54(4):839–849. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00022-4>
13. Joung Y-H. Development of implantable medical devices: from an engineering perspective. *Int Neurourol J*. 2013;17(3):98. <https://doi.org/10.5213/inj.2013.17.3.98>
14. Барбараш Л. С., Рогулина Н. В., Рутковская Н. В. и др. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):10–24. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24>
15. Barbarash LS, Rogulina NV, Rutkovskaya NV, et al. Mechanisms of development of dysfunctions of biological prosthetic heart valves. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2018;7(2):10–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24>
16. Барбараш Л. С., Борисов В. В., Рутковская Н. В. и др. Клинико-морфологическое исследование причин дисфункций эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов в митральной позиции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):84–86.
17. Barbarash LS, Borisov VV, Rutkovskaya NV, et al. Clinical and morphological investigation of the causes of dysfunctions of epoxytreated xenoaortic bioprostheses in the mitral position. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7(4):84–86. (In Russ.)
18. Karakoyun S, Ozan Gürsoy M, Yesin M, et al. Histopathological and immunohistochemical evaluation of pannus tissue in patients with prosthetic valve dysfunction. *J Heart Valve Dis*. 2016;25(1):104–111.
19. Ljungberg J, Janiec M, Bergdahl IA, et al. Proteomic biomarkers for incident aortic stenosis requiring valvular replacement. *Circulation*. 2018;138(6):590–599. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030414>
20. Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Глушкова Т. В. и др. Метод неинвазивной оценки структу-



ры биопротеза клапана сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):87–95. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220408>

Klyshnikov KYu, Ovcharenko EA, Glushkova TV, et al. A method of noninvasive assessment of the structure of a heart valve bioprosthesis. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220408>

14. Hamdi SE, Delis  e C, Malvestio J, et al. X-ray computed microtomography and 2D image analysis for morphological characterization of short lignocellulosic fibers raw materials: A benchmark survey. *Compos Part A Appl Sci Manuf*. 2015;76:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2015.04.019>

15. Markl D, Zeitler JA, Rasch C, et al. Analysis of 3D prints by X-ray computed microtomography and terahertz pulsed imaging. *Pharm Res*. 2017;34(5):1037–1052. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2083-1>

16. Lin E, Alessio A. What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3(6):403–408. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2009.07.003>

17. Velho TR, Pereira RM, Fernandes F, et al. Bioprosthetic aortic valve degeneration: a review from a basic science perspective. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2022;37(2):239–250. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0635>

18. Адилова Л. Р., Адамян Л. В., Ляшко Е. С. и др. Исходы беременности и родов у женщин с механическими протезами клапанов сердца. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(3):30–35.

Adilova LR, Adamyan LV, Lyashko ES, et al. Outcomes of pregnancy and childbirth in women with mechanical prosthetic heart valves. *Russian Medical Journal*. 2015;21(3):30–35. (In Russ.)

19. Панкратова О. А., Шумовец В. В., Панкратов А. В. и др. Механические клапаны сердца и беременность. *Медицинские новости*. 2018;284(5):15–17.

Pankratova OA, Shumovets VV, Pankratov AV, et al. Mechanical heart valves and pregnancy. *Medical news*. 2018;284(5):15–17. (In Russ.)

20. Адилова Л. Р., Адамян Л. В., Шифман Е. М. и др. Современные взгляды на течение беременности у женщин с протезированными клапанами сердца. *Проблемы репродукции*. 2014;2:84–89.

Adilova LR, Adamyan LV, Shifman EM, et al. Modern views on the course of pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Problems of reproduction*. 2014;2:84–89. (In Russ.)

#### Информация об авторах:

Онищенко Павел Сергеевич — младший научный сотрудник, Научно-исследовательский

институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел экспериментальной медицины, лаборатория новых биоматериалов;

Клышников Кирилл Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел экспериментальной медицины, лаборатория новых биоматериалов;

Глушкова Татьяна Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел экспериментальной медицины, лаборатория новых биоматериалов;

Хромов Антон Александрович — заведующий рентгенодиагностическим отделением, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний;

Костюнин Александр Евгеньевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел экспериментальной медицины, лаборатория новых биоматериалов;

Акентьева Татьяна Николаевна — младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел экспериментальной медицины, лаборатория новых биоматериалов;

Стасев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, кардиохирург, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел хирургии сердца и сосудов, лаборатория пороков сердца;

Евтушенко Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией, кардиохирург, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел хирургии сердца и сосудов, лаборатория пороков сердца;

Овчаренко Евгений Андреевич — кандидат технических наук, заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отдел экспериментальной медицины, лаборатория новых биоматериалов.

#### Authors information:

Pavel S. Onishchenko, Junior Researcher, Department of Experimental Medicine, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Kirill Yu. Klyshnikov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Medicine, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Tatyana V. Glushkova, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Medicine, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Anton A. Khromov, MD, Head of X-ray Diagnostic Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Aleksandr E. Kostyunin, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Medicine, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Tatyana N. Akentyeva, Junior Researcher, Department of Experimental Medicine, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Alexander N. Stasev, MD, PhD, researcher, cardiac surgeon Department of Cardiovascular Surgery, Laboratory of Heart Defects, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Alexey V. Evtushenko, MD, DSc, Head of Laboratory, cardiac surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Laboratory of Heart Defects, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Evgeny A. Ovcharenko, PhD, Head of Laboratory Department of Experimental Medicine, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.



## ТАРГЕТНАЯ ДОСТАВКА АНТИОКСИДАНТОВ В МИОКАРД С ПОМОЩЬЮ НАНОРАЗМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К УМЕНЬШЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКИ- РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Чебуркин Ю. В.<sup>1</sup>, Смирнов Е. А.<sup>1,2</sup>, Мурашко Е. А.<sup>1</sup>,  
Королев Д. В.<sup>1,3</sup>, Колобов А. А.<sup>4</sup>, Бутко Д. Ю.<sup>5</sup>, Ситков Н. О.<sup>1,2</sup>,  
Галагудза М. М.<sup>1,6</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-  
исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии  
человека» Федерального медико-биологического агентства,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Институт аналитического приборостроения» Российской академии  
наук, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию 04.08.2025  
и принята к печати 17.09.2025

### Резюме

Ишемическая болезнь сердца остается одной из наиболее частых причин смерти человека в мире и лидирует в структуре смертности. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, представляющее собой патогенетическую основу ишемической болезни сердца, включает избыточное образование активных форм кислорода, приводящих к оксидативному повреждению миокарда. Наиболее логичным способом борьбы с избытком активных форм кислорода является использование антиоксидантов, показавших свою эффективность в экспериментальных исследованиях. Однако для системного

использования лекарственных средств на основе антиоксидантов в условиях клиники необходимы соответствующие способы их таргетной доставки. В настоящем обзоре рассматриваются механизмы генерации и действия активных форм кислорода при ишемически-реперфузионном повреждении сердца, а также последствия оксидативного повреждения миокарда. Авторами раскрываются принципы направленной доставки антиоксидантов в сердце, основанные как на пассивном способе, так и на активном способе доставки, при котором используются тропные к ишемизированной ткани лиганды, например, таргетные хоуминг-пептиды. Представленный в обзоре анализ результатов различных исследований показывает, что доставка с использованием подобных специфических лигандов может способствовать повышению биодоступности антиоксидантов, а также кардиопротективной эффективности лекарств, созданных на их основе. В будущем использование искусственного интеллекта для дизайна высокоаффинных таргетных пептидов может открыть новые возможности для персонализированной терапии ишемической болезни сердца. Таким образом, разработка систем направленного транспорта лекарственных средств представляет собой одну из наиболее перспективных стратегий для повышения эффективности терапии ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

**Ключевые слова:** ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, активные формы кислорода, оксидативный стресс, кардиопротективный эффект, направленная доставка лекарственных средств, антиоксиданты, наночастицы, таргетные хоуминг-пептиды

*Для цитирования:* Чебуркин Ю.В., Смирнов Е.А., Мурашко Е.А. и др. Таргетная доставка антиоксидантов в миокард с помощью наноразмерных носителей: современный подход к уменьшению ишемически-реперфузионного повреждения. *Трансляционная медицина*. 2025;12(4):352-372. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-352-372.. EDN: LWVIOU

## TARGETED DELIVERY OF ANTIOXIDANTS TO THE MYOCARDIUM USING NANOSCALE CARRIERS: A MODERN APPROACH TO REDUCING ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY

Yuri V. Cheburkin<sup>1</sup>, Evgeny A. Smirnov<sup>1,2</sup>, Ekaterina A. Murashko<sup>1</sup>,  
Dmitry V. Korolev<sup>1,3</sup>, Alexey A. Kolobov<sup>4</sup>, Dmitry Yu. Butko<sup>5</sup>,  
Nikita O. Sitkov<sup>1,2</sup>, Mikhail M. Galagudza<sup>1,6</sup>

**Corresponding author:**

Mikhail M. Galagudza,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Parkhomenko str., 15, Lit. B, Saint  
Petersburg, Russia, 194156.  
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Pediatric Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Received August 4, 2025; accepted  
September 17, 2025

### Abstract

Coronary heart disease remains one of the leading causes of death worldwide. Myocardial ischaemia-reperfusion injury, the underlying cause of coronary heart disease, involves the excessive formation of reactive oxygen species, which leads to myocardial oxidative damage. The most logical way to combat excess ROS is to use antioxidants, which have been shown to be effective in experimental studies. However, appropriate targeting delivery methods are needed for the systemic use of antioxidant-based drugs in a clinical setting. This review discusses the mechanisms of ROS generation and action in cardiac coronary heart disease, as well as the consequences of oxidative damage. The authors present the principles of targeted antioxidant delivery using both passive and active methods involving ligands that are specific to ischaemic tissue, such as targeted homing peptides. Analysis of the results of the various studies presented in this review shows that delivery using such specific ligands may increase the bioavailability of antioxidants and the cardioprotective efficacy of drugs based on them. In the future, the use of artificial intelligence to design high-affinity targeted peptides may open new possibilities for personalized therapy for coronary heart disease. Thus, the development of targeted drug delivery systems represents one of the most promising strategies for improving the effectiveness of treatment for myocardial ischemia-reperfusion injury.

**Key words:** myocardial ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen species, oxidative stress, cardioprotective effect, targeted drug delivery, antioxidants, nanoparticles, targeted homing peptides

*For citation: Cheburkin YV, Smirnov EA, Murashko EA, et al. Targeted delivery of antioxidants to the myocardium using nanoscale carriers: a modern approach to reducing ischemic-reperfusion injury. Translational Medicine. 2025;12(4):352-372. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-352-372. EDN: LWVIOU*

**Список сокращений:** АФК — активные формы кислорода, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение, КАТ — каталаза, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксные металлопротеиназы, МТП — митохондриальные поры, МТХ — митохондрии, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза, ФВ — фракция выброса, ФУ — фракция укорочения, ЭПР — электронно-парамагнитный резонанс, ЭТЦ — электрон-транспортная цепь, ИМТР — таргетирующий ишемизированный миокард.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время лидирует среди причин смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях во всем мире [1]. Повышение средней ожидаемой продолжительности жизни приводит к увеличению заболеваемости ИБС, в связи с чем, согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, распространенность ИБС в мире будет увеличиваться до 2030 г. [2]. Наиболее серьезным проявлением ИБС является инфаркт миокарда (ИМ), который в большинстве случаев возникает в результате атеротромбоза коронарных артерий. Широкое внедрение методов экстренной реваскуляризации миокарда при ИМ привело к существенному улучшению прогноза, уменьшению летальности в остром периоде и снижению частоты развития постинфарктной сердечной недостаточности. Восстановление кровоснабжения миокарда приводит к прекращению прогрессирования ишемического повреждения, но сопровождается развитием дополнительного реперфузионного повреждения сердечной мышцы, выраженность которого зависит как от продолжительности предшествующей ишемии, так и от состава реперфузата и методики проведения реперфузии. Поскольку реперфузионное повреждение не может состояться без предшествующего ему ишемического воздействия, в литературе появился устойчивый оборот — ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда. Вместе с тем, к специфическим механизмам повреждения миокарда, доминирующим в реперфузионной фазе, относят оксидативный стресс (или окислительный стресс, или оксидативное повреждение), набухание кардиомиоцитов и их гиперконтрактуру, феномен no-reflow, открытие митохондриальных пор и запуск программируемой клеточной гибели [3]. Работы, посвященные изучению механизмов ИРП миокарда, показали ключевую роль активных форм кислорода (АФК) и азота в процессе необратимого

повреждения кардиомиоцитов как в ишемической, так и, в особенности, в реперфузионной фазе.

Известно, что в физиологических условиях 1–2 % электронов, проходящих по электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий (МТХ), в процессе взаимодействия с кислородом ( $O_2$ ) образуют супероксиданион-радикал ( $\bullet O_2^-$ ) [4]. Это происходит путем неферментативного переноса электрона на молекулу  $O_2$  с убисемихинона (комплекс III) или восстановленного флавиномононуклеотида (комплекс I). Базовый уровень продукции  $\bullet O_2^-$  не ассоциирован с оксидативным повреждением биомолекул; напротив, в небольших количествах АФК обеспечивают редокс-регуляцию таких важных биологических процессов, как метаболизм, пролиферация клеток и регенерация тканей. Более того, АФК выполняют сигнальную функцию и при реализации кардиопротективных феноменов, включая пре- и посткондиционирование миокарда [5]. Однако в условиях ИРП миокарда процесс образования АФК многократно усиливается, что приводит к преобладанию их повреждающего действия, которое начинает формироваться в ходе ишемии и резко усиливается при реперфузии. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы генерации АФК при ИРП сердца, а также последствия оксидативного повреждения миокарда. Убедительные данные об участии АФК в механизмах ИРП миокарда послужили основой для использования различных групп антиоксидантов в качестве средств патогенетической терапии ИРП. Хотя кардиопротективные эффекты антиоксидантов были продемонстрированы в сотнях экспериментальных работ, системное их применение не приводит к улучшению результатов лечения ИМ в клинических исследованиях [6]. В связи с этим актуальной задачей является разработка инновационных способов доставки этих препаратов в зону ишемии-реперфузии миокарда. В последние годы интенсивно изучается возможность селективного накопления препаратов с антиоксидантной активностью в миокарде за счет их пассивной и активной направленной доставки с помощью различных наночастиц. Представленный в обзоре анализ результатов этих исследований показывает, что таргетная доставка может способствовать повышению биодоступности антиоксидантов, а также их эффективности [7].

### Роль активных форм кислорода в ишемически-реперфузионном повреждении миокарда

Концепция реперфузионного повреждения миокарда начала формироваться в 1973 г., когда Hearse и соавторы обнаружили увеличение маркеров



цитолита и ультраструктурных нарушений в миокарде при его реоксигенации после эпизода аноксии [8]. Это явление получило название «кислородного парадокса», а в дальнейшем трансформировалось в понятие «реперфузионного парадокса». В связи с этим одной из первых гипотез о механизмах возникновения реперфузионного повреждения миокарда стала свободнорадикальная. В основу представлений о патогенетической роли оксидативного стресса в ИРП миокарда легли несколько основных групп фактов. Так, в начале 1980-х гг. в экспериментах на кроликах и собаках было показано, что применение супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) сопровождается уменьшением ИРП миокарда, а именно: значимым улучшением функции левого желудочка (ЛЖ) [9, 10]. Напротив, при добавлении в перфузионный раствор молекул-генераторов АФК отмечалось повреждение миокарда кролика и крысы [11, 12]. Важной вехой в изучении процесса образования АФК при реперфузии изолированного сердца стало использование высокочувствительного электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР) [13]. Финальным этапом стали работы группы Bolli и коллег, в которых в 1989 г. было проведено не-

посредственное определение концентрации АФК в миокарде при реперфузии после регионарной ишемии *in vivo* и с использованием ферментативных антиоксидантов доказана роль оксидативного стресса в формировании реперфузионного повреждения миокарда, проявляющегося как обратимым подавлением сократимости, так и увеличением размера ИМ [14]. Необходимо учитывать, что оксидативный стресс при ИРП миокарда возникает не только в результате усиления образования АФК, но и вследствие нарушения их нейтрализации эндогенными антиоксидантными системами. Таким образом, оксидативный стресс формируется в условиях дисбаланса между процессами генерации АФК и их инактивации.

#### Источники образования активных форм кислорода при ишемии и реперфузии миокарда

Семейство АФК включает такие высоко реакционноспособные короткоживущие соединения, как супероксиданион-радикал ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), гидроксильный радикал ( $\bullet\text{OH}$ ) и гипохлорит-анион ( $\text{OCl}^-$ ) (рис. 1). При взаимодействии монооксида азота ( $\text{NO}$ ) с  $\bullet\text{O}_2^-$  образуется пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), который

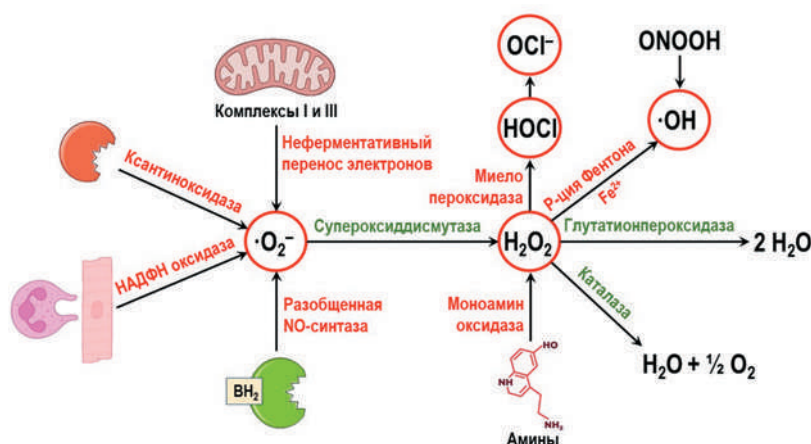


Рис. 1. Механизмы образования, взаимного превращения и ферментативной нейтрализации активных форм кислорода (АФК) при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда.

Красным цветом выделены источники образования АФК, а также обведены основные представители группы АФК. Зеленым цветом обозначены ферментативные антиоксиданты.

#### Пояснения в тексте

Примечания:  $\bullet\text{O}_2^-$  — супероксиданион-радикал,  $\text{H}_2\text{O}_2$  — перекись водорода,  $\bullet\text{OH}$  — гидроксильный радикал,  $\text{OCl}^-$  — гипохлорит-анион,  $\text{HOCl}$  — хлорноватистая кислота,  $\text{ONOOH}$  — пероксиазотистая кислота,  $\text{BH}_2$  — дигидробиоптерин.

Figure 1. Mechanisms of formation, mutual transformation and enzymatic neutralization of reactive oxygen species (ROS) during myocardial ischemia-reperfusion injury. Sources of ROS formation are highlighted in red, and the main representatives of the ROS group are circled. Green color indicates enzymatic antioxidants. Explanations in the text

Note:  $\bullet\text{O}_2^-$  — superoxidanion radical,  $\text{H}_2\text{O}_2$  — hydrogen peroxide,  $\bullet\text{OH}$  — hydroxyl radical,  $\text{OCl}^-$  — hypochlorite anion,  $\text{HOCl}$  — hypochlorous acid,  $\text{ONOOH}$  — peroxyazoic acid,  $\text{BH}_2$  — dihydrobiopterin.

способен вызывать как оксидативный, так и нитрозативный стресс [15]. Наряду с другими негативными эффектами,  $\text{ONOO}^-$  подавляет тканевое дыхание за счет нитрования комплексов I и IV ЭТЦ.  $\bullet\text{O}_2^-$  образуется путем ферментативного (НАДФН-оксидаза, ксантинооксидаза) или неферментативного (от убисемихинона или восстановленного флавиномононуклеотида) присоединения электрона к молекуле  $\text{O}_2$ . В течение  $10^{-6}$  с под действием СОД либо в результате спонтанной дисмутации  $\bullet\text{O}_2^-$  превращается в  $\text{H}_2\text{O}_2$ . В реакции Фентона при взаимодействии  $\text{Fe}^{2+}$  с  $\text{H}_2\text{O}_2$  образуется  $\bullet\text{OH}$ . В реакции Габера-Вейсса в ходе взаимодействия  $\bullet\text{O}_2^-$  с  $\text{H}_2\text{O}_2$  образуется  $\text{O}_2$  и два  $\bullet\text{OH}$ . Миелопероксидаза лейкоцитов катализирует превращение  $\text{H}_2\text{O}_2$  в хлорноватистую кислоту ( $\text{HClO}$ ), которая диссоциирует с образованием  $\text{ClO}^-$ . Процесс образования АФК существенно усиливается при ишемии и, особенно, при реперфузии миокарда, что, наряду с другими механизмами, приводит к наступлению ИРП.

#### *Генерация активных форм кислорода в ходе ишемии*

Несмотря на то, что критическая ишемия миокарда сопровождается выраженным уменьшением парциального давления кислорода в тканях ( $p\text{O}_2$ ), процесс образования АФК усиливается еще на стадии ишемии [16]. Основным источником АФК при ишемии выступает ЭТЦ МТХ. Транспорт электронов по ЭТЦ МТХ и образование АТФ путем окислительного фосфорилирования прекращаются в течение нескольких секунд после наступления ишемии, что совпадает с интенсификацией образования  $\bullet\text{O}_2^-$ . При этом происходит уход электронов из комплексов ЭТЦ, что облегчает образование АФК за счет их взаимодействия с остаточным количеством  $\text{O}_2$ , парциальное давление которого в цитозоле даже при полной ишемии редко достигает значений  $< 4$  мм рт. ст. Более того, при ишемии возможен обратный транспорт электронов по ЭТЦ, при котором комплекс II (сукцинатдегидрогеназа) осуществляет восстановление фумарата в сукцинат [17]. Показано, что у пациентов с ИМ повышается концентрация сукцината в плазме крови, причем степень повышения коррелирует с выраженностью ишемического повреждения [18]. Накопление сукцината в кардиомиоцитах в ходе ишемии создает условия для дополнительного образования АФК в начальном периоде реперфузии.

#### *Образование активных форм кислорода при реперфузии*

При реперфузии происходит восстановление поступления насыщенной кислородом артериальной

крови в участки миокарда, ранее страдавшие от ишемии. В результате в миокарде быстро повышается  $p\text{O}_2$ , что обеспечивает перенос электронов от комплекса IV ЭТЦ на  $\text{O}_2$ . Сукцинатдегидрогеназа (комплекс II) переключается на обычный вариант превращения сукцината в фумарат, а комплексы III и IV осуществляют перенос протонов в межмембранное пространство МТХ, восстанавливая мембранный потенциал МТХ. Однако в начале реперфузии активность АТФ-синтазы ограничена низкой концентрацией аденин-нуклеотидов, которые разрушаются в ходе ишемии [19]. В этой ситуации окисление накопленного в ходе ишемии сукцината приводит к обратному транспорту электронов через комплекс I, приводя к усиленной продукции  $\bullet\text{O}_2^-$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  [20]. Наряду с обратным транспортом электронов, существенный вклад в образование  $\bullet\text{O}_2^-$  при реперфузии вносит «утечка» электронов из комплексов I и III [21]. Необходимо отметить, что именно  $\bullet\text{O}_2^-$  может рассматриваться в качестве первоисточника в каскаде формирования других АФК при реперфузии миокарда.

Существуют и другие, немитохондриальные источники образования повреждающих концентраций  $\bullet\text{O}_2^-$  при ИРП миокарда. Так, ксантинооксидаза в присутствии  $\text{O}_2$  катализирует превращение гипоксантина в ксантин, а затем в мочевую кислоту с образованием  $\bullet\text{O}_2^-$  в качестве побочного продукта. В ходе ишемии в результате катаболизма аденозина в клетках образуется дополнительное количество гипоксантина, что усиливает процесс генерации  $\bullet\text{O}_2^-$  под действием ксантинооксидазы [22]. Следует отметить, что тканевая и сывороточная активность ксантинооксидазы существенно отличается у разных видов млекопитающих, причем у человека активность данного фермента существенно ниже, чем у крысы, собаки, кролика и др. Еще один вариант образования  $\bullet\text{O}_2^-$  при ИРП миокарда связан с активностью НАДФН оксидазного комплекса (рис. 2). Еще в конце 1980-х гг. с использованием ЭПР и спиновых ловушек было показано, что процесс образования АФК после ишемии миокарда *in vivo* продолжается в течение нескольких часов, тогда как на изолированном сердце, перфузируемом кристаллоидным буфером, он достигает максимума спустя минуту и затем возвращается к исходному уровню. Эти наблюдения позволили предположить, что в крови содержатся элементы, служащие дополнительным источником АФК. Основную роль в этом процессе играют нейтрофилы, инфильтрирующие очаг ишемии и экспрессирующие НАДФН-оксидазу [23]. Вместе с тем, вопрос о патогенетической роли АФК лейкоцитарного происхождения в механизмах ИРП

миокарда остается дискуссионным, поскольку инфильтрация ткани лейкоцитами является скорее следствием, а не причиной повреждения кардиомиоцитов. Определенные изоформы НАДФН-оксидазы присутствуют также в кардиомиоцитах и клетках сосудов [24]; при этом известно, что экспрессия НАДФН-оксидазы 4 типа усиливается в сердце с возрастом, а также при гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [25]. ИРП сопровождается активацией НАДФН-оксидаз 2 и 4 типов в кардиомиоцитах, а образующиеся при этом АФК вызывают дополнительное повреждение [26].

Молекула монооксида азота (NO) содержит неспаренный электрон, выступая в качестве свободного радикала с высокой реакционной способностью и сравнительно высокой стабильностью (период полужизни от 1 до 6 с). Выделяют 2 источника образования NO при ИРП миокарда — активность фермента NO-синтазы и восстановление нитрита. В кардиомиоцитах постоянно экспрессируются две изоформы NO-синтазы — эндотелиальная и нейрональная, а также может происходить стимуляция экспрессии индуцибельной NO-синтазы [27]. Все NO-синтазы генерируют NO в реакции окисления L-аргинина в L-цитруллин. Нормализация  $pO_2$  в ткани при реперфузии в сочетании с сохраняющейся повышенной концентрацией ионов  $Ca^{2+}$  способствует повышению активности эндотелиальной и нейрональной NO-синтаз в кардиомиоцитах, что сопровождается всплеском образования NO [28]. С другой стороны, восстановление кровотока приводит к увеличению напряжения сдвига и активирует NO-синтазу в эндотелиоцитах коронарных сосудов. Усиление продукции NO при одновременном повышении образования  $\bullet O_2^-$  сопровождается их взаимодействием с образованием  $ONOO^-$ ,

превосходящего по токсичности исходные реагенты. Продолжительная ишемия сопровождается окислением кофактора NO-синтазы тетрагидробиоптерина в дигидробиоптерин. Содержащая дигидробиоптерин NO-синтаза является «разобщенной» и катализирует оксидазную реакцию, в ходе которой  $O_2$  превращается в  $\bullet O_2^-$ . Второй источник NO, восстановление нитрита, может осуществляться неферментативным и ферментативным путями. Неферментативное восстановление активируется в условиях ацидоза и, следовательно, может способствовать образованию NO в ходе ишемии, а ферментативный путь катализируется ксантиноксидазой как при ишемии, так и в процессе реперфузии [29].

Реоксигенация ткани миокарда при реперфузии приводит к повышению активности моноаминоксидазы, катализирующей окислительное дезаминирование биогенных аминов, в первую очередь, серотонина, с образованием  $H_2O_2$ , служащей источником  $\bullet OH$  в реакциях Фентона и Габера-Вейса. Ослабление выраженности ИРП миокарда под действием хелатирующего агента для железа — дефероксамина — свидетельствует о возможной патогенетической роли  $Fe^{2+}$ -опосредованного образования  $\bullet OH$  в реакции Фентона [30]. Еще одним источником  $\bullet OH$  является пероксиазотистая кислота ( $ONOOH$ ), которая может подвергаться распаду с образованием  $\bullet OH$  и  $\bullet NO_2$  (рис. 1).

Таким образом, АФК при реперфузии ишемизированного миокарда образуются в результате нескольких процессов, а именно: обратного транспорта электронов через комплекс I ЭТЦ, «утечки» электронов из комплексов I и III ЭТЦ, активации ксантиноксидазы, NO-синтаз и моноаминоксидазы, а также действия лейкоцитарных и миокардиальных НАДФН-оксидаз.

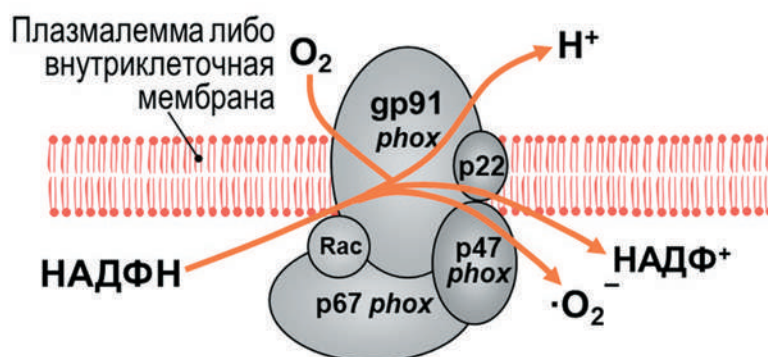


Рис. 2. Структура НАДФН-оксидазного комплекса в клетках сосудов. Представлены две цитозольные субъединицы (p67 и p47), а также цитохром b558, включающий gp91, p22 и Rac

Figure 2. Structure of the NADPH oxidase complex in vascular cells. Two cytosolic subunits (p67 and p47) are represented, as well as cytochrome b558 including gp91, p22 and Rac

### ***Нарушения механизмов эндогенной антиоксидантной защиты***

Показано, что ИРП сопровождается снижением активности в миокарде таких эндогенных ферментативных антиоксидантов, как СОД, КАТ и глутатионпероксидаза, что снижает эффективность защитных механизмов, в норме препятствующих оксидативному повреждению биомолекул [31]. Одним из механизмов подавления активности ферментов, обладающих антиоксидантными эффектами, является окисление их регуляторных сульфгидрильных групп образующимися АФК, что запускает своеобразный порочный круг в патогенезе оксидативного стресса [32]. Уменьшение ферментативной антиоксидантной защиты при ИРП происходит не только на уровне окислительной модификации белковых молекул, но и на геномном уровне, поскольку в ряде работ при ИРП обнаружено снижение активности транскрипционного фактора Nrf2, регулирующего экспрессию многих генов, обеспечивающих защиту как от оксидативного стресса, так и от экзогенных токсинов [33, 34]. Параллельно с дисфункцией ферментативных антиоксидантов в миокарде при ИРП в реперфузионной фазе происходит истощение низкомолекулярных гидрофильных (аскорбиновая кислота, глутатион) и липофильных (убихинол 9, витамин Е) антиоксидантов [35]. Эти данные дополнительно подкрепляют концепцию формирования оксидативного стресса в результате дисбаланса процессов образования АФК и их нейтрализации.

### ***Последствия оксидативного стресса при ИРП миокарда***

Основным механизмом повреждения клетки при оксидативном стрессе является окислительная модификация биомолекул — липидов, белков и ДНК. Так, взаимодействие АФК с мембранными липидами приводит к формированию алкоксильных радикалов и фосфолипидов с гидропероксидными группами, что в дальнейшем завершается процессом перекисного окисления липидов (ПОЛ) с формированием каналов повышенной проницаемости в сарколемме кардиомиоцитов [36]. Атакующие молекулы белков, АФК могут вызывать нарушения их конформации и функции за счет расщепления пептидных связей, сшивания функциональных групп (например, SH-групп цистеинов) или нарушения гидрофобности аминокислот на поверхности белка. Важные функциональные последствия также имеет окислительная модификация функциональных групп отдельных аминокислотных остатков в боковых

цепях белка. В частности, окисление фенольной группы тирозина, особенно интенсивно протекающее под действием  $\text{ONOO}^-$ , приводит к образованию дитирозина и 3-нитротирозина, что нарушает фосфорилирование остатков тирозина под действием тирозинкиназ. Реакция  $\bullet\text{OH}$  с функциональной группой метионина приводит к образованию метионин сульфида. Окислительная модификация сульфгидрильных групп цистеина приводит к формированию дисульфидных мостиков либо к образованию цистеинсульфеновой кислоты. При оксидативном стрессе белки могут образовывать аддукты с липидами за счет электрофильной атаки продуктами расщепления липидов — малоновым диальдегидом и 4-гидроксинафтоном. Важное значение в формировании повреждения миокарда при ИРП имеет активация протеолитических ферментов. Показано, что  $\text{ONOO}^-$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  повышают активность внутриклеточных матриксных металлопротеиназ (ММП) на уровне стимуляции расщепления профермента [37]. Активация внутриклеточных ММП, а также кальпаинов лежит в основе транзиторной постинфарктной сократительной дисфункции миокарда, известной также как станнирование [38].

Следует отметить, что окислительная модификация биомолекул при ИРП миокарда может протекать с разной интенсивностью в разных субклеточных компартментах. Поскольку основным источником АФК при ИРП являются МТХ, липиды митохондриальных мембран и митохондриальная ДНК становятся наиболее уязвимыми мишенями при оксидативном стрессе. Известно, что фосфолипид внутренней мембраны митохондрий кардиолипид, играющий важную роль в процессе сопряжения комплексов ЭТЦ, подвергается значительной модификации и деградации параллельно с процессами ПОЛ при ИРП миокарда [39].

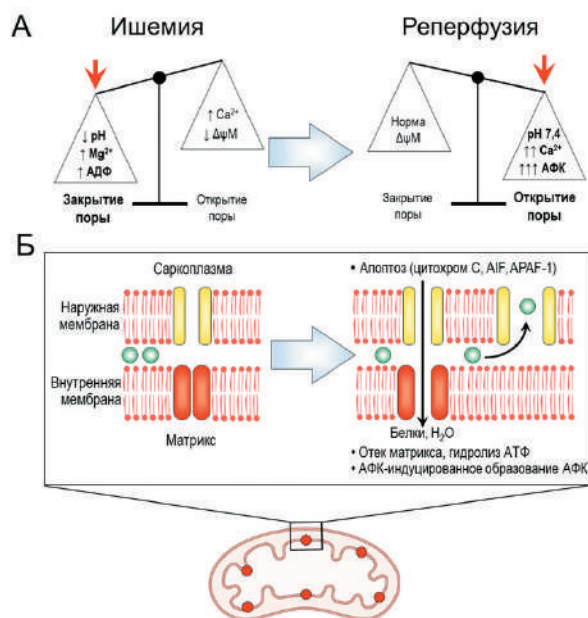
Еще одним важнейшим механизмом реперфузионного повреждения миокарда, тесно связанным с действием АФК, является открытие митохондриальных пор (МТП). МТП — это мультипротеиновый комплекс, образующий потенциал-зависимый неселективный канал во внутренней мембране МТХ (рис. 3). В ходе ишемии МТП находится в закрытом состоянии; процесс ее открытия запускается в раннем реперфузионном периоде вследствие повышения внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , интенсивного образования АФК и быстрой нормализации pH [40]. Другие факторы, способствующие открытию МТП, — это неорганический фосфат-ион, жирные кислоты и проапоптотические молекулы. Открытие МТП вызывает немедленную деполяризацию мембраны МТХ, то есть



снижение митохондриального мембранного потенциала ( $\Delta\psi\text{M}$ ), приводя к потере электрохимического градиента [41]. В этой ситуации АТФ-синтаза начинает функционировать в обратном режиме, направленном на нормализацию  $\Delta\psi\text{M}$ , и приобретает АТФазную активность. В результате МТХ превращаются из энергопродуцирующих органелл в энергопотребляющие. Открытие МТП сопровождается поступлением  $\text{H}_2\text{O}$  и небольших белков в матрикс МТХ и их набуханием, что может вызвать нарушение целостности наружной мембраны МТХ. В результате в саркоплазму поступают проапоптотические молекулы, содержащиеся в межмембранном пространстве МТХ. Это вызывает гибель кардиомиоцитов путем апоптоза. В последние годы описана роль АФК в запуске других вариантов программируемой клеточной гибели при ИРП миокарда. Наличие  $\text{Fe}^{2+}$

в реакции Фентона приводит к усилению образования  $\bullet\text{OH}$ , который вызывает повреждение мембран МТХ, нарушение их целостности и ферроптоз [42]. Генерация АФК и высвобождение аларминов из поврежденных кардиомиоцитов способствуют сборке NLRP3 инфламмасомы с активацией каспазы 1 и запуском пироптоза [43].

Таким образом, основными патогенетическими подходами к уменьшению повреждающих эффектов оксидативного стресса при ИРП миокарда являются сокращение генерации АФК в МТХ, подавление активности оксидаз, стимуляция эндогенных ферментативных антиоксидантов либо повышение их уровня за счет дополнительного введения извне, а также нейтрализация избыточного количества образующихся АФК посредством экзогенных веществ с антиоксидантными свойствами.



**Рис. 3. Регуляция митохондриальной поры (МТП) и ее роль в развитии реперфузионного повреждения миокарда. Пояснения в тексте. А — факторы, определяющие вероятность перехода МП из закрытого состояния в открытое, и их соотношение в фазе ишемии и реперфузии; Б — локализация структурных элементов МТП в митохондриях и последствия открытия МТП в контексте реперфузионного повреждения миокарда**

Примечания: АДФ — аденозиндифосфат,  $\Delta\psi\text{M}$  — митохондриальный мембранный потенциал, АФК — активные формы кислорода, АИФ — апоптоз-индуцирующий фактор, АРАФ-1 — фактор, активирующий апоптотическую протеазу.

**Figure 3. Mitochondrial pore (MTP) regulation and its role in the development of myocardial reperfusion injury. Explanation in the text. A — factors determining the probability of MTP transition from closed to open state and their ratio in the phase of ischemia and reperfusion; B — localization of MTP structural elements in mitochondria and consequences of MTP opening in the context of myocardial reperfusion injury**

Note: ADP — adenosine diphosphate,  $\Delta\psi\text{M}$  — mitochondrial membrane potential, ROS — reactive oxygen species, AIF — apoptosis-inducing factor, APAF-1 — apoptotic protease activating factor.

### Таргетная доставка молекул, ослабляющих оксидативный стресс при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда

Наличие кардиопротективного эффекта при системном введении разнообразных молекул, обладающих антиоксидантным действием, показано во многих экспериментальных исследованиях на разных моделях ИРП и видах животных [44]. При этом результаты клинических исследований антиоксидантов у пациентов с ИБС не показали значимого улучшения конечных точек, что свидетельствует о «трансляционном разрыве» в данной области [45]. Эксперты рассматривают следующие факторы в качестве причин неудачной трансляции результатов в клиническую практику: 1) недостаточность сведений о фармакологических эффектах антиоксидантов в клинических условиях [46]; 2) отсутствие данных о зависимости «доза-эффект» [47]; 3) прием других лекарственных средств, влияющих на фармакокинетику антиоксидантов [48]; 4) отсутствие молекулярных и инструментальных биомаркеров, отражающих клиническую эффективность антиоксидантов [49]. Существуют и другие объективные причины, которые могут снижать эффективность действия антиоксидантов при их системном (например, пероральном или парентеральном) введении пациентам. Это ограниченная биодоступность, недостаточная стабильность и низкая концентрация в очаге патологического процесса, то есть непосредственно в зоне ишемии-реперфузии миокарда [50]. В связи с этим особенно большое значение приобретает разработка способов направленной доставки молекул, подавляющих оксидативный стресс, в миокард при ишемии-реперфузии. Чаще всего для этой цели используется связывание действующего вещества-антиоксиданта с наноразмерными частицами. Если свободный антиоксидант, имеющий небольшую молекулярную массу, равномерно распределяется во всех тканях, то нагруженный препаратом носитель накапливается в тканях с поврежденными микрососудами, реализуя эффект так называемой пассивной направленной доставки. Присоединение к поверхности носителя направляющих лигандов позволяет дополнительно увеличить специфичность накопления препарата в тканях. Ниже рассмотрены работы, посвященные направленной доставке в миокард молекул с доказанным антиоксидантным эффектом для предотвращения ИРП. В анализ не включены публикации, описывающие эффекты доставки молекул с множественными и недостаточно изученными механизмами действия, а также исследования, выполненные на клеточных культурах. Также не были включены данные, полученные на моделях изопротеренол-индуцированного ИМ и доксорубициновой кардиомиопатии.

### Пассивная направленная доставка антиоксидантов

Пассивная направленная доставка основана на феномене повышенной проницаемости и задержки, впервые описанном в 1986 г. Matsumura и Maeda применительно к селективному выходу препарат-полимерных конъюгатов в ткани опухоли вследствие сильного увеличения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла опухоли и уменьшенного лимфатического дренажа [51]. В настоящее время, в особенности в последние 5 лет, стали появляться работы, посвященные пассивной доставке антиоксидантов в миокард при ИРП (табл. 1). Для этого используются разнообразные наноразмерные платформы, включающие липосомы, полимеросомы, наночастицы золота, а также наночастицы пористого кремнезема. Диаметр наночастиц варьировал в диапазоне от 10 до 400 нм, однако в большинстве случаев применялись наночастицы с диаметром 100–300 нм. В некоторых исследованиях используются для доставки нанозимы на основе  $\text{CeO}_2$ , сами обладающие активностью СОД и КАТ [63].

Достаточно обширен и набор антиоксидантов с разными механизмами действия. Исследования начались с применения коэнзима Q10, упакованного в липосомы, для уменьшения образования АФК в МТХ [52]. Для доставки в миокард применялись ванилиновый спирт, нитроксильный радикал ТЕМРО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил), тритерпеновый гликозид гинзенозид Rg3 из женьшеня, билирубин, кверцетин, куркумин, галлат эпигаллокатехина, селен. В двух работах в роли антиоксиданта выступало золото, из которого были изготовлены и сами наночастицы [55, 57]. В исследовании [63] хороший эффект был достигнут за счет доставки в миокард плазмиды транскрипционного фактора Nrf2, связанной с наночастицами  $\text{CeO}_2$ . В этом случае можно констатировать наличие сочетанного эффекта, обусловленного собственной антиоксидантной активностью нанозима-носителя и экспрессией генов антиоксидантной защиты, находящихся под контролем Nrf2. В исследовании [62] также попытались совместить эффект доставки галлата эпигаллокатехина и коэнзима Q10, одновременно упакованных в липосомы. Эффекты пассивной доставки тестировали на разных видах животных, наиболее часто на лабораторных грызунах — мышах и крысах. Наиболее клинически релевантной моделью является модель ишемии-реперфузии миокарда; при этом в 30 % работ применялась модель постоянной перевязки коронарной артерии [66]. Большой интерес для анализа представляет способ введения

Таблица 1. Исследования, посвященные пассивной направленной доставке антиоксидантов в зону ишемически-реперфузионного повреждения миокарда

Table 1. Studies on passive targeted delivery of antioxidants to the zone of myocardial ischemia-reperfusion injury

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Липосомы (177 нм)	Коэнзим Q10	Кролик, интракоронарно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 3 ч.	↓ размера инфаркта [52]
Наночастицы кополиоксалата ваниллизолового спирта (400 нм)	Ваниллизоловый спирт	Мышь, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 24 ч. или 2 нед.	↓ размера инфаркта; ↑ ФУ ЛЖ и СВ; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; ↓ воспаления; ↓ АФК; ↓ экспрессии НАДФН-оксидазы 2 и 4 [53]
Полимеросомы (метокси-ПЭГ- <i>b</i> -поли[4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид)оксиметилстероид])	Нитроксильный радикал (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид)	Собака, внутривенно	Ишемия 90 мин. + реперфузия 6 ч.	↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза; ↑ NO в венозной крови из коронарного синуса [54]
Наночастицы Au, покрытые ПЭГ (10 нм)	Au	Мышь, внутривенно	Перманентная ишемия 7 дней	↓ размера инфаркта; ↓ фиброза; ↑ ФВ ЛЖ; ↓ воспаления [55]
Сополимер ПЭГ и полипропиленсульфида (120 нм)	Гинзенозид Rg3	Крыса, интрамиокардиально	Ишемия 30 мин. + реперфузия 2 ч.	↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ апоптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ ЛДГ, КФК-MB; ↑ СОД; ↓ МДА; ↓ воспаления; ↓ фиброза; активация транскрипционного фактора FoxO3a [56]
Наночастицы Au (25 нм) в составе инъекционной формы, содержащей белки внеклеточного матрикса и кардиомиоциты	Au	Мышь C57BL/6, интрамиокардиально	Ишемия 45 мин. + реперфузия 1 или 6 нед.	↓ размера рубца; ↓ АФК; ↑ ФВ и ↓ ремоделирования; ↑ васкуляризации; ↓ воспаления [57]
Связанный с ПЭГ билирубин (100 нм)	Билирубин	Мышь C57BL/6, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 2 нед.	↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; ↓ ремоделирования ЛЖ; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ АФК; ↓ воспаления [58]
Мезопористый SiO <sub>2</sub> (100–150 нм)	Кверцетин	Крыса, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 4 ч.	Активация JAK/STAT пути; ↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ апоптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ [59]

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Полимеросомы (кополимер ПЭГ-полибутилен + кополимер ПЭГ – полипропиленоксид, 116 нм)	СОД	Крыса, интрамиокардиально	Ишемия 60 мин. + реперфузия 3 ч. или 28 дней	Накопление СОД в сердце; ↑ ФВ ЛЖ; ↓ МДА; ↓ площади рубца; ↓ фиброза; ↑ функции ЛЖ [60]
Графеновые квантовые точки, покрытые ПЭГ (15 нм)	Куркумин	Крыса, внутривенно	Перманентная ишемия 2 нед.	↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ фиброза; ↓ КДД ЛЖ; отсутствие токсичности [61]
Липосомы (278 нм)	Галлат эпигаллокатехина и коэнзим Q10	Крыса Sprague-Dawley, внутривенно	Перманентная ишемия 1 мес.	↓ размера инфаркта; ↓ фиброза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ [62]
SeO <sub>2</sub> (нанозим) (326 нм)	Плазмида транскрипционного фактора Nrf2	Мышь, внутривенно	Перманентная ишемия 3 дня или 14 дней	↓ размера инфаркта; ↓ фиброза; ↓ воспаления; ↓ АФК; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ апоптоза кардиомиоцитов [63]
Наносферы из пористого SiO <sub>2</sub> (55 нм)	Se	Мышь, интрамиокардиально	Перманентная ишемия 3 дня	↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ ЛДГ, КФК-MB; ↑ СОД; ↓ воспаления; ↓ дисфункции митохондрий; ↓ фиброза; ↑ ангиогенеза; модуляция функций митохондрий, окислительного фосфорилирования, митофагии по данным транскриптомного анализа [64]
Наносферы из пористого SiO <sub>2</sub> (63–85 нм)	Se (квантовые точки)	Мышь, интрамиокардиально	Ишемия 45 мин. + реперфузия 24 ч. или 14 дней	↓ размера инфаркта; ↓ ферроптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ КСО и КДО ЛЖ; ↓ ТнI, ЛДГ, КФК-MB; ↑ СОД; ↓ воспаления; ↓ дисфункции митохондрий; ↓ фиброза; модуляция функций митохондрий, окислительного фосфорилирования, митофагии по данным транскриптомного анализа [65]

Примечания: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ПЭГ — полиэтиленгликоль; ФУ — фракция укорочения; ЛЖ — левый желудочек; АФК — активные формы кислорода; ФВ — фракция выброса; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДА — малоновый диальдегид; КФК-MB — MB фракция креатинфосфокиназы; СОД — супероксиддисмутаза; КДД — конечное диастолическое давление; КДО — конечный диастолический объем.

Note: IRI — ischemia-reperfusion injury; PEG — polyethylene glycol; SF — shortening fraction; LV — left ventricle; ROS — reactive oxygen species; EF — ejection fraction; LDH — lactate dehydrogenase; MDA — malonyl dialdehyde; CPK-MB — MB fraction of creatine phosphokinase; SOD — superoxide dismutase; EDP — end-diastolic pressure; EDV — end-diastolic volume.



связанных с наночастицами антиоксидантов. Хотя с точки зрения классической концепции таргетной доставки в этом случае должен рассматриваться вариант системного введения, в ряде работ было использовано интрамиокардиальное введение наночастиц и их комбинаций с препаратами. В силу высокой инвазивности такой способ введения имеет меньше перспектив практического применения, но при этом достигается значительно более высокое накопление препарата в зоне ишемии-реперфузии, что компенсирует возможную невысокую специфичность пассивной доставки и приближает ее к активной.

Традиционно золотым стандартом в определении выраженности кардиопротекторного эффекта различных соединений является определение их способности к уменьшению размера зоны инфаркта в моделях острого нарушения кровоснабжения сердца. Во всех проанализированных исследованиях направленная доставка антиоксидантов сопровождалась дополнительным уменьшением размера зоны инфаркта по сравнению с применением свободных антиоксидантов и наночастиц. В некоторых работах морфологический анализ проводился в более поздние сроки — через месяц и более после ИРП. В этом случае аналогом размера зоны инфаркта выступал размер постинфарктного рубца. В подавляющем большинстве исследований последних 10 лет наряду с морфологическими критериями кардиопротекции были использованы функциональные измерения, полученные при эхокардиографии, такие как фракция выброса (ФВ) и фракция укорочения (ФУ) ЛЖ. Кроме показателей повреждения миокарда и его ремоделирования, исследователи часто используют в качестве конечных точек такие параметры, как интенсивность генерации АФК в миокарде, интенсивность воспаления и фиброза миокарда. В единичных исследованиях анализируются молекулярные механизмы наблюдаемого усиления эффекта антиоксидантов при их направленной доставке. Так, при доставке ванилинового спирта было обнаружено снижение экспрессии в миокарде НАДФН-оксидазы 2 и 4 типов [53], доставка гинзенозида Rg3 в составе полимеросом сопровождалась активацией транскрипционного фактора FoxO3a [56], а доставка связанного с наночастицами кремнезема кварцетина вызывала активацию JAK/STAT пути [59]. В работах последних лет для более углубленного анализа общей картины кардиопротекции при доставке антиоксидантов применяется транскриптомный анализ, позволяющий выявить доминирующие семейства дифференциально экспрессирующихся генов, в частности, регулирующих динамику MTX и энергообразование [64, 65].

### ***Активная доставка антиоксидантов с использованием специфичных направляющих лигандов или редокс-чувствительных элементов***

Активная доставка основана на присоединении к поверхности лекарственных наночастиц направляющих лигандов — соединений, способных распознавать специфические маркеры на поверхности клеток поврежденной ткани и вступать с ними во взаимодействие, обеспечивающее интернализацию наночастицы или ее задержку в ткани-мишени. Учитывая феномен антигенного атипизма опухолевых клеток, в онкологии в качестве направляющих лигандов наиболее часто используются моноклональные антитела и другие антиген-распознающие элементы. При этом для доставки препаратов в миокард при ИРП антитела в настоящее время не используются. В большинстве проанализированных исследований (табл. 2) для удержания нагруженных антиоксидантами наночастиц в миокарде и обеспечения их тропности к кардиомиоцитам использованы кардиальные хоуминг-пептиды и белки. Так, для доставки лютеина в составе липосом на их поверхность прививался хоуминг-пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка [75], ресвератрола — пептид, таргетирующий ишемизированный миокард (ИМТР) [68], пуэрарина — кардиотропный нонапептид [76], а для обеспечения селективного поступления в кардиомиоциты фенозима на основе  $MnO_2$  — ферритин [70]. Возможны и непептидные направляющие лиганды, селективно накапливающиеся в кардиомиоцитах. К таким принадлежит липофильный катионный агент 2-метокси-изобутил-изонитрил, использованный авторами для доставки наночастиц золота [69]. В последнее время исследователи не ограничиваются одним типом направляющего лиганда, а применяют двухэтапную активную доставку антиоксидантов в кардиомиоциты. Для достижения этой задачи с поверхностью наночастицы связывают не только кардиальный хоуминг-пептид, но и митохондриально направленный агент. Митохондриальные таргетирующие агенты могут использоваться как в сочетании с кардиальными хоуминг-пептидами [68], так и самостоятельно [71]. Для таргетинга MTX наиболее часто применяются трифенилфосфин [70, 72] и пептид Сзето-Шиллера SS31 [68].

В качестве мишени для активной направленной доставки антиоксидантов в миокард при ИРП потенциально могут быть использованы поверхностные молекулы не только кардиомиоцитов, но и эндотелиоцитов. Известно, что в ходе воспаления и ангиогенеза эндотелиоциты экспрессируют  $\alpha_v\beta_3$  интегрин, специфически взаимодействующий с RGD-пептидом, что позволило Dong и соавторам осуществить

**Таблица 2. Исследования, посвященные активной доставке антиоксидантов в зону ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Стратегии активной доставки основаны на применении кардиомиоцитарных или митохондриальных направляющих лигандов, а также включении в состав конструкции редокс-чувствительной группировки**

**Table 2. Studies on active targeted delivery of antioxidants to the zone of myocardial ischemia-reperfusion injury. Active delivery strategies are based on the use of cardiomyocyte or mitochondrial guiding ligands and the incorporation of a redox-sensitive grouping into the construct**

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Направляющий(е) лиганд(ы) и/или редокс-чувствительный элемент	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Липиды с покрытием ПЭГ (110 нм)	Пуэрарин	RGD пептид	Крыса, внутривенно	Перманентная ишемия 36 ч.	Накопление пуэрарина в сердце; ↓ размера инфаркта [67]
Полилактид-гликолид	Ресвератрол	Пептид, таргетирующий ишемизированный миокард (IMTP), и пептид Сзето-Шиллера SS31	Крыса, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 120 мин.	↓ размера инфаркта; ↑ сократимости миокарда и КСД ЛЖ; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; ↓ ТнТ, ЛДГ, КФК-МВ; ↓ повреждения митохондрий [68]
Наночастицы Au	Au	2-метоки-изобутил-изонитрил	Крыса, в левый желудочек	Ишемия 30 мин. + реперфузия 24 ч. или 7 дней	Отсутствие токсичности; отсутствие влияния на фиброз; ↓ ТФРβ и ИЛ-6 в миокарде; отсутствие влияния на ФУ ЛЖ; ↓ окисленного глутатона [69]
Наноклетки из человеческого рекомбинантного ферритина	Фенозим MnO <sub>2</sub>	Ферритин и трифенилфосфин стеариновой кислоты	Мышь, внутривенно либо нанесение гидрогелевой пластины на поверхность сердца	Ишемия 30 мин. + реперфузия 6 или 24 ч.	↓ размера рубца; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ повреждение митохондрий [70]
Платесомы (липосомы, покрытые мембраной тромбоцитов, 120 нм)	Магнетит Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> и ангиопоэтин-подобный белок 4	Тромбин-чувствительный пептид	Мышь, внутривенно	Ишемия 60 мин. + реперфузия 12 либо 48 ч.	Накопление платесом в сердце; ↓ дегградации VE-кадгерина; ↓ АФК; ↓ апоптоза; ↓ воспаления, ↓ геморрагии; ↓ апоптоза, ↓ фиброза и ремоделирования, ↑ ФВ и ФУ ЛЖ, ↓ КСО и КДО ЛЖ [71]
Липосомы (120 нм)	Астаксантин	Трифенилфосфин стеариновой кислоты	Крыса, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 6 ч. либо 15 дней	↓ размера инфаркта; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ, ↑ СОД и ↓ МДА [72]

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Направляющий(е) лиганд(ы) и/или редокс-чувствительный элемент	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Ковалентный органический каркас (105 нм)	Матрин	Тетрафенилэтен	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 28 дней	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ фиброза; ↓ АФК; ↓ гипертрофии кардиомиоцитов [73]
Гиалурионовая кислота (200 нм)	Ресвератрол и проантоцианидины	Анти-ММП пептид	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 1 или 7 дней	↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ воспаления; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ фиброза; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; зависимость эффективности от фазы циркадного ритма [74]
Липосомы (135 нм)	Лютеин	Кардиальный хоуминг-пептид и тиол-кетонная группа	Крыса, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 6 ч.	↓ размера инфаркта; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↑ перфузии микроциркуляторного русла; ↓ АФК; ↓ ферроптоза [75]
Липосомы (122 нм)	Пуэрарин	Кардиальный хоуминг-пептид и тиокеталь	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 24 ч.	Накопление в сердце; ↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ ферроптоза; ↓ повреждения митохондрий; ↑ глутатионпероксидазы [76]
Композит $\text{CeO}_2$ и полидофамин (130 нм)	Дексразоксан	Кардиальный хоуминг-пептид и трифенилфосфин	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 4 либо 28 дней	4 дня: ↓ негемового Fe в ЛЖ, ↓ АФК, ↓ апоптоза, ↑ отношения M2/M1 28 дней: ↓ фиброза, ↑ ФВ и ФУ ЛЖ [77]

Примечания: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ПЭГ — полиэтиленгликоль; ФУ — фракция укорочения; ЛЖ — левый желудочек; АФК — активные формы кислорода; ФВ — фракция выброса; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДА — малоновый диальдегид; КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы; СОД — супероксиддисмутаза; КСД — конечное систолическое давление; КДО — конечный диастолический объем; ТнТ — тропонин Т.

Note: IRI — ischemia-reperfusion injury; PEG — polyethylene glycol; SF — shortening fraction; LV — left ventricle; ROS — reactive oxygen species; EF — ejection fraction; LDH — lactate dehydrogenase; MDA — malonyl dialdehyde; CPK-MB — MB fraction of creatine phosphokinase; SOD — superoxide dismutase; ESP — end-systolic pressure; EDV — end-diastolic volume; TnT — troponin T.

активную доставку пуэрарина в миокард на модели перманентной ишемии у крысы [67].

Активной доставке могут способствовать не только описанные выше лиганд-рецепторные взаимодействия, но и применение в составе наноразмерных систем доставки редокс-чувствительных элементов, реагирующих на окислительный стресс и обеспечивающих высвобождение препарата в этих условиях. Для решения задачи редокс-управляемого высвобождения матрица из ковалентных органических каркасов Huang и коллеги использовали тетрафенилэтилен [73], а Shi и соавторы разработали редокс-чувствительную систему доставки лютеина с применением как кардиального хоуминг-пептида, так и чувствительной к АФК тиол-кетонной группы [75]. Наиболее сложные системы включают в себя наноразмерный носитель, несколько действующих веществ с разным механизмом действия и направляющий лиганд либо редокс-чувствительный элемент. Подобная система была предложена Zhu и коллегами, которые использовали в качестве носителя композит  $\text{CeO}_2$  и полидофамина, обладающий активностью нанозима, связали с ним хелатирующий агент для железа — дексразоксан, и обеспечили направленную доставку в кардиомиоциты за счет кардиального хоуминг-пептида, а в МТХ — с помощью трифенилфосфина [77].

### Заключение

Важное патогенетическое значение АФК в процессе ИРП миокарда обосновывает поиск новых подходов к уменьшению выраженности окислительного стресса. Перспективным подходом, позволяющим увеличить биодоступность антиоксидантов и обеспечить их селективное накопление или высвобождение в зоне ишемии-реперфузии, является направленная доставка с помощью наночастиц. В экспериментальных исследованиях последних лет доказано, что связывание антиоксидантов с наночастицами приводит к усилению их кардиопротективного эффекта. Интенсивно развиваются технологии активной направленной доставки антиоксидантов, предполагающие не только связывание препарата с наноразмерным носителем, но и присоединение к поверхности носителя направляющих лигандов и/или редокс-чувствительных элементов. В качестве направляющих лигандов для доставки антиоксидантов в миокард наиболее часто используются кардиальные хоуминг-пептиды. Подбор оптимальных аминокислотных последовательностей таких пептидов с целью повышения их аффинности к поврежденным кардиомиоцитам является задачей будущего. Обнадеживающим

фактором выступает появление инструментов для точного дизайна *de novo* высокоаффинных таргетных пептидов с использованием инновационного программного обеспечения на основе искусственного интеллекта и глубокого машинного обучения [78].

Активное таргетирование при ИРП миокарда может осуществляться не только на уровне захвата лекарственной наночастицы определенным типом клеток (кардиомиоцитами), но и на уровне субклеточного распределения препарата. С учетом важнейшей роли МТХ как источника образования АФК при ИРП, исследователи предпринимают первые успешные попытки доставки антиоксидантов в МТХ. Будущее лежит в области создания сложных наноразмерных конструкций для активной доставки, включающих в себя несколько препаратов с разным механизмом действия, направляющий лиганд и редокс-чувствительную группировку. Применение подобных систем в перспективе может привести к ослаблению скепсиса в отношении эффективности использования антиоксидантов для лечения ИБС.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России «Разработка метода адресной доставки на основе наноконъюгатов кардио-таргетных пептидов» (рег. №: 124021600063-1) и приоритетного государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России «Разработка микрофлюидного реактора и технологии микрофлюидного синтеза объектов нанотераностики ишемических повреждений» (рег. № 123021000155-0). / The research was performed at the expense of the state assignment of Almazov National Medical Research Centre «Development of a method of targeted delivery based on nanoconjugates of cardio-targeting peptides» (reg. No.: 124021600063-1) and priority state task of Almazov National Medical Research Centre «Development of microfluidic reactor and technology of microfluidic synthesis of objects for nanotherapy of ischemic injuries» (reg. No. 123021000155-0).

### Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Драпкина О. М., Куценко В. А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4952. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952>



- Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4952. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952>
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606–619. <https://doi.org/10.1161/HNF.0b013e318291329a>
3. Шляхто Е. В., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт; 2013. 399 с.
- Shlyakhto EV, Petrishchev NN, Galagudza MM, et al. Cardioprotection: fundamental and clinical aspects. SPb.: NP-Print; 2013. 399 p. (In Russ.)
4. Turrens JF. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep*. 1997;17(1):3–8. <https://doi.org/10.1023/a:1027374931887>
5. Петрищев Н. Н., Шляхто Е. В., Цырлин В. А. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда. Вестник РАМН. 2006;8:10–15.
- Petrishchev NN, Shlyakhto EV, Tsyrlin VA, et al. The role of oxygen free radicals in the mechanisms of local and distant ischemic preconditioning of the myocardium. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;8:10–15. (In Russ.)
6. Барсуков А. В. Кардиопротекторное значение ингибиторов фосфодиэстеразы-5: от патофизиологии к реальной клинической практике. Клиническая патофизиология. 2018;24(3):3–13.
- Barsukov AV. Cardioprotective significance of phosphodiesterase-5 inhibitors: from pathophysiology to real clinical practice. *Klinicheskaya Patofiziologiya*. 2018;24(3):3–13. (In Russ.)
7. Smirnov VV, Beeraka NM, Butko DY, et al. Updates on molecular targets and epigenetic-based therapies for PCOS. *Reprod Sci*. 2023;30(3):772–786. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01013-x>
8. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol*. 1973;5(4):395–407. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(73\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0022-2828(73)90030-8)
9. Shlafer M, Kane PF, Kirsh MM. Superoxide dismutase plus catalase enhances the efficacy of hypothermic cardioplegia to protect the globally ischemic, reperfused heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;83(6):830–839.
10. Stewart JR, Blackwell WH, Crute SL, et al. Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(2):262–272.
11. Burton KP, McCord JM, Ghai G. Myocardial alterations due to free-radical generation. *Am J Physiol*. 1984;246(6):776–783. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.246.6.H776>
12. Ytrehus K, Myklebust R, Mjøs OD. Influence of oxygen radicals generated by xanthine oxidase in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc Res*. 1986;20(8):597–603. <https://doi.org/10.1093/cvr/20.8.597>
13. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1987;84(5):1404–1407. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.5.1404>
14. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1989;86(12):4695–4699. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.12.4695>
15. Martins D, Bakas I, McIntosh K, English AM. Peroxynitrite and hydrogen peroxide elicit similar cellular stress responses mediated by the Ccp1 sensor protein. *Free Radic Biol Med*. 2015;85:138–147. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.010>
16. Zhu X, Zuo L. Characterization of oxygen radical formation mechanism at early cardiac ischemia. *Cell Death Dis*. 2013;4(9):e787. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.313>
17. Spinelli JB, Rosen PC, Sprenger HG, et al. Fumarate is a terminal electron acceptor in the mammalian electron transport chain. *Science*. 2021;374(6572):1227–1237. <https://doi.org/10.1126/science.abi7495>
18. Kohlhauser M, Dawkins S, Costa ASH, et al. Metabolomic profiling in acute ST-segment-elevation myocardial infarction identifies succinate as an early marker of human ischemia-reperfusion injury. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007546. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007546>
19. Prag HA, Murphy MP, Krieg T. Preventing mitochondrial reverse electron transport as a strategy for cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2023;118(1):34. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-01002-4>
20. Chouchani ET, Pell VR, James AM, et al. A unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury. *Cell Metab*. 2016;23(2):254–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.009>
21. Fukushima CT, Dancil IS, Clary H, et al. Reactive oxygen species generation by reverse electron transfer at mitochondrial complex I under simulated early reperfusion conditions. *Redox Biol*. 2024;70:103047. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103047>
22. Raedschelders K, Ansley DM, Chen DD. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther*. 2012;133(2):230–255. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.11.004>
23. Arslan F, Smeets MB, O'Neill LA, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury is mediated by leukocytic toll-like receptor-2 and reduced by systemic administration of a novel anti-toll-like receptor-2 antibody.

- Circulation*. 2010;121(1):80–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.880187>
24. Ge Y, Ma E, Guo X, et al. Baicalin prevents chronic  $\beta$ -AR agonist-induced heart failure via preventing oxidative stress and overactivation of the NADPH oxidase NOX2. *J Cell Mol Med*. 2025;29(4):e70388. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70388>
25. Mondragon RR, Wang S, Stevenson MD, et al. NOX<sub>4</sub>-driven mitochondrial oxidative stress in aging promotes myocardial remodeling and increases susceptibility to ventricular tachyarrhythmia. *Free Radic Biol Med*. 2025;235:294–305. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.04.046>
26. Matsushima S, Sadoshima J. Yin and yang of NADPH oxidases in myocardial ischemia-reperfusion. *Antioxidants*. 2022;11(6):1069. <https://doi.org/10.3390/antiox11061069>
27. Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW, et al. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature*. 2002;416(6878):337–339. <https://doi.org/10.1038/416337a>
28. Lu XM, Zhao H, Zhang HP. Role of neuronal nitric oxide synthase in the cardiac ischemia reperfusion in mice. *Chin J Physiol*. 2013;56(5):291–297. <https://doi.org/10.4077/CJP.2013.BAB143>
29. Li H, Samouilov A, Liu X, Zweier JL. Characterization of the effects of oxygen on xanthine oxidase-mediated nitric oxide formation. *J Biol Chem*. 2004;279(17):16939–16946. <https://doi.org/10.1074/jbc.M314336200>
30. Paraskevaidis IA, Iliodromitis EK, Vlahakos D, et al. Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance. *Eur Heart J*. 2005;26(3):263–270. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi028>
31. Galiñanes M, Ferrari R, Qiu Y, et al. PEG-SOD and myocardial antioxidant status during ischaemia and reperfusion: dose-response studies in the isolated blood perfused rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1992;24(9):1021–1030. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(92\)91868-6](https://doi.org/10.1016/0022-2828(92)91868-6)
32. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2000;47(3):446–456. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00078-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00078-x)
33. Yang F, Smith MJ. Metal profiling in coronary ischemia-reperfusion injury: Implications for KEAP1/NRF2 regulated redox signaling. *Free Radic Biol Med*. 2024;210:158–171. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.013>
34. Mata A, Cadenas S. The antioxidant transcription factor Nrf2 in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11939. <https://doi.org/10.3390/ijms222111939>
35. Haramaki N, Stewart DB, Aggarwal S, et al. Networking antioxidants in the isolated rat heart are selectively depleted by ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 1998;25(3):329–339. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00066-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00066-5)
36. Iqbal K, Rauoof MA, Mir MM, et al. Lipid peroxidation during acute coronary syndromes and its intensification at the time of myocardial ischemia reperfusion. *Am J Cardiol*. 2002;89(3):334–337. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02237-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02237-8)
37. Viappiani S, Nicolescu AC, Holt A, et al. Activation and modulation of 72kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(5):826–834. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.11.004>
38. Галагудза М. М. Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость. Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. 2011;2:5–11.
- Galagudza MM. Stunned myocardium: mechanisms and clinical significance. Bulletin of VA Almazov Centre. 2011;2:5–11. (In Russ.)
39. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Mitochondrial bioenergetics and cardiolipin alterations in myocardial ischemia-reperfusion injury: implications for pharmacological cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(5):1341–1352. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00028.2018>
40. Murphy E, Eisner DA. How does mitochondrial Ca<sup>2+</sup> change during ischemia and reperfusion? Implications for activation of the permeability transition pore. *J Gen Physiol*. 2025;157(1):13520. <https://doi.org/10.1085/jgp.202313520>
41. Bernardi P, Gerle C, Halestrap AP, et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death Differ*. 2023;30(8):1869–1885. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0>
42. Mendoza A, Patel P, Robichaux D, et al. Inhibition of the mPTP and lipid peroxidation is additively protective against I/R Injury. *Circ Res*. 2024;134(10):1292–1305. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323882>
43. Chen X, Tian PC, Wang K, et al. Pyroptosis: role and mechanisms in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:897815. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897815>
44. Hamilton KL. Antioxidants and cardioprotection. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(9):1544–1553. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180d099e8>
45. Pell VR, Chouchani ET, Murphy MP, et al. Moving forwards by blocking back-flow: the yin and yang of MI therapy. *Circ Res*. 2016;118(5):898–906. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306569>
46. Ваулина Д. Д., Бутко Д. Ю., Карпов А. А., Галагудза М. М. Нейрогенная регуляция мозгового кровотока. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2023;109(12):1725–1741

Vaulina DD, Butko DYU, Karpov AA, Galagudza MM. Neurogenic regulation of cerebral blood flow. *Russian Physiological Journal named after IM Sechenov*. 2023;109(12):1725–1741. (In Russ.)

47. Калинин А. В., Бутко Д. Ю., Даниленко Л. А. и др. Оценка variabilityности сердечного ритма в практике спортивной медицины: учебное пособие. СПб.: СПбГПМУ; 2023. С. 36

Kalinin AV, Butko DYU, Danilenko LA, et al. Assessment of heart rate variability in the practice of sports medicine: textbook. SPb.: SPbGPMU; 2023. P. 36. (In Russ.)

48. Гришаев С. Л., Дмитриев Г. В., Елисеев Д. Н. и др. Оценка изменения перфузии миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца) на фоне базисной терапии ишемической болезни сердца в сопоставлении с клиническими данными. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2012;7(2):97–102.

Grishaev SL, Dmitriev GV, Eliseev DN, et al. Assessment of myocardial perfusion changes (according to single-photon emission computed tomography of the heart) against the background of basic therapy of ischemic heart disease in comparison with clinical data. *Bulletin of the NI Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2012;7(2):97–102. (In Russ.)

49. Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, Rajesh M. The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016(1):1656450. <https://doi.org/10.1155/2016/1656450>

50. Luo Q, Sun W, Li Z, et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023;303:122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>

51. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*. 1986;46(12):6387–6392.

52. Verma DD, Hartner WC, Thakkar V, et al. Protective effect of coenzyme Q10-loaded liposomes on the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction. *Pharm Res*. 2007;24(11):2131–2137. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9334-0>

53. Bae S, Park M, Kang C, et al. Hydrogen peroxide-responsive nanoparticle reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e003697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003697>

54. Asanuma H, Sanada S, Yoshitomi T, et al. Novel synthesized radical-containing nanoparticles limit infarct size following ischemia and reperfusion in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5–6):501–510. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6758-6>

55. Tian A, Yang C, Zhu B, et al. Polyethylene-glycol-coated gold nanoparticles improve cardiac function after myocardial infarction in mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(12):1318–1327. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0227>

56. Li L, Wang Y, Guo R, et al. Ginsenoside Rg3-loaded, reactive oxygen species-responsive polymeric nanoparticles for alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Control Release*. 2020;317:259–272. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.11.032>

57. Shilo M, Oved H, Wertheim L, et al. Injectable nanocomposite implants reduce ROS accumulation and improve heart function after infarction. *Adv Sci*. 2021;8(24):e2102919. <https://doi.org/10.1002/advs.202102919>

58. Ai W, Bae S, Ke Q, et al. Bilirubin nanoparticles protect against cardiac ischemia/reperfusion injury in mice. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(20):e021212. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021212>

59. Liu CJ, Yao L, Hu YM, Zhao BT. Effect of quercetin-loaded mesoporous silica nanoparticles on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:741–752. <https://doi.org/10.2147/IJN.S277377>

60. Altshuler PJ, Schiazza AR, Luo L, et al. Superoxide dismutase-loaded nanoparticles attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury and protect against chronic adverse ventricular remodeling. *Adv Ther*. 2021;4(6):2100036. <https://doi.org/10.1002/adtp.202100036>

61. Rostamzadeh F, Jafarinejad-Farsangi S, Ansari-Asl Z, et al. Treatment for Myocardial Infarction: In Vivo Evaluation of Curcumin-Loaded PEGylated-GQD Nanoparticles. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(5):361–372. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001410>

62. Lei W, Yang J, Wang J, et al. Synergetic EGCG and coenzyme Q10 DSPC liposome nanoparticles protect against myocardial infarction. *Biomater Sci*. 2023;11(20):6862–6870. <https://doi.org/10.1039/d3bm00857f>

63. Liao W, Lin J, Wang W, et al. Assembly of ceria-Nrf2 nanoparticles as macrophage-targeting ROS scavengers protects against myocardial infarction. *Front Pharmacol*. 2025;15:1503757. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1503757>

64. Li T, Liu X, Yang B, et al. Selenium-loaded porous silica nanospheres improve cardiac repair after myocardial infarction by enhancing antioxidant activity and mitophagy. *Free Radic Biol Med*. 2025;232:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.004>

65. Li T, Yang B, Liu X, et al. Silica nanoparticles loaded with selenium quantum dots reduce myocardial ischemia-reperfusion injury by alleviating ferroptosis and mitochondrial dysfunction. *Int J Nanomedicine*. 2025;20:1843–1864. <https://doi.org/10.2147/IJN.S500810>

66. Карпов А. А., Ивкин Д. Ю., Драчева А. В. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина*. 2014;3:32–48.

Karpov AA, Ivkin DYU, Dracheva AV, et al. Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: technical aspects, functional and morphological assessment. *Journal Biomed*. 2014;1(3):32–48. (In Russ.)



67. Dong Z, Guo J, Xing X, et al. RGD modified and PEGylated lipid nanoparticles loaded with puerarin: Formulation, characterization and protective effects on acute myocardial ischemia model. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:297–304. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.029>
  68. Cheng Y, Liu DZ, Zhang CX, et al. Mitochondria-targeted antioxidant delivery for precise treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury through a multistage continuous targeted strategy. *Nanomedicine.* 2019;16:236–249. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.12.014>
  69. Tartuce LP, Brandt FP, Pedroso GS, et al. 2-methoxy-isobutyl-isonitrile-conjugated gold nanoparticles improves redox and inflammatory profile in infarcted rats. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020;192:111012. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111012>
  70. Zhang Y, Khaliq A, Du X, et al. Biomimetic design of mitochondria-targeted hybrid nanozymes as superoxide scavengers. *Adv Mater.* 2021;33(9):e2006570. <https://doi.org/10.1002/adma.202006570>
  71. Gao J, Song Y, Wang Q, et al. Precisely co-delivery of protein and ROS scavenger with plateosomes for enhanced endothelial barrier preservation against myocardial ischemia reperfusion injury. *Chem Eng J.* 2022;446(2):136960. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136960>
  72. Gao F, Zhao Y, Zhang B, et al. Mitochondrial targeted astaxanthin liposomes for myocardial ischemia-reperfusion injury based on oxidative stress. *J Biomater Appl.* 2022;37(2):303–314. <https://doi.org/10.1177/08853282221087102>
  73. Huang C, Zhou S, Chen C, et al. Biodegradable redox-responsive AIEgen-based-covalent organic framework nanocarriers for long-term treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Small.* 2022;18(47):e2205062. <https://doi.org/10.1002/sml.202205062>
  74. Zhang B, Wang C, Guo M, et al. Circadian rhythm-dependent therapy by composite targeted polyphenol nanoparticles for myocardial ischemia-reperfusion injury. *ACS Nano.* 2024;18(41):28154–28169. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c07690>
  75. Shi P, Sha Y, Wang X, et al. Targeted delivery and ROS-responsive release of lutein nanoassemblies inhibit myocardial ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial function. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:11973–11996. <https://doi.org/10.2147/IJN.S488532>
  76. Wang Y, Li S, Li W, et al. Cardiac-targeted and ROS-responsive liposomes containing puerarin for attenuating myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nanomedicine.* 2024;19(28):2335–2355. <https://doi.org/10.1080/17435889.2024.2402678>
  77. Zhu K, Wang K, Zhang R, et al. Iron chelators loaded on cardiomyocyte mitochondria-targeted nanozyme system for treating myocardial ischemia-reperfusion injury in mouse models. *J Nanobiotechnology.* 2025;23(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03197-1>
  78. Rettie SA, Juergens D, Adebomi V, et al. Accurate de novo design of high-affinity protein-binding macrocycles using deep learning. *Nat Chem Biol.* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41589-025-01929-w>
- Информация об авторах:**
- Чебуркин Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Смирнов Евгений Алексеевич — младший научный сотрудник НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, магистрант СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
- Мурашко Екатерина Александровна — кандидат химических наук, заведующий НИЛ метаболомного и метаболического профилирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры химии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Королев Дмитрий Владимирович — доктор химических наук, доцент, заведующий НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;
- Колобов Алексей Александрович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии пептидов ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России;
- Бутко Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России;
- Ситков Никита Олегович — кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры микро- и наноэлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
- Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины и заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН.
- Authors information:**
- Yuri V. Cheburkin, MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre;



Evgeny A. Smirnov, Junior Researcher of the Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; Postgraduate Student, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI»;

Ekaterina A. Murashko, PhD, Head of the Research Laboratory of Metabolomic and Metabolic Profiling, Almazov National Medical Research Centre; Assistant of the Department of Chemistry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry V. Korolev, DSc, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre; Researcher of the Laboratory of Circulatory Biophysics, Institute of Cardiovascular Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Alexey A. Kolobov, PhD of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Peptide Chemistry, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology;

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

Nikita O. Sitkov, PhD, Leading Researcher of the Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor of the Department of Micro and Nanoelectronics, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI»;

Mikhail M. Galagudza, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Experimental Medicine and Head of the Department of Pathological Physiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Principal Researcher, Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences.

## ХОУМИНГ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ: БИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Протасов Д. А., Бутылин П. А.

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

**Контактная информация:**

Бутылин Павел Андреевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: butylin\_pa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 20.11.2024  
и принята к печати 02.10.2025

### Резюме

Ниша гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — совокупность микроокружения в костном мозге, обеспечивающая способность ГСК к дифференцировке и самообновлению. Она состоит из взаимосвязанных сосудистой и внутрикостной ниш. Данное разделение актуально при рассмотрении процесса хоуминга, так как гемопоэтические стволовые клетки взаимодействуют с нишами последовательно в процессе приживления. Компоненты ниши костного мозга подразделяются на клеточные и внеклеточные. Все они являются значимыми факторами поддержания гомеостаза ниши, а следовательно, важны для трансплантации ГСК и дальнейшего их приживления.

Хоуминг представляет собой процесс самостоятельной миграции гемопоэтических стволовых клеток в костный мозг, происходящий при трансплантации костного мозга — распространенном методе лечения опухолей кроветворной ткани. Однако далеко не вся масса трансплантируемых клеток достигает своей ниши, что влечет за собой ряд побочных эффектов и осложнений данной процедуры. Сегодня активно ведутся поиски методов повышения эффективности трансплантации ГСК. Рассматриваются как способы воздействия непосредственно на миграцию клеток, так и методы предварительного увеличения количества трансплантируемых гемопоэтических стволовых клеток. Одной из ключевых точек приложения новых технологий является именно хоуминг, повышение эффективности которого может сократить сроки восстановления кроветворения после трансплантации. Разработка в данной области способна изменить существующую практику трансплантации ГСК и заметно повысить выживаемость пациентов после проведения процедуры.

**Ключевые слова:** гемопоэз, гемопоэтические стволовые клетки, ниша костного мозга, стволовые клетки крови, трансплантация костного мозга, хоуминг

**Благодарности:** Авторы выражают чрезвычайную признательность заведующему отделом трансплантации РосНИИГТ ФМБА к.м.н. Моторину Дмитрию Васильевичу за консультации по клиническим вопросам. Работа была инициирована в рамках научного марафона студентов ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Для цитирования: Протасов Д.А., Бутылин П.А. Хоуминг стволовых клеток крови: биология и клинические перспективы. Трансляционная медицина. 2025;12(4): 373-386. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386. EDN: KZFHHN

## HEMATOPOIETIC STEM CELL HOMING: BIOLOGY AND CLINICAL PROSPECTIVES

Dmitry A. Protasov, Pavel A. Butylin

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Pavel A. Butylin,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: butylin\_pa@almazovcentre.ru

Received November 20, 2024; accepted  
October 02, 2025

### Abstract

The hematopoietic stem cell (HSC) niche is a specific microenvironment in the bone marrow that maintains the ability of HSCs to differentiate and self-renew. It comprises two interconnected sub-niches: the vascular and the intraosseous. This distinction is particularly relevant in the context of homing, as hematopoietic stem cells sequentially interact with both niches during the engraftment process. The components of the bone marrow niche are divided into cellular and extracellular elements. All of them are crucial for maintaining niche homeostasis and, consequently, are essential for the success of HSC transplantation and subsequent engraftment.

Homing is the process of active migration of hematopoietic stem cells into the bone marrow, which occurs during bone marrow transplantation — a common treatment for hematopoietic tissue tumors. However, a significant proportion of the transplanted cells fail to reach their niche, leading to various side effects and complications of this procedure. Currently, there is active research focused on improving the efficacy of HSC transplantation. The approaches under investigation include both methods to directly enhance cell migration and strategies to preemptively increase the number of transplantable hematopoietic stem cells. Homing itself is a key target for new technologies, as improving its efficiency can reduce the time required for blood cell recovery after transplantation. Advancements in this field have the potential to transform current HSC transplantation practices and significantly increase patient survival rates following the procedure.

**Key words:** blood stem cells, bone marrow niche, bone marrow transplantation, hematopoiesis, hematopoietic stem cell, homing

**Acknowledgments:** The authors express their deep gratitude to Dmitry Vasilyevich Motorin, PhD, Head of the Transplantation Department at the Russian Research Institute of Hepatology and Transplantology, Federal Medical and Biological Agency, for his clinical consultations. This work was initiated as part of a student research marathon at the Almazov National Medical Research Centre.

*For citation: Protasov DA, Butylin PA. Hematopoietic stem cell homing: biology and clinical perspectives. Translational Medicine. 2025;12(4):373-386. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386. EDN: KZFHHA*

## Введение

Ниша гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — совокупность микроокружения в костном мозге, имеющая особенности анатомического строения и функционирования, обеспечивающая поддержание способности ГСК к дифференцировке и самообновлению. Сама по себе ниша имеет сложный состав. Помимо кроветворных клеток на разных стадиях дифференцировки, она включает в себя множество других типов клеток, каждый из которых вносит свой вклад в систему регуляции кроветворения. Кроме того, ниша имеет особенности пространственного строения и нюансы строения сосудов. Вместе с клетками и выделяемыми ими биоактивными веществами на ГСК также влияют компоненты внеклеточного матрикса, нейромедиаторы, гуморальные факторы. Лишь при нормальной работе всех взаимосвязанных элементов ниши возможны явления полноценного гемопоэза и поддержания пула стволовых клеток на протяжении всей жизни человека.

Различные нарушения в нормальном функционировании как ниши, так и непосредственно ГСК часто являются этиологическими факторами или факторами риска в патогенезе многих заболеваний системы крови. Важно учитывать, что многие патологии крови, в том числе неоплазии, связанные с развитием анемии, тромбоцитопении, лимфоцитопении, — вызываются патологией кроветворных органов и связаны с красным костным мозгом. Таким образом, изучение механизмов взаимодействия ГСК и ниши необходимо для разработки новых и совершенствования имеющихся методов диагностики и лечения заболеваний крови.

Трансплантация костного мозга широко применяется в современной практике для лечения злокачественных новообразований кроветворной ткани. Трансплантируемые клетки вводят внутривенно, и они самостоятельно перемещаются в костномозговые ниши. Это свойство миграции стволовых клеток в костный мозг получило название хоуминга. Однако далеко не вся масса трансплантируемых клеток доходит до своей ниши, часть из них задерживается в других тканях (главным образом в легких) из-за особенностей их гистологического и химического состава. Кроме того, иногда количества стволовых клеток, добравшихся до костномозговой ниши, оказывается недостаточно для полноценного восстановления кроветворения. Увеличение эффективности хоуминга может рассматриваться как потенциальная мишень для фармакологического воздействия, способного уменьшить срок восстановления и снизить количество осложнений при трансплантации ГСК.

Данный обзор направлен на анализ и обобщение современных представлений о микроокружении ГСК, его роли в процессе репопуляции ГСК, в частности в процессе трансплантации костного мозга, а также на анализ современных методов повышения эффективности процесса трансплантации путем воздействия на хоуминг ГСК.

## Материалы и методы

Поиск тематической литературы осуществлялся с использованием базы данных PubMed, в обзор включены статьи, издаваемые в журналах *Experimental hematology*, *Blood*, *Frontiers*, *Cell*, *International Journal of Molecular Sciences*, *American Journal of Hematology*, *Nature*, *Science Translational Medicine*. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам и терминам: «ниша костного мозга», «хоуминг эффект», «ГСК», «трансплантация костного мозга», и произвольным терминам, относящимся к отдельным компонентам микросреды ГСК. Исключались статьи о злокачественных опухолях кроветворной ткани, описания методов лабораторных исследований стволовых клеток, клинические случаи данной тематики. Ограничения по дате публикации не выставлялись, так как часть работ, описывающих фундаментальные свойства ГСК, являются основополагающими. Всего по итогам подбора было выбрано 62 литературных источника, опубликованных с 1990 по 2024 гг.

## Строение ниши гемопоэтической стволовой клетки

Чаще всего нишу костного мозга подразделяют на сосудистую и костную (эндостальную) части. Дуализм строения ниши — во многом умозрительная конструкция, так как морфологически трудно провести границу между различными компартментами внутри красного костного мозга (ККМ), однако функциональные отличия между сосудистым и около-костным компартментом проявляются как в физических факторах (главным образом — концентрация кислорода), так и в различиях молекулярных взаимодействий с микроокружением, что делает такое разделение логически оправданным.

К сосудистому компоненту ниши относят эндотелиоциты с их поверхностными маркерами, обеспечивающими высокую селективность к ГСК. Также к сосудистой нише будут относиться периваскулярные клетки и компоненты сосудистой стенки [1].

К костномозговой части ниши относят клетки, находящиеся непосредственно в костных ячейках: остеобласты, адипоциты, макрофаги, мезенхимальные стромальные клетки и предшественники клеток крови на разных стадиях дифференцировки [2].



Данное разделение особенно актуально при рассмотрении процесса хоуминга, так как трансплантируемые клетки последовательно взаимодействуют с сосудистым и костным компонентами, самостоятельно мигрируя в строму костного мозга.

Компоненты ниши ГСК также можно разделить на клеточный и внеклеточный. К клеточному компоненту ниши ККМ относят: клетки костной ткани, периваскулярные клетки, эндотелиальные клетки, адипоциты, макрофаги, мезенхимальные стромальные клетки, находящиеся в ячейках губчатых костей [3]. К внеклеточному компоненту относят окружающий матрикс с растворенными в нем молекулами, регулирующими функции клеток (их пролиферацию, дифференцировку и способность к синтезу определенных веществ), кислотность среды, особое трехмерное строение костного мозга, способствующее созданию градиента концентрации кислорода и гипоксических условий в месте локализации ГСК, что в свою очередь способствует сохранению свойства самообновления данных клеток [4]. Немаловажную роль в создании микроархитектуры ККМ играют сосуды, также имеющие особенности строения и функционирования,

способствующие миграции ГСК как в сосудистое русло, так и обратно — в строму костного мозга. Помимо особенностей строения, к внеклеточному компоненту ККМ принадлежат компоненты нервной и гуморальной регуляции: нервные волокна с выделяемыми ими нейромедиаторами, а также гуморальные факторы — растворенные молекулы, выделяемые клетками ниши, либо транспортируемые в ККМ кровотоком [5].

#### Клеточный компонент

**Клетки костной ткани: остеобласты, остеоциты, остеокласты.** Клетки остеогенного ряда интересны далеко не только из-за своей способности к продукции костного вещества и образованию ячеек, в которых содержится костный мозг. Помимо этого, они способны к выделению регуляторных цитокинов (рис 1. А). Одним из примеров таковых является CXCL12 (C-X-C motif ligand 12), он же SDF-1 (Stromal cell-derived factor-1), являющийся хемоаттрактантом [6]. Кроме того, удаление остеоцитов приводит к нарушению гемопоэза, преобладанию миелоидного пути дифференцировки и существенному снижению лимфопоэза [7].

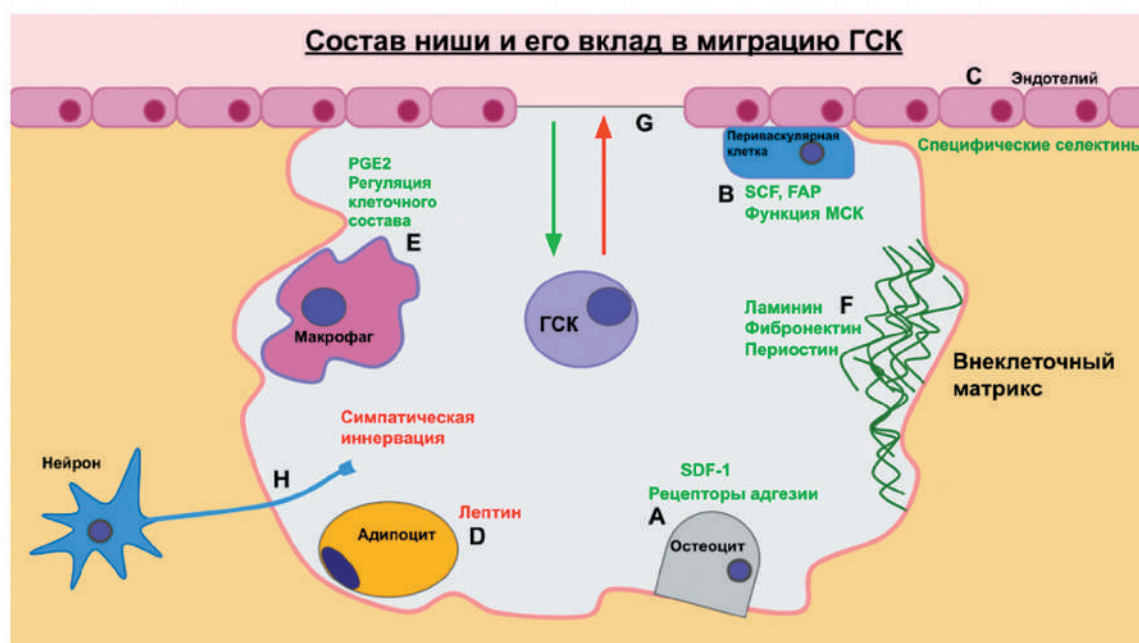


Рис. 1. Состав ниши и его вклад в миграцию ГСК

Примечание: более семи различных типов клеток и множество внеклеточных факторов вносят свой вклад в процесс миграции ГСК. Зеленым цветом выделены факторы, способствующие удержанию ГСК в пределах костномозговой ниши. Красным цветом выделены факторы, способствующие выходу ГСК из костномозговой ниши.

#### Figure 1. Niche composition and its contribution to HSC migration

Note: more than seven different cell types and numerous extracellular factors contribute to the HSC migration process. Factors that promote HSC retention within the bone marrow niche are highlighted in green. Factors that promote HSC exit from the bone marrow niche are highlighted in red.

Остеобласты способствуют удержанию ГСК и некоторых более поздних предшественников путем экспрессии адгезионных молекул на своей поверхности (рис. 1. А). Их связь поддерживается лейкоцитарным интегрином  $\alpha 4 \beta 1$ , который связывается с фибронектином и через ICAM с остеобластами [8]. Данное свойство впервые было продемонстрировано в исследовании на животной модели, где удаление зрелых остеокальцин-экспрессирующих (BGLAP+) клеток привело к исчезновению Т-лимфоцитов из периферического кровотока. У таких животных оказалось снижено количество Т-компетентных общих лимфоидных предшественников (CLP) [9].

**Периваскулярные клетки.** Они же перициты (ранее называвшиеся клетками Руже) [10] — отростчатые клетки, расположенные преимущественно по периферии сосудов, регулирующие работу эндотелия и близлежащих тканевых клеток, в основном при помощи паракринной системы передачи сигнала, а также напрямую через клеточные контакты. Периваскулярные клетки костного мозга, по всей видимости, имеют сходство с мезенхимальными стромальными клетками (МСК) (рис. 1. В). Они также способны дифференцироваться в клетки мезенхимального происхождения: остециты, хондроциты и адипоциты, и, следовательно, поддерживать требующееся количество компонентов клеточного состава ниши костного мозга [11]. Кроме того, иммуногистохимическим методом на срезах костного мозга было показано, что периваскулярные клетки локализуются совместно с ГСК [12]. Удаление этих клеток у мышей привело к выраженному уменьшению количества адипоцитов и остеоцитов костного мозга и снижению продукции цитокинов SCF (фактор стволовых клеток) и CXCL12 в костном мозге. В итоге эти эффекты привели к снижению количества циркулирующих ГСК, лимфоидных и эритроидных предшественников [13].

МСК играют значительную роль в поддержании и регуляции ГСК, не ограничиваясь выделением цитокинов. В том числе, МСК экспрессируют белок активации фибробластов (FAP) [14] (рис 1. В), в отсутствие которого у мышей наблюдается уменьшение количества остеоцитов и остеобластов, нарушение В-лимфопоэза и эритропоэза, а впоследствии — кахексия и анемия.

**Эндотелиальные клетки.** Эндотелий вносит существенный вклад в поддержание необходимых условий для гемопоэза. Например, для адгезии ГСК и осуществления хоуминга эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности Е-селектин. По предположению Winkler данный селектин преимущественно представлен на клетках

эндотелия сосудов костного мозга [15]. Помимо него на поверхности клеток эндотелия расположены Р-селектин, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) и другие молекулы, способствующие хоумингу ГСК (рис. 1. С). Именно данный уникальный набор поверхностных маркеров делает возможным осуществление реакции хоуминга [16]. Кроме того, клетки эндотелия способны выделять различные цитокины (CXCL12, участвующий с CXCR4 в основной оси взаимодействий при хоуминге), а также регулировать скорость пролиферации и дифференцировки ГСК путем продукции эндокринных факторов роста. Таким образом клетки эндотелия поддерживают самообновление долгоживущих ГСК (LT-HSC) и экспансию (увеличение числа) короткоживущих ГСК. Синергичное действие факторов, выделяемых эндотелиальными клетками совместно с активацией MAPK (mitogen-activated protein kinase), — способствует дифференцировке HSC в более зрелые формы [17].

**Адипоциты.** Количество жировых клеток, содержащихся в костном мозге, увеличивается с возрастом человека. В то же время количество кроветворных островков и общее число ГСК с возрастом снижается. Таким образом, кроветворная ткань со временем замещается жировой тканью. Исходя из этого, можно предположить о существовании негативного действия адипоцитов на процессы самообновления ГСК. Данная негативная регуляция была показана на мышинной модели липоатрофии (мышцы имеют схожую с человеком тенденцию к возрастному замещению кроветворной ткани на жировую). По результатам эксперимента группа с врожденной липоатрофией и группа, получавшая экзогенный ингибитор адипогенеза, отличались более быстрым приживлением костного мозга по сравнению с животными дикого типа [18]. В другом исследовании сравнивались группы мышей, получавших высокожировую диету (45 % жира), с группой мышей, получавших нормальное питание (10 % жира). У особей, получавших высокожировую диету, количество адипоцитов в составе костного мозга было значительно увеличено (в среднем в 3–6 раз). Однако, за исключением увеличения доли лимфоцитов на 10–18 %, состав моноцитов, гранулоцитов, эритроцитов и предшественников в костном мозге оставался нормальным. При этом тимусы мышей, получавших повышенное количество жиров, увеличились в размере на 30–50 % за счет увеличения количества тимоцитов (незрелых Т-лимфоцитов). По всей видимости, жировая ткань в костном мозге способна осуществлять эндокринную функцию как минимум за счет секреции лептина (рис. 1. D), который

оказывает стимулирующее влияние на лимфопоз. Это подтверждается также повышенной экспрессией мРНК лептина, обнаруженной методом ОТ-ПЦР в адипоцитах костного мозга у мышей с высокожировой диетой [19].

**Макрофаги.** Непосредственно в костном мозге макрофаги выполняют множество различных функций. Они являются ключевыми регуляторами костного метаболизма: способны регулировать численность остеобластов путем влияния на предшественников — МСК. Макрофаги способны к прямому взаимодействию с ГСК в условиях воспаления. При стимуляции с помощью ЛПС (липополисахарид, компонент клеточной стенки бактерий и частый эндотоксин), их количество в ККМ увеличивается, а в самих макрофагах начинается синтез ЦОГ-2 и PGE2. Эти медиаторы вносят свой вклад в развитие специфических реакций воспаления. В частности, они усиливают пролиферацию ГСК, что требуется для усиления лейкопоза в условиях воспаления (рис. 1. Е). Кроме того, PGE2 способствует выживаемости ГСК, снижая выработку активных форм кислорода (ингибируя киназу Akt), а также повышает экспрессию хемокина SDF-1 стромальными клетками, что содействует удержанию ГСК в костномозговой нише [20]. Таким образом, в условиях воспаления макрофаги способствуют выживаемости стволовых кроветворных клеток, удерживают их в кроветворных нишах и ускоряют их пролиферацию, что является необходимой реакцией для ответа на флоген.

#### Внеклеточный компонент

**Межклеточный матрикс.** В ячейках костного мозга межклеточное вещество представлено в основном протеогликанами — высокомолекулярными углеводно-белковыми соединениями. Они заполняют основную часть матрикса, а также взаимодействуют с цитокинами, адгезионными молекулами и косвенно влияют на процессы рекрутинга лейкоцитов (в связи с чем рассматриваются как перспективные мишени действия лекарственных средств) [21]. Помимо протеогликанов, матрикс костного мозга содержит фибриллярные белки, выполняющие структурные функции, например: коллагены, эластины, фибронектины. Последние, кроме структурной функции, обеспечивают прикрепление ГСК в нише (рис. 1. F). Стволовые клетки способны прикрепляться к С-концевому гепаринсвязывающему фрагменту фибронектина [22].

**Секретируемые факторы внеклеточной среды.** Интересным представителем данной группы веществ является белок периостин. Он секретируется мезенхимальными клетками и является

лигандом ко многим интегринам. В патогенезе многих злокачественных новообразований данный белок способствует увеличению выживаемости опухолевых клеток, инвазии, ангиогенезу, метастазированию и эпителиально-мезенхимальному переходу [23]. Периостин также способен влиять на гемопоэз. Дефицит периостина приводит к анемии, миеломоноцитозу и лимфопении в периферической крови, хотя количество ГСК в костном мозге увеличивается. Также этот белок негативно воздействует на процесс миграции ГСК в костномозговую нишу (хоуминг-эффект): в эксперименте на мышинной модели с нокаутом по гену периостина появление зрелых клеток крови после облучения и трансплантации ККМ происходит быстрее [24]. Данный белок и его функции нуждаются в дальнейшем изучении, так как на него способны воздействовать некоторые антикоагулянты (варфарин и антагонисты витамина К), являющиеся распространенными лекарственными средствами. Препараты этой группы снижают адгезивные свойства периостина и сокращают количество функционально активных костномозговых ГСК в 8 раз [25].

**Особое строение сосудов костного мозга.** Главным и самым заметным отличием строения сосудов костного мозга является наличие синусоидных капилляров. Такой тип сосудистой стенки характерен для гемопоэтических органов и, кроме ККМ, встречается в печени, селезенке, лимфатических узлах и ряде других органов. Эндотелиоциты синусоидных капилляров имеют поры, а базальная мембрана — прерывистая. Данные отверстия — синусоиды — служат для трансцеллюлярной миграции лейкоцитов и красных кровяных телец (рис. 1. G). Кроме того, через них осуществляется проникновение в костномозговую нишу трансплантируемых клеток крови в ходе реализации процесса хоуминга, а также через них происходит постоянная циркуляция собственных ГСК. Кроме того, физиологической особенностью сосудов костного мозга является понижение концентрации кислорода крови в глубоких синусоидальных областях, что, в свою очередь, представляет механизм поддержания концентрации кислорода на уровне, необходимом для пролиферации ГСК, а также защищает нишу от избыточного образования активных форм кислорода [26].

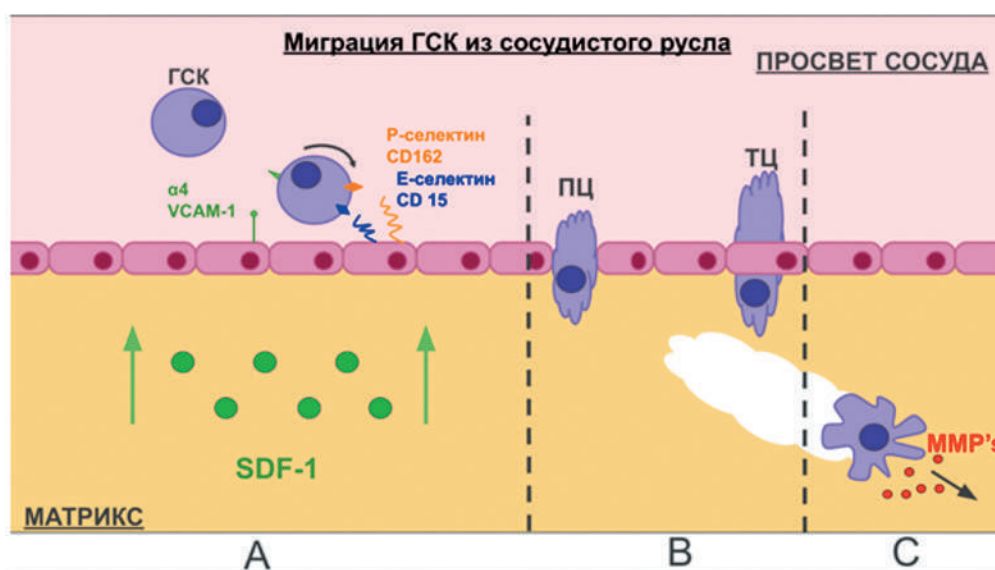
#### Механизм хоуминга

Хоуминг стволовых клеток — процесс самостоятельной миграции ГСК из кровотока в костномозговую нишу под влиянием множества сигналов, главным образом, хемокиновых рецепторов. В норме незначительное количество ГСК постоянно

поступает в периферический кровоток через венозные синусоиды и возвращается в костный мозг после непродолжительной циркуляции. Биологический смысл этого процесса до конца не изучен, но предполагается, что он может быть защитным механизмом в случае тяжелого повреждения костного мозга [27]. Кроме того, на мышинной модели были продемонстрированы суточные колебания количества мобилизованных в кровоток ГСК. Наибольшее количество клеток обнаруживалось спустя 5 часов после включения света, а наименьшее — через 5 часов после его выключения. Была выявлена регуляция выхода ГСК посредством циклической секреции норадреналина симпатической нервной системой (рис. 1. Н). Моменты максимальной концентрации ГСК в периферической крови совпадали со снижением экспрессии хемокина SDF-1 под воздействием симпатической нервной системы [28].

Хоуминг начинается в синусоидальных капиллярах костного мозга. Здесь происходит взаимодействие селектинов на поверхности эндотелия и CD маркеров на поверхности ГСК: Р-селектин

взаимодействует с CD162, Е-селектин распознает CD15 и CD162 в стволовых клетках. В результате ГСК приближается к стенке сосуда и начинает процесс роллинга по поверхности эндотелия [29] (рис. 2 А). При отсутствии этих селектинов процесс хоуминга заметно нарушается [30]. Первоначальное связывание ГСК с селектинами достаточно слабое, но сразу после начала роллинга оно усиливается путем взаимодействия лигандов CXCL12 и c-kit, которое вызывает изменения цитоскелета внутри стволовой клетки. Связывание также усиливается взаимодействием  $\alpha 4$ -интегрина с VCAM-1 [31]. После связывания с эндотелием клетка должна проникнуть в нишу костного мозга через сосудистую стенку. В основном этот процесс осуществляется путем трансцеллюлярной миграции, то есть ГСК проходит непосредственно сквозь клетку эндотелия (рис. 2 В). Кроме того, существует способ парацеллюлярной миграции, когда ГСК проходит между клетками эндотелия, но данный способ требует снижения функции или количества кадгеринов (белков, ответственных



**Рис. 2. Клетка осуществляет миграцию в костномозговую нишу из просвета сосуда**

Примечание: А: CD маркеры на поверхности клетки взаимодействуют с селектинами эндотелия сосудов костного мозга. Связь усиливается взаимодействием  $\alpha 4$ -интегрина/ $\alpha 4$ -интегрина с молекулой адгезии VCAM-1. SDF1 взаимодействует с c-kit, запуская трансформацию цитоскелета ГСК. В: клетка мигрирует сквозь эндотелий парацеллюлярным или трансцеллюлярным способами. С: клетка продвигается через соединительную ткань, выделяя матриксные металлопротеиназы и совершая амебоидные движения.

**Figure 2. The cell migrates into the bone marrow niche from the lumen of the vessel**

Note: A: CD markers on the cell surface interact with selectins of the endothelium of the bone marrow vessels. The bond is enhanced by the interaction of  $\alpha 4$  integrin with the adhesion molecule VCAM-1. SDF1 interacts with the c-kit, triggering the transformation of the GSK cytoskeleton. B: The cell migrates through the endothelium in a paracellular or transcellular manner. C: the cell moves through the connective tissue, releasing matrix metalloproteinases and performing amoeboid movements.



за плотные межклеточные контакты). Для снижения количества кадгеринов требуется направленное внешнее воздействие (например облучение или химиотерапия), а потому в условиях гомеостаза такой транспорт не встречается. Оба механизма проникновения протекают путем изменения цитоскелета ГСК. Стволовая клетка образует псевдоподии (мембранные выросты) и с их помощью проникает сквозь эндотелий [32]. Следующим препятствием на пути к нише становится адвентициальная оболочка. Для ее преодоления ГСК должна проделывать себе путь через матрикс (рис. 2 С). Это достигается с помощью секреции матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 стволовой клеткой. Матриксные металлопротеазы/мателлопротеиназы разрушают компоненты внеклеточной среды, а сама клетка продвигается благодаря своей способности к амебoidalному движению [33].

### Миграция ГСК в нишу костного мозга

Наконец, попав в костномозговую нишу, клетка закрепляется сразу несколькими способами. Основную роль в адгезии выполняют интегрины: происходит связывание CD44 с интегрином  $\alpha 4 \beta 1$  на поверхности ГСК, что усиливает сродство интегрин к фибронектину и ламинину. Интегрин  $\alpha 4 \beta 1$  также связывается с молекулами ICAM-1 (CD54), находящимися на стромальных клетках ниши. Помимо интегрин  $\alpha 4 \beta 1$  у млекопитающих присутствуют еще свыше 20 гетеродимеров из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, многие из которых участвуют в прикреплении ГСК к костномозговой нише [34]. В прикреплении также участвует суперсемейство белков адгезии Ig-SF: стромальные клетки экспрессируют такие молекулы, как ALCAM (CD166), ESAM, JAM-A или JAM-C, посредством которых взаимодействуют с интегринами на ГСК. Селектины также выполняют важную роль в адгезии, преимущественно это L-селектин, экспрессируемый на поверхности лейкоцитов. После попадания в костный мозг ГСК начинают процессы дифференцировки и пролиферации.

### Увеличение эффективности приживления ГСК и восстановления кроветворения

Несмотря на значимое развитие метода трансплантации стволовых клеток крови и тщательный подбор максимально совместимых доноров для минимизации побочных эффектов, трехлетняя выживаемость реципиентов после этой процедуры редко превышает 50 % от общего числа пациентов. Такая статистика делает особенно актуальной разработку способов улучшения процедуры трансплантации [35]. В настоящее время

существуют и разрабатываются следующие методы улучшения процессов хоуминга и приживления трансплантированных ГСК:

**Трансплантация непосредственно в костный мозг.** Внутрикостная инъекция трансплантата действительно помогает избежать первичного прохождения ГСК через легкие и печень (органы, где задерживается значительная часть клеток). Такой метод обеспечивает более раннее восстановление кроветворения за счет увеличения доли клеток, добравшихся до костномозговой ниши [36]. Эксперимент по ксенотрансплантации человеческих ГСК мышам с иммунодефицитом показал, что при внутрикостной трансплантации в печени и легких оказывалось в среднем в 3–6 раз меньше трансплантируемых клеток, а процент животных, показавших приживление на 8-й неделе, увеличился с 12 % до 54 % в сравнении с классическим внутривенным методом [37]. В клиническом исследовании у всех пациентов с 30-го дня после внутрикостной трансплантации наблюдался полный донорский химеризм [38]. В настоящее время данный метод используется в клинической практике. Его основными минусами являются более высокая травматичность и техническая сложность в отличие от классического внутривенного метода.

**Селективное разделение клеток.** Из общей клеточной массы отбираются только ГСК и слабодифференцированные предшественники. Это может достигаться путем разделения их по плотности. То есть отделением менее плотных ГСК от более плотных эритроцитов и гранулоцитов путем центрифугирования клеточной массы. ГСК в этом случае располагаются на границе раздела плотности (1,081/1,087 г/мл) [39]. Еще один из методов очистки — обработка 5-фторурацилом и другими цитотоксическими препаратами, которые токсически воздействуют на большую часть быстро делящихся зрелых клеток и сохраняют ГСК и отдельные незрелые предшественники, находящиеся в состоянии покоя [40]. В клинической практике применяется разделение на основании поверхностного маркера CD34 [41]. Однако данный маркер характерен не только для ГСК, но и для некоторых более дифференцированных гемопоэтических клеток. В случае аутологичной трансплантации опухолевый клон также может быть позитивным по маркеру CD34, что в свою очередь может спровоцировать рецидив заболевания. В связи с этим был предложен новый маркер — HLF (фактор лейкоза печени), наиболее специфичный маркер долгоживущих ГСК. В эксперименте в CD34+ клетки из пуповинной крови был доставлен трансген с флуоресцентным

белком ZsGreen1. Количество клеток, экспрессирующих флуоресцентный белок, составило <40 % от всей популяции. Затем ксенотрансплантацией различных получившихся популяций на мышинной модели было продемонстрировано, что HLF действительно строго специфичен для долгоживущих ГСК [42]. Таким образом, HLF является кандидатом для использования в клинике в качестве маркера ГСК человека. Минус данного метода — малое количество итоговых ГСК в клеточной массе. Эта проблема может быть решена путем экспансии ГСК *ex vivo*.

**Предварительное увеличение количества ГСК путем их культивирования *ex vivo*.** Малое количество долгоживущих ГСК в трансплантате (особенно при использовании пуповинной крови) накладывает ограничения на возможность использования таких клеток в клинике. Эта проблема может быть решена путем увеличения количества ГСК перед переливанием реципиенту. Важно отметить, что ГСК способна делиться симметрично и асимметрично. При первом способе мы получаем две клетки ГСК, а во втором — ГСК и более зрелый предшественник соответственно. Поэтому следует подбирать цитокины и прочие факторы таким образом, чтобы они стимулировали именно симметричное деление стволовой клетки [43]. Таким образом повышается количество ГСК в трансплантируемом материале, что в свою очередь повышает их способность к приживлению и скорость восстановления кроветворения в организме пациента. Пролиферация и выживание ГСК поддерживаются с помощью комбинаций различных цитокинов и факторов роста, добавляемых в среду для культивирования. В настоящее время в лабораторных исследованиях хорошо себя продемонстрировали: SCF, Flt3, TPO, IL-3 (20-кратное увеличение количества CD34+ *in vitro*) [44]; эта же комбинация цитокинов при добавлении ингибитора гистондеацетилазы давала 36-кратное увеличение числа CD34+ *in vitro*) [45]; производное пиримидина UM171 с цитокинами: SCF, Flt3L, TPO — более чем 100-кратное увеличение числа LT-HSC и 35-кратное усиление донорского химеризма на мышинной модели) [46]. В метаанализе клинических испытаний различных стратегий предварительной экспансии клеток пуповинной крови *ex vivo* отмечается ускорение восстановления нейтрофилов периферической крови. У пациентов, участвовавших в исследовании UM171, через 1 год наблюдался 100%-ный донорский химеризм как в миелоидных, так и в лимфоидных линиях. При этом статистически значимой разницы в долгосрочной выживаемости и частоте проявления острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у исследуемых и контрольных

групп пациентов обнаружено не было [47]. Таким образом экспансия ГСК *ex vivo* может ускорить приживание и увеличить донорский химеризм костного мозга, однако долгосрочные результаты применения данного метода на людях остаются неясными.

**Сбор клеток в состоянии гипоксии.** ГСК в костном мозге располагаются в участках с наименьшей концентрацией кислорода, в то время как последующие более дифференцированные кроветворные предшественники располагаются по градиенту концентрации кислорода. Таким образом, концентрация кислорода является одним из важнейших факторов, влияющих на процесс дифференцировки клеток. Было показано, что при сборе трансплантата от донора и дальнейших манипуляциях с ним в условиях гипоксии — итоговое количество ГСК в материале было в 5 раз выше, чем при сборе материала в условиях нормоксии. Более того, даже краткосрочное воздействие атмосферного воздуха (60 мин. и менее) существенно снижало приживаемость ГСК у реципиентов по сравнению с клетками, собранными в состоянии гипоксии. Схожие результаты были продемонстрированы на мышинной модели и в исследовании с участием клеток пуповинной крови человека [48]. Данный метод имеет особенность: так как стволовым клеткам не требуется перестраивать метаболические пути на аэробные и обратно, они способны быстрее восстановить свою функцию за счет экономии времени, тем самым ускорив процесс приживания после трансплантации [49]. Важно отметить противоречивость данного метода. Судьба ГСК (выбор симметричного и асимметричного деления, как было указано ранее) во многом зависит от микроокружения и, в частности, от концентрации кислорода в окружающей среде. При гипоксических условиях ГСК преимущественно следуют по пути самообновления. Увеличение количества долгоживущих стволовых клеток является положительным эффектом в долгосрочной перспективе. Однако для ускорения дифференцировки ГСК требуется существенно большее количество энергии и, следовательно, активный аэробный метаболизм [50]. Таким образом, процессы приживания и самообновления ГСК при использовании данного метода будут проходить эффективнее, но появление дифференцированных клеток в периферической крови может быть несколько отсрочено, что в свою очередь способно усугубить и пролонгировать побочные эффекты, связанные с предварительной миелоабляцией у реципиентов. В настоящее время метод не применяется в клинической практике, но рассматривается как один из возможных подходов к предтрансплантационному культивированию ГСК.

**Воздействие гипертермии.** Повышение температуры тела до 39,5°C увеличило приживляемость ГСК за счет увеличения активности и экспрессии CXCR4 и агрегации липидных рафтов [51]. Молекулы CXCR4 колокализуются в области повышенной плотности мембраны клетки (области липидных рафтов). При помощи гипертермии увеличивается как общее количество CXCR4 в клетке, путем увеличения его экспрессии, так и его концентрация на поверхности мембраны. Это дает значимо лучший ответ клетки на воздействие хемоаттрактанта SDF-1, тем самым облегчая хемотаксис ГСК в нишу. Данный эффект был показан при трансплантации человеческих ГСК на мышинной модели. В ходе исследования клетки инкубировали в течение 4 часов перед трансплантацией при температуре 39,5°C. В результате процент человеческих CD45+ клеток в костном мозге мышей спустя сутки после трансплантации составил 0,05 %, в контрольной группе этот показатель был равен 0,01 %. Спустя месяц после трансплантации в исследуемой группе наблюдалось увеличение человеческих CD45+ в костном мозге до 13 %, а в контрольной группе этот показатель составил 7 %. Вовлечение в механизм действия метода участков мембраны повышенной плотности было проверено при помощи метил-β-циклодекстрин (MβCD), агента, блокирующего агрегацию липидных рафтов. Данный метод имеет множество положительных свойств. Он демонстрирует выраженное улучшение приживления стволовых клеток, не требует больших финансовых затрат, не подразумевает прямого воздействия на пациента и может использоваться совместно с любыми другими методами.

**Воздействие на дипептидилпептидазу 4.** Дипептидилпептидаза 4 (DPP4/CD26) представляет собой экзопроtease клеточной поверхности, локализованную во многих тканях организма (печень, легкие, почки), а также находится в крови и других жидкостях организма в своей растворенной форме [52]. DPP4 расщепляет N-конец SDF-1, ключевой молекулы в процессе хоуминга, превращая его в неактивную форму [53]. Улучшение процесса хоуминга при специфическом ингибировании DPP4 было продемонстрировано на мышинной модели [54]. В результате наблюдалась повышенная выживаемость животных после трансплантации разведенной клеточной массы, повышенная долгосрочная приживаемость трансплантата и ускорение восстановления лимфоцитарного ростка гемопоэза. Дальнейшие клинические исследования показали, что ситаглиптин (использующийся в клинике гипогликемический препарат, являющийся ингибитором DPP4) также способствует

ускорению восстановления кроветворения. Более того, присутствовал дозозависимый эффект: в группе пациентов, получавших 600 мг ситаглиптина каждые 12 часов, наблюдалось более быстрое восстановление нейтрофилов периферической крови, чем в группе пациентов, получавших этот препарат каждые 24 часа [55]. Данный метод является достаточно перспективным, так как не требует больших финансовых затрат, необходимые препараты уже повсеместно используются в клинической практике, не требуются какие-либо манипуляции с клетками *ex vivo*, а также его свободно можно использовать в комбинации с другими способами улучшения хоуминга.

**Воздействие при помощи простагландина E2.** PGE2 способен улучшать процесс хоуминга, повышая количество мРНК CXCR4 (рецептор к SDF-1) в ГСК, тем самым повышая его экспрессию внутри клетки [56]. На мышинной модели было продемонстрировано увеличение донорского химеризма практически в 2 раза у группы животных, получавших PGE2, по сравнению с контрольной группой на 12-й неделе после первичной трансплантации. Примечательно, что после вторичной трансплантации наблюдался равнозначный химеризм у обеих групп [57]. В клинических испытаниях у пациентов, получавших трансплантат, обработанный производным (инкубирование клеток пуповинной крови с dmPGE2 в течение 60–120 мин.), было отмечено более раннее приживание нейтрофилов в сравнении с контрольной группой (17-й и 21-й дни соответственно). Кроме того, была продемонстрирована лучшая приживаемость и двухлетняя выживаемость без рецидива болезни у пациентов, получавших PGE2 [58]. Плюсами данного метода являются низкая стоимость и возможная комбинация с другими методами. К его минусам можно отнести необходимость взаимодействия с клетками *ex vivo*, а следовательно — необходимость создания методик и протоколов предтрансплантационной обработки клеток.

**Трансплантация вместе с МСК.** Мезенхимальные стволовые клетки являются важными компонентами поддержания гомеостаза ниши ККМ. При совместной трансплантации ГСК и МСК сокращаются сроки приживания нейтрофилов и тромбоцитов [59]. Кроме того, при их котрансплантации снижается частота РТПХ, что было продемонстрировано на животной модели [60]. В клиническом исследовании у детей, получавших совместную трансплантацию ГСК и МСК, нейтрофилы периферической крови восстанавливались в среднем на 11-й день после трансплантации [61]. В контрольной группе, получавшей



при трансплантации только ГСК, восстановление нейтрофилов достигалось в среднем на 25-й день. Восстановление тромбоцитов также было значительно ускорено: 32-й день в экспериментальной и 69-й день в контрольной группе. Также была снижена частота смертности от побочных эффектов трансплантации. Вероятно, это связано с иммуносупрессивным действием МСК [62]. Данный метод является достаточно перспективным, так как при его использовании достигается и улучшение приживления, и снижение побочных эффектов трансплантации. Кроме того, метод хорошо показал себя в клинических испытаниях и может осуществляться в комплексе с другими способами улучшения приживления.

### Заключение

Несмотря на значительное развитие процедуры трансплантации костного мозга, многие проблемы, связанные с ней, остаются по-прежнему актуальны. Среди них: недостаточное количество ГСК (особенно при трансплантации пуповинной крови), гипопункция трансплантата, РТПХ. Эти проблемы могут быть частично преодолены разработкой методов, модифицирующих процедуру трансплантации. Особенно актуальными и перспективными выглядят комбинации различных методов, показывающих свою эффективность при отдельном применении. Например: методы, требующие введения ГСК совместно с введением другого вещества (DPP4, PGE2) или МСК, способны комбинироваться как друг с другом, так и с другими методами. Некоторые из способов, такие как краткосрочное воздействие гипертермии или сбор и трансплантация ГСК в состоянии гипоксии, требуют дополнительной разработки рациональных клинических протоколов для повсеместного внедрения. Способ селективного разделения клеток требует дальнейшего исследования не только процесса трансплантации, но и общих принципов физиологии ГСК, их поверхностного строения и вариантов дифференцировки, так как вопрос определения принадлежности клеток к фенотипу долгоживущих стволовых клеток крови остается очень актуальным.

Пути, идентифицированные при изучении хоуминга, в перспективе могут быть применимы при трансплантации других видов клеток. Кроме того, они могут быть задействованы в процессе метастазирования опухолевых клеток. Поэтому их углубленное изучение и способов регуляции хоуминга также могут быть важны для понимания и разработки способов влияния на процессы распространения опухолевых клеток.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Sugimura R. The significance and application of vascular niche in the development and maintenance of hematopoietic stem cells. *International journal of hematology*. 2018;107(6):642–645. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2450-2>
2. Schleicher WE, Hoag B, De Dominici M, et al. CHIP: a clonal odyssey of the bone marrow niche. *The Journal of clinical investigation*. 2024;134(15):e180068. <https://doi.org/10.1172/JCI180068>
3. Sánchez-Lanzas R, Kalampalika F, Ganuza M. Diversity in the bone marrow niche: classic and novel strategies to uncover niche composition. *British journal of haematology*. 2022;199(5):647–664. <https://doi.org/10.1111/bjh.18355>
4. Zanetti C, Krause DS. «Caught in the net»: the extracellular matrix of the bone marrow in normal hematopoiesis and leukemia. *Experimental hematology*. 2020;89:13–25. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.07.010>
5. Aerts-Kaya F, Ulum B, Mammadova A, et al. Neurological regulation of the bone marrow niche. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1212:127–153. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_398](https://doi.org/10.1007/5584_2019_398)
6. Okada K, Nishioka M, Kaji H. Roles of fibrinolytic factors in the alterations in bone marrow hematopoietic stem/progenitor cells during bone repair. *Inflammation and regeneration*. 2020;40:22. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00128-5>
7. Ding P, Gao C, Gao Y, et al. Osteocytes regulate senescence of bone and bone marrow. *eLife*. 2022;11:e81480. <https://doi.org/10.7554/eLife.81480>
8. Busch C, Nyamondo K, Wheadon H. Complexities of modeling the bone marrow microenvironment to facilitate hematopoietic research. *Experimental hematology*. 2024;135:104233. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2024.104233>
9. Sato M, Asada N, Kawano Y, et al. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. *Cell Metab*. 2013;18(5):749–58. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.014>
10. Dore-Duffy P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier. *Curr Pharm Des*. 2008;14(16):1581–93. <https://doi.org/10.2174/138161208784705469>
11. Yu VW, Scadden DT. Hematopoietic stem cell and its bone marrow niche. *Curr Top Dev Biol*. 2016;118:21–44. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.01.009>
12. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CX-CL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stro-



- mal cell niches. *Immunity*. 2006;25(6):977–988. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.016>
13. Omatsu Y, Sugiyama T, Kohara H, et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. *Immunity*. 2010;33(3):387–99. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.017>
  14. Pinho S, Lacombe J, Hanoun M, et al. PDGFR $\alpha$  and CD51 mark human nestin<sup>+</sup> sphere-forming mesenchymal stem cells capable of hematopoietic progenitor cell expansion. *J Exp Med*. 2013;210(7):1351–1367. <https://doi.org/10.1084/jem.20122252>
  15. Winkler IG, Barbier V, Nowlan B, et al. Vascular niche E-selectin regulates hematopoietic stem cell dormancy, self-renewal and chemoresistance. *Nat Med*. 2012;18(11):1651–1657. <https://doi.org/10.1038/nm.2969>
  16. Sipkins DA, Wei X, Wu JW, et al. In vivo imaging of specialized bone marrow endothelial microdomains for tumour engraftment. *Nature*. 2005;435(7044):969–973. <https://doi.org/10.1038/nature03703>
  17. Kobayashi H, Butler JM, O'Donnell R, et al. Angiocrine factors from Akt-activated endothelial cells balance self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol*. 2010;12(11):1046–1056. <https://doi.org/10.1038/ncb2108>
  18. Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature*. 2009;460(7252):259–263. <https://doi.org/10.1038/nature08099>
  19. Trottier MD, Naaz A, Li Y, Fraker PJ. Enhancement of hematopoiesis and lymphopoiesis in diet-induced obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(20):7622–7629. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205129109>
  20. Ludin A, Itkin T, Gur-Cohen S, et al. Monocytes-macrophages that express  $\alpha$ -smooth muscle actin preserve primitive hematopoietic cells in the bone marrow. *Nat Immunol*. 2012;13(11):1072–1082. <https://doi.org/10.1038/ni.2408>
  21. Gray AL, Pun N, Ridley AJL, Dyer DP. Role of extracellular matrix proteoglycans in immune cell recruitment. *Int J Exp Pathol*. 2022;103(2):34–43. <https://doi.org/10.1111/iep.12428>
  22. Williams DA, Rios M, Stephens C, Patel VP. Fibronectin and VLA-4 in haematopoietic stem cell-microenvironment interactions. *Nature*. 1991;352(6334):438–441. <https://doi.org/10.1038/352438a0>
  23. Morra L, Moch H. Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update. *Virchows Arch*. 2011;459(5):465–475. <https://doi.org/10.1007/s00428-011-1151-5>
  24. Khurana S, Schouteden S, Manesia JK, et al. Outside-in integrin signalling regulates haematopoietic stem cell function via Periostin-Itgav axis. *Nat Commun*. 2016;7:13500. <https://doi.org/10.1038/ncomms13500>
  25. Verma D, Kumar R, Pereira RS, et al. Vitamin K antagonism impairs the bone marrow microenvironment and hematopoiesis. *Blood*. 2019;134(3):227–238. <https://doi.org/10.1182/blood.2018874214>
  26. Itkin T, Gur-Cohen S, Spencer JA, et al. Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis. *Nature*. 2016;532(7599):323–328. <https://doi.org/10.1038/nature17624>
  27. Wright DE, Wagers AJ, Gulati AP, et al. Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells. *Science*. 2001;294(5548):1933–1936. <https://doi.org/10.1126/science.1064081>
  28. Cao TM, Mitchell MJ, Liesveld J, King MR. Stem cell enrichment with selectin receptors: mimicking the pH environment of trauma. *Sensors*. 2013;13(9):12516–12526. <https://doi.org/10.3390/s130912516>
  29. Schweitzer KM, Dräger AM, van der Valk P, Thijssen SF, Zevenbergen A, Theijssmeijer AP, van der Schoot CE, Langenhuijsen MM. Constitutive expression of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 on endothelial cells of hematopoietic tissues. *Am J Pathol*. 1996;148(1):165–175.
  30. Nabors LK, Wang LD, Wagers AJ, Kansas GS. Overlapping roles for endothelial selectins in murine hematopoietic stem/progenitor cell homing to bone marrow. *Exp Hematol*. 2013;41(7):588–596. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2013.02.014>
  31. Bonig H, Priestley GV, Papayannopoulou T. Hierarchy of molecular-pathway usage in bone marrow homing and its shift by cytokines. *Blood*. 2006;107(1):79–86. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2023>
  32. Rademakers T, Goedhart M, Hoogenboezem M, et al. Hematopoietic stem and progenitor cells use podosomes to transcellularly cross the bone marrow endothelium. *Haematologica*. 2020;105(12):2746–2756. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.196329>
  33. Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? *Blood*. 2005;106(6):1901–1910. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1417>
  34. Grenier JMP, Testut C, Fauriat C, et al. Adhesion molecules involved in stem cell niche retention during normal haematopoiesis and in acute myeloid leukaemia. *Front Immunol*. 2021;12:756231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756231>
  35. Hasan T, Pasala AR, Hassan D, et al. Homing and engraftment of hematopoietic stem cells following transplantation: a pre-clinical perspective. *Curr Oncol*. 2024;31(2):603–616. <https://doi.org/10.3390/curroncol31020044>
  36. Gao J, Li Y, Lu S, et al. Enhanced in vivo motility of human umbilical cord blood hematopoietic stem/progenitor cells introduced via intra-bone marrow injection into xenotransplanted NOD/SCID mouse. *Exp Hematol*. 2009;37(8):990–997. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.05.006>
  37. Okada M, Yoshihara S, Taniguchi K, et al. Intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning treatment: a phase I study. *Biol*

- Blood Marrow Transplant.* 2012;18(4):633–639. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.08.010>
38. Frassoni F, Gualandi F, Podestà M, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *The Lancet. Oncology.* 2008;9(9):831–839. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70180-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70180-3)
  39. Juopperi TA, Schuler W, Yuan X, et al. Isolation of bone marrow-derived stem cells using density-gradient separation. *Exp Hematol.* 2007;35(2):335–341. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.09.014>
  40. Lemieux ME, Eaves CJ. Identification of properties that can distinguish primitive populations of stromal-cell-responsive lympho-myeloid cells from cells that are stromal-cell-responsive but lymphoid-restricted and cells that have lympho-myeloid potential but are also capable of competitively repopulating myeloablated recipients. *Blood.* 1996;88(5):1639–1648.
  41. Kasow KA, Sims-Poston L, Eldridge P, Hale GA. CD34(+) hematopoietic progenitor cell selection of bone marrow grafts for autologous transplantation in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(5):608–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.074>
  42. Lehnertz B, Chagraoui J, MacRae T, et al. HLF expression defines the human hematopoietic stem cell state. *Blood.* 2021;138(25):2642–2654. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010745>
  43. Tajer P, Pike-Overzet K, Arias S, et al. Ex vivo expansion of hematopoietic stem cells for therapeutic purposes: lessons from development and the niche. *Cells.* 2019;8(2):169. <https://doi.org/10.3390/cells8020169>
  44. Rossmannith T, Schröder B, Bug G, et al. Interleukin 3 improves the ex vivo expansion of primitive human cord blood progenitor cells and maintains the engraftment potential of scid repopulating cells. *Stem Cells.* 2001;19(4):313–320. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-4-313>
  45. Chaurasia P, Gajzer DC, Schaniel C, et al. Epigenetic reprogramming induces the expansion of cord blood stem cells. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2378–2395. <https://doi.org/10.1172/JCI70313>
  46. Fares I, Chagraoui J, Gareau Y, et al. Cord blood expansion. Pymidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self-renewal. *Science.* 2014;345(6203):1509–1512. <https://doi.org/10.1126/science.1256337>
  47. Saiyin T, Kirkham AM, Bailey AJ, et al. Clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation using ex vivo expansion: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Transplantation and cellular therapy.* 2023;29(2):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.11.007>
  48. Mantel CR, O'Leary HA, Chitteti BR, et al. Enhancing hematopoietic stem cell transplantation efficacy by mitigating oxygen shock. *Cell.* 2015;161(7):1553–1565. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.054>
  49. Papa L, Djedaini M, Hoffman R. Ex vivo HSC expansion challenges the paradigm of unidirectional human hematopoiesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1466(1):39–50. <https://doi.org/10.1111/nyas.14133>
  50. Ito K, Bonora M, Ito K. Metabolism as master of hematopoietic stem cell fate. *Int J Hematol.* 2019;109(1):18–27. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2534-z>
  51. Capitano ML, Hangoc G, Cooper S, Broxmeyer HE. Mild heat treatment primes human CD34(+) cord blood cells for migration toward SDF-1 $\alpha$  and enhances engraftment in an NSG mouse model. *Stem Cells.* 2015;33(6):1975–1984. <https://doi.org/10.1002/stem.1988>
  52. Iwanaga T, Nio-Kobayashi J. Cellular expression of CD26/dipeptidyl peptidase IV. *Biomed Res.* 2021;42(6):229–237. <https://doi.org/10.2220/biomedres.42.229>
  53. Elmansi AM, Eisa NH, Periyasamy-Thandavan S, et al. DPP4-truncated CXCL12 alters CXCR4/ACKR3 signaling, osteogenic cell differentiation, migration, and senescence. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2022;6(1):22–39. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.2c00040>
  54. Christopherson KW, Hangoc G, Mantel CR, Broxmeyer HE. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26. *Science.* 2004;305(5686):1000–1003. <https://doi.org/10.1126/science.1097071>
  55. Farag SS, Nelson R, Cairo MS, et al. High-dose sitagliptin for systemic inhibition of dipeptidylpeptidase-4 to enhance engraftment of single cord umbilical cord blood transplantation. *Oncotarget.* 2017;8(66):110350–110357. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22739>
  56. Wang Y, Lai S, Tang J, et al. Prostaglandin E2 promotes human CD34+ cells homing through EP2 and EP4 in vitro. *Mol Med Rep.* 2017;16(1):639–646. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6649>
  57. Hoggatt J, Mohammad KS, Singh P, Pelus LM. Prostaglandin E2 enhances long-term repopulation but does not permanently alter inherent stem cell competitiveness. *Blood.* 2013;122(17):2997–3000. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515288>
  58. Cutler C, Multani P, Robbins D, et al. Prostaglandin-modulated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;122(17):3074–3081. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-503177>
  59. Li T, Luo C, Zhang J, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells co-infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):246. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02304-x>
  60. Hansen M, Stahl L, Heider A, et al. Reduction of graft-versus-host-disease in NOD. Cg-Prkdcscid Il2rgtm-1Wjl/SzJ (NSG) mice by cotransplantation of syngeneic human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells. *Transplantation and cellular therapy.* 2021;27(8):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.018>
  61. Wu KH, Sheu JN, Wu HP, et al. Cotransplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote hematopoietic engraftment in cord blood transplantation:

a pilot study. *Transplantation*. 2013;95(5):773–777. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827a93dd>

62. Chan CK, Wu KH, Lee YS, et al. The comparison of interleukin 6-associated immunosuppressive effects of human ESCs, fetal-type MSCs, and adult-type MSCs. *Transplantation*. 2012;94(2):132–138. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31825940a4>

**Информация об авторах:**

Бутылин Павел Андреевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры клеточной биологии и гистологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Протасов Дмитрий Александрович — студент лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Authors information:**

Pavel A. Butylin, PhD, Associate professor in Institute of medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry A. Protasov, Student in Institute of medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕТРАВМАТИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ

Шнякин П. Г.<sup>1</sup>, Казадаева И. А.<sup>2</sup>, Шульженко П. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

### Контактная информация:

Шульженко Полина Дмитриевна,  
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.  
В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава  
России,  
ул. Партизана Железняка, д. 1,  
Красноярск, Россия, 660022.  
E-mail: polina.shulzhenko.00@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.2025  
и принята к печати 05.09.2025

### Резюме

Нетравматические субдуральные гематомы (НСГ) представляют собой редкую, но клинически значимую патологию в практике неврологов и нейрохирургов. Установление их нетравматического генеза зачастую представляет сложность, особенно при отсутствии явных факторов риска, среди которых ведущими являются прием антитромботической терапии и пожилой возраст пациентов. Более редкими этиологическими факторами выступают разрывы аневризм, артериовенозных мальформаций и фистул, а также тромбоз венозных синусов. В настоящее время отсутствуют крупные серии наблюдений, посвященные тактике ведения пациентов с НСГ, в связи с чем отбор на оперативное лечение основывается на рекомендациях для травматических субдуральных гематом. В данной статье представлен обзор литературы за период 2000–2024 гг. по базам Elibrary и PubMed, посвященный случаям НСГ; из просмотренных 119 публикаций критериям включения (строго нетравматический генез) соответствовали 36. Проведенный анализ позволил систематизировать современные данные об этиологии, диагностике и подходах к лечению НСГ, подчеркнув важность тщательного ангиографического обследования для выявления сосудистых аномалий, особенно у молодых пациентов, и необходимость коррекции нарушений гемостаза в периоперационном периоде. Кроме того, на примере трех собственных клинических наблюдений демонстрируются особенности течения и исходы данного состояния у лиц, получавших двойную антитромботическую терапию, где, несмотря на успешное удаление гематом, отмечался высокий риск соматических осложнений. Таким образом, статья обобщает современные представления о сложной проблеме НСГ, что имеет важное практическое значение для совершенствования диагностики и лечения этой патологии.

**Ключевые слова:** антитромботическая терапия, дифференциальная диагностика, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, нетравматическая субдуральная гематома, сосудистые мальформации, хирургическое лечение

Для цитирования: Шнякин П.Г., Казадаева И.А., Шульженко П.Д. Проблемы диагностики и тактики ведения пациентов с нетравматическими субдуральными гематомами. Трансляционная медицина. 2025;12(4):387-396. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-387-396. EDN: KYXBGA



## CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NON-TRAUMATIC SUBDURAL HEMATOMAS

Pavel G. Shnyakin<sup>1</sup>, Inna A. Kazadaeva<sup>2</sup>, Polina D. Shulzhenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Regional state budgetary healthcare institution “Regional Clinical Hospital”, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:

Polina D. Shulzhenko,  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after Professor V. F. Voino-Yasenetsky,  
Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk,  
Russia, 660022.

E-mail: polina.shulzhenko.00@mail.ru

Received January 13, 2025; accepted  
September 05, 2025.

### Abstract

Non-traumatic subdural hematomas (NSDH) represent a rare but clinically significant pathology in the practice of neurologists and neurosurgeons. Establishing their non-traumatic origin often poses a challenge, especially in the absence of obvious risk factors, among which the leading ones are the use of antithrombotic therapy and advanced age of patients. Less common etiological factors include rupture of aneurysms, arteriovenous malformations and fistulas, as well as dural venous sinus thrombosis. Currently, there are no large case series dedicated to the management strategies of NSDH patients; therefore, indications for surgical treatment are based on recommendations for traumatic subdural hematomas. This article presents a literature review covering the period from 2000 to 2024, based on the Elibrary and PubMed databases, focusing on NSDH cases. Of the 119 publications screened, 36 met the inclusion criteria (strictly non-traumatic origin). The analysis allowed for the systematization of current data on the etiology, diagnosis, and treatment approaches for NSDH, emphasizing the importance of thorough angiographic examination to detect vascular anomalies, especially in young patients, and the necessity of correcting hemostatic disorders in the perioperative period. Furthermore, three original clinical cases are presented illustrating the course and outcomes of this condition in patients receiving dual antithrombotic therapy, where despite successful hematoma evacuation, a high risk of somatic complications was observed. Thus, the article summarizes contemporary understanding of the complex issue of NSDH, which holds significant practical value for improving diagnosis and treatment of this pathology.

**Key words:** antithrombotic therapy, differential diagnosis, hemorrhagic stroke, intracranial hemorrhage, non-traumatic subdural hematoma, surgical treatment, vascular malformations

*For citation: Shnyakin PG, Kazadaeva IA, Shulzhenko PD. Challenges in the diagnosis and management of patients with non-traumatic subdural hematomas. Translational Medicine. 2025;12(4):387-396. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-387-396. EDN: KYXBGA*

### Введение

Острые травматические субдуральные гематомы (ТСГ) при тяжелой черепно-мозговой травме встречаются в 10–30 % случаев [1]. Патогенез ТСГ достаточно хорошо изучен и наиболее часто связан с повреждением/отрывом мостиковых вен, пролегающих от коры головного мозга до венозных синусов. Нетравматические субдуральные

гематомы (НСГ) встречаются значительно реже. В структуре нетравматических внутричерепных кровоизлияний НСГ встречаются в 2–6,7 % случаев [2, 3]. В МКБ-10 НСГ относятся к цереброваскулярной патологии и носят шифр I 62.0.

НСГ в отличие от ТСГ — состояние более сложное как с позиции установки диагноза, так и тактики ведения пациентов. Не всегда просто доказать,

что кровоизлияние носит нетравматический характер. У пожилых пациентов, особенно на фоне приема антиагрегантов и/или антикоагулянтов и возрастных атрофических процессов в головном мозге, даже минимальная травма, которую пациент не воспринял как травму, может спровоцировать развитие субдуральной гематомы. Тем не менее, если нет явного травматического анамнеза, видимых повреждений на голове, синяков и ссадин, а также сопутствующих переломов костей черепа и контузионных очагов, вполне правомочно выставить диагноз «нетравматическая субдуральная гематома». Однако, как отмечают некоторые авторы, нередко нейрохирурги выставляют травматический генез субдуральной гематомы при полном отсутствии каких-либо внешних или анамнестических данных за травму [4].

Особую трудность представляют хронические субдуральные гематомы, которые могли формироваться и увеличиваться на протяжении нескольких недель и даже месяцев, когда еще более трудно доказать или опровергнуть их травматический характер. Так, выявить причину образования хронических субдуральных гематом не удастся почти у половины пациентов [5–7]. В этой связи не всегда понятно, куда относить такие состояния — к цереброваскулярной патологии или травме. Тем не менее, в отсутствие явных признаков травмы в анамнезе правомочно выставить нетравматический генез субдуральной гематомы [7–9].

Стоит отметить, что сложность разграничения травматических и нетравматических субдуральных гематом волнует не только клиницистов, но и врачей судебной медицины, особенно при неблагоприятном исходе лечения пациентов и судебных разбирательствах [10].

### Этиопатогенез и факторы риска

Наиболее часто встречаются односторонние НСГ, однако возможны и двусторонние гематомы [11, 12]. В отличие от ТСГ объяснить патогенез НСГ спонтанным разрывом мостиковых вен весьма затруднительно, поэтому ряд исследователей настаивает на тщательном поиске корковых аневризм и сосудистых мальформаций [13–15]. Тем не менее, цереброваскулярная патология при НСГ выявляется весьма редко. В обзоре литературы, проведенном Kulwin и соавторами (2014), выявлено только 30 аневризматических субдуральных кровоизлияний среди пациентов из проспективной базы данных пациентов за 2001–2013 гг. [14]. В серии наблюдений 181 разрыва артериовенозных мальформаций (АВМ), представленной Shotar и коллегами (2020), в 11 случаях (6 %) формировалась изолированная

субдуральная гематома. Авторы отметили, что в основном это было связано с разрывом дистальных аневризм афферентных сосудов АВМ [15]. Choi и коллеги (2015) описывают случай развития НСГ на фоне разрыва кортикальной микроальформации (размером до 5 мм), которая не визуализировалась на предоперационной ангиографии и была выявлена только на операции [16]. Voçjetâa и соавторы (2006) представили редкий случай формирования двусторонних острых субдуральных гематом на фоне разрыва аневризмы коммункантного сегмента внутренней сонной артерии, без сопутствующего субарахноидального кровоизлияния [11]. Fukushima и коллеги (2022) представили случай НСГ у молодого пациента, причиной которой явился разрыв артериовенозной фистулы [17]. В этой связи, несмотря на достаточную редкость цереброваскулярной патологии как причины НСГ, пациентам без выраженных нарушений в анализе крови и коагулограмме рекомендуется выполнять ангиографическое исследование [16–18].

Описаны случаи НСГ у пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе с лейкозами [19–23]. По некоторым данным, это может быть связано с метастазированием в твердую мозговую оболочку с нарушением венозного оттока и вторичным разрывом вен [20, 23]. Вызывает интерес когортное исследование Okholm и соавторов (2023), в котором было исследовано 2713 пациентов с НСГ. У 77 больных был выявлен рак в течение первого года наблюдения и у 272 пациентов впоследствии, что существенно выше, чем в популяции в целом [19].

Многие исследователи прием антикоагулянтов относят к самому значимому фактору риска НСГ [3, 6, 24, 25]. В зарубежной литературе даже встречается термин «варфарин-ассоциированные субдуральные гематомы» [26, 27]. По данным Aspegren и соавторов (2013), проанализировавших 239 пациентов с хроническими субдуральными гематомами, в 16 % случаев больные уверенно отрицали факт какой-либо травмы. Более половины из них принимали антикоагулянты или антиагреганты [6]. Пациенты с установленными стентами в сосудах и получающие двойную дезагрегантную терапию, как установили Mousa и коллеги (2023), имеют особенно повышенный риск образования НСГ [28]. По данным Garbossa и соавторов (2014), тромбоцитопения и тромбоцитопатия, в том числе лекарственно обусловленная, являются ведущими причинами образования НСГ [2]. В этой связи нарушение выработки факторов свертывания крови и тромбоцитопения у лиц с циррозом печени могут повышать риск НСГ.

По информации Lin и коллег (2017), при циррозе печени в три раза увеличен риск образования НСГ [29].

Однако прием антитромботической терапии является также фактором риска ТСГ, когда травма небольшой силы может вызвать образование обширной гематомы. Некоторые исследователи отмечают артериальный генез ряда НСГ. Depreitere и коллеги (2003) представили собственную серию наблюдений 13 пациентов с НСГ. В 9 случаях причиной НСГ была коагулопатия, в остальных случаях, по мнению авторов, НСГ имела гипертензионный генез и была связана с разрывом кортикальных артерий [3]. Другие исследователи также отмечают, что в формировании НСГ может участвовать разрыв корковых артерий, особенно при наличии других факторов риска: гипертоническая болезнь, прием антитромботической терапии [2, 30, 31].

Имеются сведения о том, что причиной образования НСГ может быть внутричерепная венозная гипертензия, в том числе связанная с нарушением венозного оттока по синусам, с вторичным разрывом корковых и мостиковых вен [4, 32]. По некоторым данным сахарный диабет является независимым фактором риска развития НСГ [33].

#### Тактика ведения пациентов

Тактика ведения, в том числе необходимость оперативного лечения, определяются объемом гематомы и наличием дислокации. В случаях НСГ применимы подходы к ведению пациентов с ТСГ. По данным утвержденных клинических рекомендаций «Очаговая травма головного мозга», утвержденных ассоциацией нейрохирургов России (2022 г.): «при острой субдуральной гематоме объемом более 35 см<sup>3</sup> толщиной более 10 мм или смещении срединных структур более 5 мм рекомендовано хирургическое удаление гематомы независимо от уровня бодрствования пострадавшего». При этом имеется важное дополнение о том, что «в отдельных случаях при незначительном превышении указанного объема субдуральной гематомы и компенсированном состоянии пострадавшего с отсутствием дислокационной симптоматики допустима консервативная тактика с динамическим КТ-контролем через 24–48 часов или при ухудшении состояния». Это особенно актуально для пациентов с НСГ, в том числе на фоне выраженных нарушений гемостаза, когда требуется определенное время для подготовки больного к операции.

Если причиной образования гематомы является обнаруженная сосудистая патология, в том числе артериальные аневризмы, то, учитывая высокий риск повторного разрыва, оперативное вмешательство должно быть выполнено в кратчайшие сроки.

Больших серий наблюдений по тактике ведения пациентов с НСГ нет. В большинстве случаев по данным серий наблюдений, описанных в научных публикациях, к пациентам с НСГ без выявленной сосудистой патологии относятся, как и к лицам с ТСГ в плане тактики оперативного лечения [8, 12, 22, 26, 28, 30]. Если НСГ имеет критический большой и развивается дислокационный синдром, операцию выполняют в экстренном порядке. Если пациент находится в компенсированном/субкомпенсированном состоянии без клиники дислокационного синдрома и имеет грубые нарушения гемостаза, проводят его предоперационную коррекцию.

#### Исходы лечения

Летальность от НСГ колеблется в пределах 15–55,6 % [3, 8, 22, 24, 34]. По данным Missori и соавторов (2000), прогностические факторы исхода НСГ и ТСГ не различались между собой и в первую очередь определялись уровнем угнетения сознания, возрастом пациента и сроком проведения оперативного вмешательства [35].

В исследовании Murthy и коллег (2003), куда вошли 2939 пациентов с субдуральными гематомами, было выявлено, что НСГ ассоциирована с повышенным риском развития ишемического инсульта в ближайшие 4 недели [36].

Ниже представлены три собственных клинических наблюдения ведения пациентов с НСГ.

#### Клинический случай № 1

Пациент К., 75 лет находился на лечении в отделении сосудистой хирургии с диагнозом: «Атеросклероз аорты, артерий нижних конечностей. Окклюзия наружной подвздошной артерии, общей бедренной артерии справа. Хроническая ишемия нижней конечности III ст. справа по А. В. Покровскому. Сопутствующий диагноз: ГБ III ст. Риск 4. Сопутствующий: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК. Персистирующая форма фибрилляции предсердий. СН II А (II ФК по NYHA). Состояние после перенесенного ОНМК в 2016 г. Состояние после ампутации левой нижней конечности (травма) в 1979 г.». Пациент регулярно принимал ацетилсалициловую кислоту 100 мг, эликвис 5 мг по 1 таб. 2 раза в день.

По срочным показаниям выполнено оперативное лечение: эндартерэктомия из глубокой бедренной артерии, подвздошно-глубокобедренное шунтирование. Послеоперационный период протекал стабильно, пациент получал двойную антитромботическую терапию.

На 10-е сутки после операции у больного развился генерализованный судорожный приступ, вызван

дежурный невролог. На момент осмотра пациент в глубоком оглушении, правосторонний гемипарез до 2 баллов. По МСКТ головного мозга определяется субдуральная гематома в левой лобно-теменно-затылочной области, максимальной толщиной 4 см, с дислокацией срединных структур мозга 1 см (рис. 1). При исследовании сосудов головного мозга цереброваскулярной патологии не обнаружено.

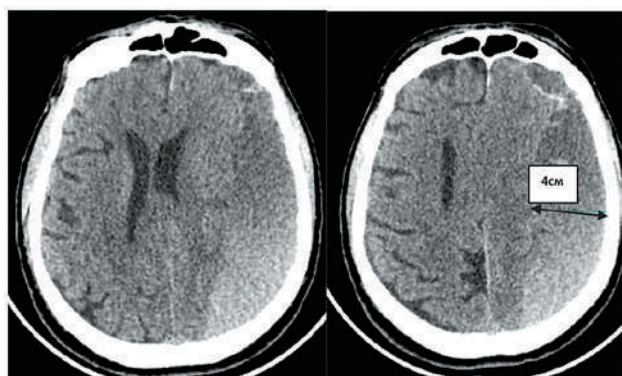
Учитывая отсутствие факта травмы при нахождении пациента в стационаре, а также данных за травму в анамнезе, отсутствие на голове и теле синяков и ссадин, выставлен диагноз «нетравматическая субдуральная гематома». Учитывая изоденсную плотность гематомы, ее большой размер, дислокацию срединных структур 1 см при субкомпенсированном состоянии больного, возможно предположить ее подострое развитие, с давностью образования от 3 до 10

дней и постепенным увеличением до критического объема. При этом изоденсная плотность, более характерная для подострых гематом, могла быть также обусловлена сниженным уровнем гемоглобина и гематокрита у пациента: гемоглобин 108 г/л, гематокрит 32,7 %.

По данным коагулограммы нарушений нет: протромбиновый индекс по Квику — 75 %, МНО — 1,31, АЧТВ — 27 сек., фибриноген — 4,18 г/л.

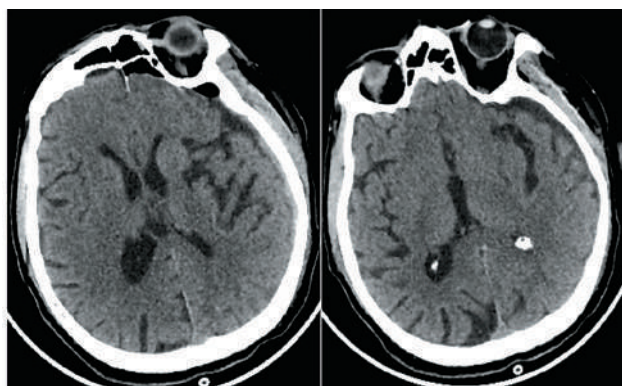
Выполнено экстренное оперативное лечение: костно-пластическая трепанация черепа, удаление субдуральной гематомы. На контрольных снимках гематома удалена, дислокации срединных структур нет (рис. 2).

На следующие сутки после операции пациент в ясном сознании, правосторонний гемипарез регрессировал. Выписан на 12-е сутки после операции без неврологического дефицита.



**Рис. 1.** МСКТ головного мозга пациента К. Субдуральная гематома левого полушария. Стрелкой обозначена максимальная толщина гематомы — 4 см

**Figure 1.** MSCT of the brain of patient K. Subdural hematoma of the left hemisphere. The arrow indicates the maximum thickness of the hematoma — 4 cm



**Рис. 2.** МСКТ головного мозга пациента К. 1-е сутки после операции. Субдуральная гематома удалена, дислокации срединных структур нет

**Figure 2.** MSCT of the brain of patient K. 1st day after surgery. Subdural hematoma removed, no dislocation of midline structures



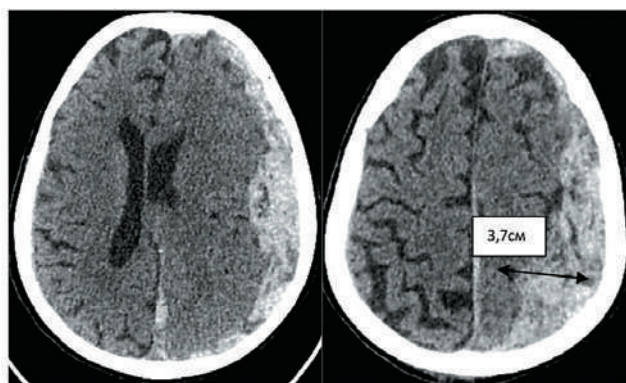
**Клинический случай № 2**

Пациентка К., 66 лет находилась на лечении в отделении гнойной хирургии с диагнозом: «Атеродиабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей. Обширная гнойно-некротическая рана левой стопы, сухая гангрена левой стопы. Сопутствующий: ХСН с сохраненной ФВ (58 %) II Б ст. (III ФК NYHA). Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст., Риск 4». Больная получала двойную антитромботическую терапию (варфарин и аспирин). В стационаре назначалась инфузионная, сахароснижающая и антибактериальная терапия. Готовилась к оперативному лечению на стопе. На 8-е сутки нахождения в стационаре внезапно состояние пациентки ухудшилось, потеряла сознание. Переведена в реанимационное отделение, выполнена интубация трахеи, ИВЛ. В экстрен-

ном порядке проведена МСКТ головного мозга. Определяется полушарная субдуральная гематома слева, максимальной толщиной до 3,7 см, с переходом в межполушарную щель, дислокация срединных структур 8 мм.

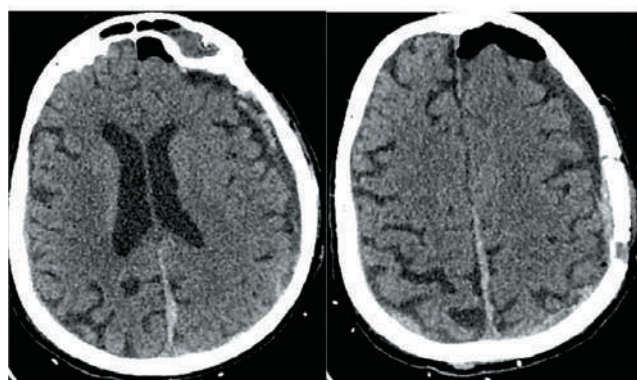
Учитывая отсутствие факта травмы за период нахождения пациентки в стационаре, отсутствие видимых повреждений, ссадин и синяков на теле и голове, выставлен диагноз «нетравматическая субдуральная гематома». Выраженных отклонений в анализе крови не определяется, по данным коагулограммы отмечается снижение АЧТВ до 23 сек., протромбина по Квику до 51 %, МНО — 1,65.

По экстренным показаниям выполнено оперативное вмешательство: костно-пластическая трепанация черепа, удаление острой субдуральной гематомы. На следующие сутки после операции на контрольной МСКТ положительная динамика:



**Рис. 3. МСКТ головного мозга пациентки К. Острая субдуральная гематома левого полушария. Стрелкой обозначена максимальная толщина гематомы — 3,7 см**

**Figure 3. MSCT of the brain of patient K. Acute subdural hematoma of the left hemisphere. The arrow indicates the maximum thickness of the hematoma — 3.7 cm**



**Рис. 4. МСКТ головного мозга пациентки К. 1-е сутки после операции. Субдуральная гематома удалена, дислокации срединных структур нет**

**Figure 4. MSCT of the brain of patient K. 1st day after surgery. The subdural hematoma was removed, there was no dislocation of the midline structures**

субдуральная гематома удалена, дислокации срединных структур нет (рис. 4).

Несмотря на положительную динамику по МСКТ, состояние пациентки оставалось тяжелым, развилась полиорганная недостаточность, и больная умерла на 20-е сутки после операции.

### Клинический случай № 3

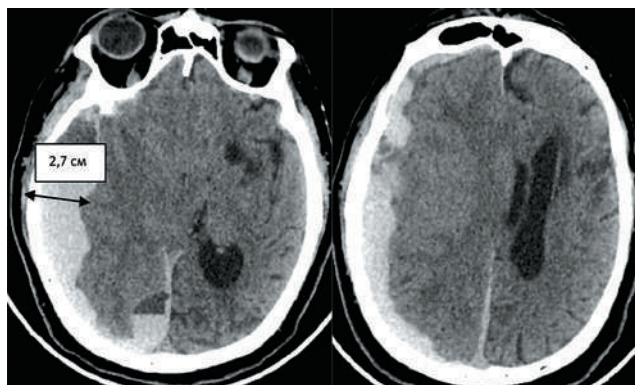
Пациент Т., 58 лет доставлен в приемный покой в тяжелом состоянии с нарушением уровня сознания. Со слов родственника, после ночного сна у мужчины отмечалась нечеткость речи, позже стал сонлив, заторможен. Известно, что четыре месяца назад перенес ишемический кардиоэмболический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. В анамнезе протезирование митрального клапана механическим протезом. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Пациент получал двойную

анти тромботическую терапию (варфарин и кардиомагнил). На момент осмотра больной в сопоре, левосторонняя гемиплегия. Экстренно выполнена МСКТ головного мозга. Выявлена острая субдуральная гематома правого полушария толщиной до 2,7 см, с переходом на межполушарную щель, дислокация срединных структур 1,6 см (рис. 5).

По данным лабораторных исследований обращает на себя внимание повышение МНО до 7,1, снижение протромбина по Квику до 9 %.

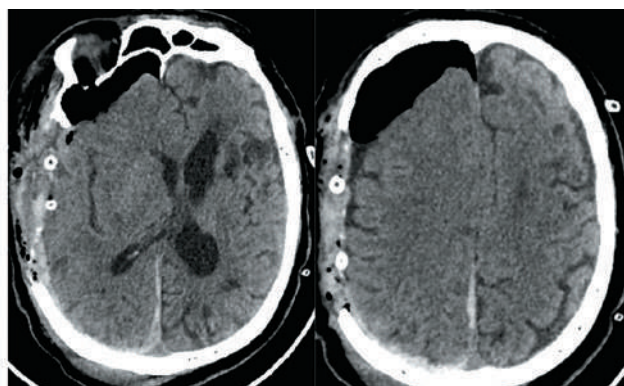
На основании отсутствия травматического анамнеза, отсутствия ссадин, синяков и точек приложения на теле и голове, а также высокого показателя МНО на фоне бесконтрольного приема варфарина выставлен диагноз «нетравматическое субдуральное кровоизлияние».

По экстренным показаниям выполнено оперативное вмешательство: резекционная трепанация



**Рис. 5. МСКТ головного мозга пациента Т. Острая субдуральная гематома правого полушария. Стрелкой обозначена максимальная толщина гематомы — 2,7 см**

**Figure 5. MSCT of the brain of patient T. Acute subdural hematoma of the right hemisphere. The arrow indicates the maximum thickness of the hematoma — 2.7 cm**



**Рис. 6. МСКТ головного мозга пациента Т. 1-е сутки после операции. Субдуральная гематома удалена, дислокация срединных структур уменьшилась до 7 мм**

**Figure 6. MSCT of the brain of patient T. 1st day after surgery. The subdural hematoma was removed, the dislocation of the midline structures decreased to 7 mm**

череп в правой лобно-теменно-височной области, удаление острой субдуральной гематомы. На контрольном МСКТ гематома удалена, дислокация уменьшилась до 7 мм (рис. 6).

На следующие сутки после операции пациент экстубирован, в оглушении. Выписан на 17-е сутки с функциональным статусом Рэнкин 3.

Во всех трех представленных нами клинических случаях НСГ образовывалась у пациентов, принимающих двойную антитромботическую терапию (антикоагулянт + антиагрегант), однако выраженное повышение МНО отмечено только в третьем клиническом наблюдении (МНО — 7,1). Также представляет интерес, что во всех наблюдениях гематомы имели очень большой объем и степень срединной дислокации. Во всех случаях после операции достигнуто полное удаление гематомы. Одна пациентка погибла после вмешательства от внечерепных причин, из-за развития декомпенсации сопутствующей соматической патологии и полиорганной недостаточности.

### Заключение

Нетравматические субдуральные гематомы в структуре нетравматических внутричерепных кровоизлияний встречаются редко и могут быть как острыми, так и хроническими. Наиболее часто НСГ встречаются у пожилых пациентов, принимающих антитромботическую терапию, особенно при развитии выраженных нарушений в системе гемостаза. При этом полностью исключить факт травмы, особенно незначительной, иногда затруднительно, в частности из-за возрастных нарушений памяти у некоторых пациентов. Могут быть и иные причины развития НСГ, в том числе разрыв аневризм, мальформаций, артериовенозных фистул. Все это нужно учитывать, особенно у молодых пациентов, и при отсутствии факта травмы выполнять предоперационную МСКТ-ангиографию.

В целом подходы к отбору пациентов с НСГ на оперативное лечение соответствуют подходам при травматических субдуральных гематомах, кроме того, что часто требуется периоперационная коррекция имеющихся нарушений в системе гемостаза.

### Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Потапов А. А., Крылов В. В., Гаврилов А. Г. и др. Рекомендации по диагностике и лечению тяже-

лой черепно-мозговой травмы. Часть 3. Хирургическое лечение (опции). *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2016;80(2):93–101. <https://doi.org/10.17116/neiro201680293-101>

Potapov AA, Krylov VV, Gavrilov AG, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Part 3. Surgical management of severe traumatic brain injury (Options). *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2016;80(2):93–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro201680293-101>

2. Garbossa D, Altieri R, Calamo Specchia FM, et al. Are acute subdural hematomas possible without head trauma? *Asian journal of neurosurgery*. 2014;9(4):218–222. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.146612>

3. Depreitere B, Van Calenbergh F, van Loon J. A clinical comparison of non-traumatic acute subdural haematomas either related to coagulopathy or of arterial origin without coagulopathy. *Acta neurochirurgica*. 2003;145(7):541–546. <https://doi.org/10.1007/s00701-003-0020-7>

4. Orde MM. Non-traumatic acute subdural hemorrhage due to cranial venous hypertension. *Academic Forensic Pathology*. 2019;9(1–2):33–43. <https://doi.org/10.1177/1925362119851114>

5. Adhiyaman V, Asghar M, Ganeshram KN, Bhowmick BK. Chronic subdural haematoma in the elderly. *Postgraduate medical journal*. 2002;78(916):71–75. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.916.71>

6. Aspegren OP, Astrand R, Lundgren MI, et al. Anticoagulation therapy a risk factor for the development of chronic subdural hematoma. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(7):981–984. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2012.10.008>

7. Lee KS. Chronic subdural hematoma in the aged, trauma or degeneration? *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2016;59(1):1–5. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.59.1.1>

8. De Carvalho D, Almenawer S, Lozej M, et al. Spontaneous chronic subdural hematoma in a 22-year-old healthy woman. *World neurosurgery*. 2013;80(5):654.e9–11. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.11.065>

9. Patnaik A, Sharma A, Sahu RN, et al. Spontaneous recurrent chronic subdural hematoma in a young woman. *Indian Journal of Neurosurgery*. 2019;08(02):142–144. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694852>

10. Шилова М. А., Друк И. В., Глоба И. В. Изменения сосудистого русла головного мозга при внезапной смерти лиц молодого возраста. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2018;61(1):55–59. <https://doi.org/10.17116/sudmed201861155-59>

Shylova MA, Druk IV, Globa IV. Changes in the brain vascular bed associated with sudden death of young subjects. *Forensic Medical Expertise*. 2018;61(1):55–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201861155-59>

11. Boujemâa H, Góngora-Rivera F, Barragán-Campos H, et al. Bilateral acute subdural hematoma from



- ruptured posterior communicating artery aneurysm. A case report. *Interventional Neuroradiology*. 2006;12(1):37–40. <https://doi.org/10.1177/159101990601200107>
12. Hesselbrock RR. Bi-lateral non-traumatic subdural hematoma. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2012;83(12):1186–1187. <https://doi.org/10.3357/ase.3551.2012>
  13. Caton MT Jr, Wiggins WF, Nuñez D. Non-traumatic subdural hemorrhage: beware of ruptured intracranial aneurysm. *Emergency Radiology*. 2019;26(5):567–571. <https://doi.org/10.1007/s10140-019-01691-2>
  14. Kulwin C, Bohnstedt BN, Payner TD, et al. Aneurysmal acute subdural hemorrhage: prognostic factors associated with treatment. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(8):1333–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.12.010>
  15. Shotar E, Sourour NA, Premat K, et al. Acute subdural hematomas in ruptured brain arteriovenous malformations: association with distal flow-related aneurysms. *Clinical Neuroradiology*. 2020;30(2):305–312. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00771-7>
  16. Choi HJ, Lee JI, Nam KH, et al. Acute Spontaneous Subdural Hematoma due to Rupture of a Tiny Cortical Arteriovenous Malformation. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2015;58(6):547–549. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.58.6.547>
  17. Fukushima Y, Matsuda K, Yoshino Sh, et al. A pure acute subdural hematoma presenting with a diploic arteriovenous fistula: case report and literature review. *Journal of Neuroendovascular Therapy*. 2022;16(2):123–126. <https://doi.org/10.5797/jnet.cr.2020-0206>
  18. Thapa A, Bidur K, Shakya B. Pure acute-on-chronic subdural hematoma due to ruptured posterior communicating artery aneurysm: unsuspecting entity. *World Neurosurgery*. 2018;114:335–338. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.211>
  19. Okholm SH, Nagy D, Farkas DK, et al. Non-traumatic subdural hematoma and cancer: a cohort study. *Clinical Epidemiology*. 2023;8(15):629–633. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S408667>
  20. Liu X, Gao C, Yuan J, et al. Subdural haematomas drain into the extracranial lymphatic system through the meningeal lymphatic vessels. *Acta Neuropathologica Communications*. 2020;8(1):16. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-0888-y>
  21. Irfan M, Kurakula S, Singh H, et al. Non-traumatic chronic subdural hematoma with myelodysplastic syndrome: a case report. *Cureus*. 2023;15(3):e36–110. <https://doi.org/10.7759/cureus.36110>
  22. Shi X-Y, Zhang J-X, Tang Z-X, et al. Severe spontaneous acute arterial subdural hematoma as an initial symptom of chronic myeloid leukemia. *British Journal of Neurosurgery*. 2023;37(6):1721–1724. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1885625>
  23. Zheng JX, Tan TK, Kumar DS, et al. Subdural haematoma due to dural metastases from bronchogenic carcinoma in a previously well patient: an unusual cause of non-traumatic recurrent intracranial haematomata. *Singapore Med J*. 2011;52(4):e66–69.
  24. Ledić D, Girotto D, Pal S, et al. Risk factors for subdural bleeding in elderly population. *Collegium antropologicum*. 2014;38(4):1195–1198.
  25. Seo JG, Yang J, Lee JH, et al. Comparisons of radiological and clinical characteristics between traumatic and non-traumatic subdural hematoma patients. *Korean Journal of Neurotrauma*. 2021;17(1):34–40. <https://doi.org/10.13004/kjnt.2021.17.e9>
  26. Yeon JY, Kong DS, Hong S-C. Safety of early warfarin resumption following burr hole drainage for warfarin-associated subacute or chronic subdural hemorrhage. *Journal of neurotrauma*. 2012;1;29(7):1334–1341. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2074>
  27. Roguski M, Wu K, Riesenburger RI, et al. Mild elevations of international normalized ratio at hospital Day 1 and risk of expansion in warfarin-associated subdural hematomas. *Journal of Neurosurgery*. 2013;119(4):1050–1057. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS121946>
  28. Mousa A, Hassan A, Oudah B, et al. Acute spontaneous subdural hematoma in a patient with an end-stage renal disease after starting dual antiplatelet therapy post drug-eluting stent insertion: a case report. *Cureus*. 2023;15(7):e41761. <https://doi.org/10.7759/cureus.41761>
  29. Lin YT, Cheng YK, Lin CL, et al. Increased risk of subdural hematoma in patients with liver. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017;110(12):815–820. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx167>
  30. Ishii T, Sawauchi S, Taya K, et al. Acute spontaneous subdural hematoma of arterial origin. *No shinkei geka. Neurological surgery*. 2004;32(12):1239–1244.
  31. Naama O, Belhachmi A, Ziadi T, et al. Acute spontaneous subdural hematoma: an unusual form of cerebrovascular accident. *Journal of neurosurgical sciences*. 2009;53(4):157–159.
  32. Chakker P, Gupta M, Marasakatla S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated subdural hematoma: a case series on clinical presentation and management. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2023;26(5):778–781. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_346\\_23](https://doi.org/10.4103/aian.aian_346_23)
  33. Wang IK, Chen HJ, Cheng YK, et al. Subdural hematoma in diabetic patients. *European Journal of Neurology*. 2015;22(1):99–105. <https://doi.org/10.1111/ene.12538>
  34. Power A, Hamady M, Singh S, et al. High but stable incidence of subdural haematoma in haemodialysis-a single-centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(7):2272–2275. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq013>
  35. Missori P, Fenga L, Maraglino C, et al. Spontaneous acute subdural hematomas. A clinical comparison with traumatic acute subdural hematomas. *Acta neuro-*



*chirurgica*. 2000;142(6):697–701. <https://doi.org/10.1007/s007010070115>

36. Murthy SB, Wu X, Diaz I, et al. Non-traumatic subdural hemorrhage and risk of arterial ischemic events. *Stroke*. 2020;51(5):1464–1469. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028510>

**Информация об авторах:**

Шнякин Павел Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»;

Казадаева Инна Александровна — врач-невролог;

Шульженко Полина Дмитриевна — студент VI курса лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого.

**Authors information:**

Pavel G. Shnyakin, MD, PhD, DSc, Professor, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”;

Inna A. Kazadaeva, MD, neurologist;

Polina D. Shulzhenko, 6th year Student at the Faculty of Medicine of the Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖИРЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ

Никитина И. Л., Вторникова Н. И., Кельмансон И. А.

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

**Контактная информация:**

Кельмансон Игорь Александрович,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 14.07.2025  
и принята к печати 16.09.2025

### Резюме

**Введение.** Ожирение у подростков является широко распространенным и клинически гетерогенным заболеванием. **Цель исследования.** Изучение клинического разнообразия проявлений наиболее значимых осложнений ожирения у мальчиков-подростков. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 104 подростка 14–17 лет с ожирением (код МКБ-10 E66.0). Проводилось комплексное обследование, включавшее оценку анамнеза, антропометрию, гормональный профиль (ЛГ, ФСГ, тестостерон, киспептин и др.), биохимические показатели крови (липиды, глюкоза), УЗИ сердца и брюшной полости, измерение артериального давления. Для анализа данных использовались методы описательной статистики и модель Раша. **Результаты.** Определены 3 клинических фенотипа лиц с гетерогенными склонностями к развитию осложнений. Пациенты первого фенотипа имели максимальную вероятность формирования нарушений метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистых осложнений. Для представителей второго была характерна в субмаксимальной степени инсулинорезистентность и в меньшей — дислипидемия, вероятность артериальной гипертензии была минимальной. Для третьего был характерен максимальный риск развития дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени, а риск нарушений метаболизма глюкозы был минимальным. Самый высокий потенциал формирования всех осложнений отмечался у представителей первого клинического фенотипа, заметно превышая показатели второго и третьего. Выявлена ассоциация высокой склонности к артериальной гипертензии с более высокими оценками полового развития по шкале Таннера. **Выводы.** Мальчики-подростки с ожирением имеют различную склонность к формированию отдельных вариантов осложнений. Артериальная гипертензия имеет тенденции к ассоциации с инсулинорезистентностью, дислипидемия — с неалкогольной жировой болезнью печени. Уровень тестостерона и стадия полового развития имеют прогностическое значение в отношении развития клинического фенотипа, характеризующегося повышенной склонностью к формированию артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, подростки

Для цитирования: Никитина И.Л., Вторникова Н.И., Кельмансон И.А. Клинические фенотипы осложнений ожирения у мальчиков-подростков. Трансляционная медицина. 2025;12(4):397-414. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-397-414. EDN: KQZOJG

## CLINICAL PHENOTYPES OF OBESITY COMORBIDITY IN ADOLESCENT BOYS

Irina L. Nikitina, Natalia I. Vtornikova, Igor A. Kelmanson

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Igor A. Kelmanson,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Received July 14, 2025; accepted September  
16, 2025

### Abstract

**Introduction.** Obesity in adolescents is a highly prevalent and clinically heterogeneous disorder. **Objective.** To study the clinical diversity of the most significant obesity-related complications in adolescent boys. **Materials and Methods.** The study included 104 adolescents aged 14–17 years with obesity (ICD-10 code E66.0). A comprehensive examination was conducted, which included assessment of medical history, anthropometry, hormonal profile (LH, FSH, testosterone, kisspeptin, etc.), blood biochemical parameters (lipids, glucose), echocardiography and abdominal ultrasound, and blood pressure measurement. Data analysis was performed using descriptive statistics and Rasch mixture modeling. **Results.** Three distinct clinical phenotypes with heterogeneous propensities for developing complications were identified. Patients in the first phenotype had the highest likelihood of developing disorders of glucose metabolism and cardiovascular complications. The second phenotype was characterized by a prominent degree of insulin resistance and, to a lesser extent, dyslipidemia, while the probability of arterial hypertension was minimal. The third phenotype was defined by the highest risk of dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease, with a minimal risk of glucose metabolism disorders. The overall potential for developing the full spectrum of complications was highest in the first clinical phenotype, significantly exceeding the levels observed in the second and third. A strong association was found between a high propensity for arterial hypertension and more advanced stages of pubertal development according to the Tanner scale. **Conclusions.** Adolescent boys with obesity exhibit varying predispositions to specific types of complications. Arterial hypertension shows a tendency to associate with insulin resistance, while dyslipidemia is linked to non-alcoholic fatty liver disease. Testosterone levels and pubertal stage have prognostic value for identifying the clinical phenotype characterized by an increased susceptibility to arterial hypertension.

**Key words:** adolescents, comorbidity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, obesity

*For citation: Nikitina IL, Vtornikova NI, Kelmanson IA. Clinical phenotypes of obesity comorbidity in adolescent boys. Translational Medicine. 2025;12(4):397-414. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-397-414. EDN: KQZOJG*

**Список сокращений:** АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ЛГ — лютеинизирующий гормон, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ТС — тестостерон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, MRM — Mixture Rasch Model (смешанная модель Раша).

## Введение

Ожирение у детей и подростков остается актуальной проблемой современного здравоохранения [1]. Заболеваемость детским ожирением растет, несмотря на мероприятия по его лечению и профилактике [2, 3]. Свою роль в этом играют распространенные гиподинамия и гипокинезия, употребление высококалорийной пищи, в том числе с высоким содержанием кулинарных жиров [4]. Считается, что дети и подростки более склонны к развитию ожирения, так как механизмы регуляции аппетита у них менее устойчивы к дезадаптирующим условиям окружающей среды [5]. Общепринятым подходом к определению ожирения в детском и подростковом возрасте является индекс массы тела (ИМТ) как приемлемый косвенный показатель, отражающий количество жировой ткани в организме. Значение ИМТ, превышающее более чем на 2 стандартных отклонения значение медианы, предусмотренное референтными величинами ВОЗ, рассматривается как порог диагностики ожирения у детей 5–19 лет [6].

Ожирение выступает в роли фактора риска развития ряда осложнений. В частности, для ожирения характерны нарушения углеводного обмена, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушения темпов полового развития, синдром гиперандрогении, синдром апноэ-гипопноэ, нарушения опорно-двигательной системы и желчнокаменная болезнь [7–11].

К числу механизмов, способствующих возникновению осложнений ожирения и обуславливающих связь отдельных вариантов осложнений, относят дисфункцию жировой ткани, которая приводит к хроническому воспалению, резистентности к инсулину и накоплению жира в таких органах, как печень и сердце, что вызывает метаболические и органоспецифические осложнения [9–11].

Большого практического интереса заслуживает риск формирования тех или иных осложнений у отдельных пациентов с ожирением. На сегодняшний день сложилось понимание того, что даже при наиболее распространенном варианте ожирения, который по формальным признакам укладывается в диагноз «экзогенно-конституциональное» («простая форма ожирения», «ожирение, обусловленное избыточным поступлением

энергетических ресурсов»), наблюдается значимая гетерогенность клинических проявлений заболевания, в том числе у пациентов подростковой группы. Гетерогенность охватывает целый ряд аспектов: пищевое поведение, эмоциональную и поведенческую сферы, качество сна, темпы полового развития и многие другие [12]. Фактически большинство клинических и лабораторных показателей потенциально являются факторами гетерогенности ожирения, и, как следствие, диагностированные осложнения ожирения также могут быть весьма вариативны у отдельных пациентов. Ряд исследований, проведенных среди взрослых пациентов с ожирением, предполагал поиск отдельных групп, характеризующихся сходными рисками формирования осложнений и их сочетаний, связанных с изменением поведения, психосоциальными факторами, кардиоваскулярными и метаболическими нарушениями. При этом были описаны такие классы пациентов с ожирением, как лица с низким риском формирования осложнений, с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, метаболических нарушений, нарушений сна и психического здоровья, кардиометаболических нарушений, а также комплексных осложнений [13–16]. Сочетание таких осложнений ожирения, как развитие кардиоваскулярной патологии, прежде всего артериальной гипертензии, а также дислипидемии и сахарного диабета 2 типа, приводит к более тяжелому течению основного заболевания.

Применительно к подростковому возрасту наличие отдельных классов пациентов с теми или иными вариантами осложнений ожирения изучено недостаточно. Имеющиеся данные касаются, прежде всего, наличия отдельных классов пациентов с той или иной степенью выраженности нарушений метаболизма углеводов [17]. В то же время сведения о наличии подобных классов имеют большое практическое значение с точки зрения индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

Целью настоящего исследования стало изучение клинического разнообразия проявлений наиболее значимых осложнений ожирения у мальчиков-подростков с описанием отдельных клинических фенотипов пациентов, характеризующихся повышенной вероятностью формирования определенных осложнений данного заболевания.

## Пациенты и методы

В исследование были включены 104 мальчика-подростка в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: код E.66.0, «ожирение, обусловленное



избыточным поступлением энергетических ресурсов»), проходившие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период 2021–2024 гг. Все подростки проживали в городских условиях. Дети не имели признаков острых заболеваний или обострений хронических заболеваний на момент включения в исследование. У всех подростков диагностировано ожирение согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и Национальным рекомендациям Российской Федерации: индекс массы тела — более 2 стандартных отклонений выше медианы для данного пола и возраста. Критериями исключения из исследования были наличие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические, наличие установленных иных заболеваний, сопровождающихся развитием ожирения (МКБ-10 коды: E66.1, E66.2, E66.8, E66.9, E67.8).

Изучался наследственный анамнез, анамнез жизни, включая важнейшие перинатальные характеристики, на основе беседы с подростками, родителями, а также анализа доступной медицинской документации. Клиническое обследование выполнялось в соответствии со стандартными протоколами. Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет показателя индекса массы тела по формуле [масса (кг)/рост (м<sup>2</sup>)]. Интерпретация значений ИМТ осуществлялась на основе референтных таблиц ВОЗ (2007 г.) с оценкой Z-score. Показатели полового развития определялись по принятой методике [18].

Лабораторное обследование проводилось в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Определялись уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона (ТС). Исследование концентрации киссептина, динорфина и нейрокина в плазме крови проводилось наборами реактивов ELISA Kit For Kisspeptin 1 (KISS1), For Big Dynorphin (Dyn) и for Neurokinin B (NKB) соответственно (Cloud-Clone Corp.) [19]. Биохимический анализ крови включал изучение липидограммы (с определением общего холестерина, уровней липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицеридов). Уровень глюкозы плазмы натощак оценивали глюкозооксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect 8000, США. Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов ELECSYS Insulin для анализатора Roche Diagnostics Cobas e411, ROCHE, Германия. Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR-Homeostasis

Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле:

$$(\text{нт-Инс (мкМЕ/мл)} \times \text{нт-Глк (ммоль/л)})/22.5,$$

где нт-Инс — инсулин натощак, нт-Глк — глюкоза натощак.

Проводилось инструментальное обследование, в том числе определение показателей артериального давления, ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости.

Наличие отдельных вариантов осложнений ожирения основывалось на принятых критериях [7].

Статистический анализ включал в себя традиционные методы описательной и аналитической статистики. Кроме того, с целью выявления латентных классов пациентов, характеризующихся различной склонностью к формированию отдельных осложнений ожирения, использовалось смешанное моделирование Раша (Mixture Rasch Model — MRM).

Методика моделирования Раша в классическом виде исходит из того, что вероятность достижения того или иного результата зависит от индивидуальной способности (склонности) индивида достичь соответствующего результата ( $\vartheta$ ) и сложности реализации этого результата ( $\delta$ ). Смешанная модель Раша, кроме того, предполагает, что имеются отдельные латентные классы (в контексте исследования: клинические фенотипы), или группы индивидов, с разными способностями, для которых трудности отдельных задач и их способности выполнить отдельные задачи неодинаковы. При использовании модели Раша как способности индивидов, так и сложности задач выражаются в одинаковых единицах измерения: логитах (логарифмах шансов), что позволяет непосредственно сопоставлять эти параметры. Причем средняя способность индивида и средняя сложность задачи оцениваются значением логита, равным нулю, способности и сложности выше среднего — положительными значениями, ниже среднего — отрицательными.

В контексте настоящего исследования показатель «способности» индивида призван отражать его большую или меньшую склонность к формированию осложнений ожирения, а «трудность задачи» — большую или меньшую вероятность возникновения того или иного осложнения (более «легкая» задача означает, что данное осложнение возникает у пациента с большей вероятностью).

Приемлемость анализируемых данных для модели Раша оценивается на основе показателей соответствия (fit-statistics: in-fit, out-fit), которые демонстрируют, насколько отдельные рассматриваемые показатели (в данном случае — наличие того или

иного осложнения) поддерживают неразрывность шкалы модели. При этом оптимальным считается значение, равное 1, а приемлемыми — значения в диапазоне от 0,5 до 1,5 [20]. Значения, существенно превышающие величину, равную 1, свидетельствуют о том, что конкретный признак плохо вписывается в модель (misfit) и плохо прогнозируется. Напротив, значения, близкие к нулю, свидетельствуют об избыточной предсказуемости признака (overfit) [21]. Использование MRM было направлено на выявление отдельных латентных классов подростков с ожирением, характеризующихся различной склонностью к формированию осложнений в целом и к формированию отдельных конкретных вариантов осложнений. Оптимальное число латентных классов основывалось на изучении информационных критериев: AIC (Akaike information criterion), BIC (Bayes information criterion), причем оптимальному числу латентных классов соответствуют минимальные значения указанных критериев [23].

Был осуществлен последующий (post-hoc) анализ, направленный на выявление различий между подростками, отнесенными к отдельным латентным классам (клиническим фенотипам), по важнейшим клиническим показателям.

Оценка статистической значимости различий распределения обследованных детей по качественным признакам основывалась на критерии  $\chi^2$ , а выраженность эффекта, связанного с такими различиями, оценивалась на основе критерия V Крамера (Cramer's V), при этом значениям критерия  $\leq 0,2$  соответствовала малая выраженность эффекта, значениям выше 0,2 и до 0,6 включительно — средняя выраженность эффекта, а значениям свыше 0,6 — высокая выраженность эффекта [22]. Оценка значимости различий по количественным признакам основывалась на критерии Краскела-Уоллиса, а выраженность эффекта, связанного с такими различиями, оценивалась на основе критерия  $\epsilon^2$ , причем значению менее 0,06

**Таблица 1. Важнейшие характеристики обследованных подростков**

**Table 1. The most important characteristics of the examined adolescents**

Параметр	Пациенты (n=104)
<b>Возраст, лет</b>	
среднее (С.О.)	15,3 (1,4)
диапазон	13,0–17,9
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	
среднее (С.О.)	35,5 (6,7)
диапазон	24,5–64,3
<b>z-скор ИМТ*</b>	
среднее (С.О.)	3,2 (0,9)
диапазон	1,9–6,1
<b>Степень ожирения</b>	
1	24 (23.1 %)
2	22 (21.2 %)
3	30 (28.8 %)
Морбидное	28 (26.9 %)

Примечание: \*на основе нормативов ВОЗ 2007 г.;  
С.О. — среднеквадратическое отклонение.

Note: \*based on the WHO standards of 2007;  
S.D. — standard deviation.

соответствует малая выраженность эффекта, значениям от 0,06 до 0,14 — средняя, а значениям свыше 0,14 — высокая выраженность эффекта [22].

Прогностическая роль уровня тестостерона в плазме крови у обследованных подростков в отношении принадлежности к тому или иному выявленному клиническому фенотипу была изучена с помощью полиномиального логистического регрессионного анализа. Выраженность эффекта оценивалась по величине коэффициента детерминации ( $R^2$ ), причем значения, равные 0,02, 0,13 и 0,26, соотносились с малой, средней и высокой выраженностью эффекта соответственно [22].

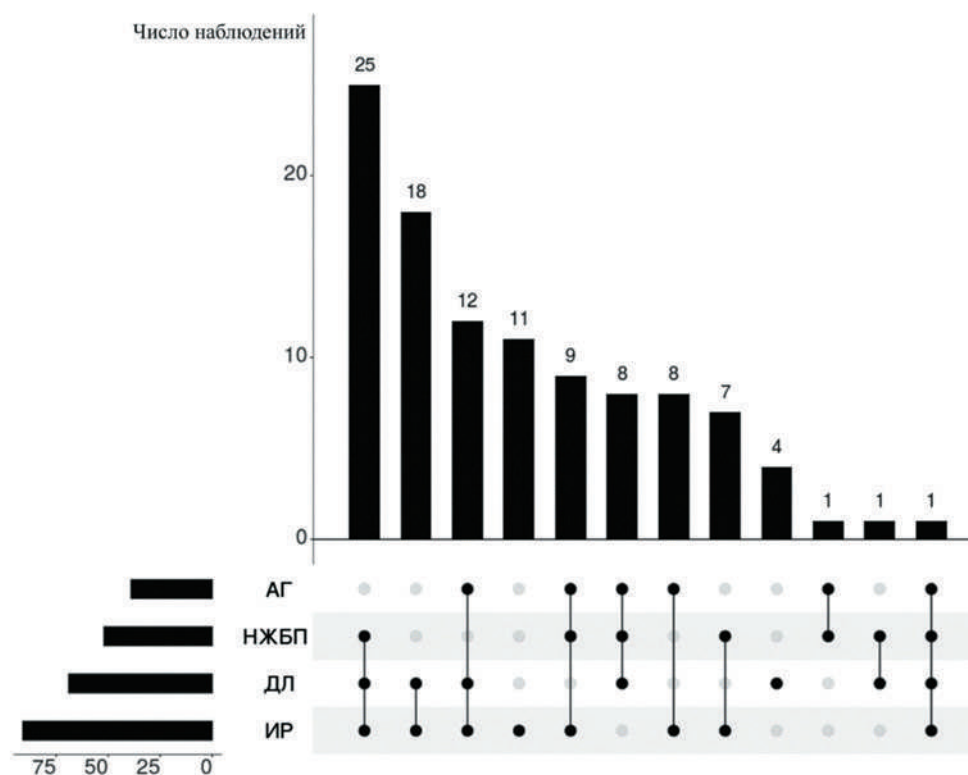
Анализ проводился с использованием прикладной статистической программы JAMOV 2.3.28 [23]. Уровень статистической значимости был установлен при значении  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено этическим комитетом. У пациентов или их представителей было получено информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

В исследовании участвовали 104 мальчика-подростка, их средний возраст составил  $15,3 \pm 1,4$  года (среднее  $\pm$  среднее квадратическое отклонение). Значение z-скор ИМТ составило  $3,2 \pm 0,9$  при диапазоне 1,9–6,1 и при диапазоне ИМТ 24,5–64,3. Важнейшие характеристики обследованных подростков представлены в таблице 1.

На рисунке 1 представлена частота выявленных осложнений и их сочетаний у обследованных подростков. Наиболее распространены в исследуемой выборке были инсулинорезистентность (90 случаев из 104), дислипидемия (68 случаев из 104 наблюдений), НЖБП (51 случай из 104 наблюдений), артериальная гипертензия (38 случаев из 104 наблюдений). Иные варианты осложнений встречались лишь у отдельных обследованных пациентов. Часто определялось сочетание инсулинорезистентности, дислипидемии и НЖБП (у 25 пациентов), инсулинорезистентности и дислипидемии (у 18 пациентов). Примечательно, что в целом диагностированные



**Рис. 1. Частота выявленных осложнений и их сочетаний у подростков с ожирением**

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ДЛ — дислипидемия, ИР — инсулинорезистентность.

**Figure 1. The frequency of identified complications and their combinations in obese adolescents**

Note: AH — arterial hypertension, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease, DL — dyslipidemia, IR — insulin resistance.

патологии встречались в различных сочетаниях, и наличие того или иного конкретного осложнения не предполагало обязательного наличия другого. Подобная ситуация соответствовала так называемой локальной независимости признаков, являющейся условием для использования модели Раша, и данное обстоятельство позволило применить указанную модель для последующего анализа.

Четырьмя осложнениями, на которых было сосредоточено внимание в ходе поиска латентных классов, стали артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия и неалкогольная жировая болезнь печени.

Предложенное различное число потенциальных клинических фенотипов (латентных классов наблюдений), от 1 до 4, выявило, что минимальные значения BIC и AIC достигались при числе классов, равном 3. Таким образом, модель была сформирована, исходя из наличия 3 латентных классов подростков с ожирением, характеризующихся различной склонностью к формированию рассматриваемых ведущих осложнений. В первый класс вошли 29 пациентов, что составило 27,9 % обследованных, во второй — 61 (58,7 %), а в третий — 14 (13,5 %).

Показатели приемлемости модели (fit statistics) приведены в таблице 2. В некоторых случаях можно было отметить избыточную предсказуемость реализации тех или иных осложнений в пределах отдельных клинических фенотипов (значения статистики менее 0,5), однако в контексте задач исследования, направленных на выявление наиболее характерных осложнений в отдельных клинических фенотипах, указанное обстоятельство не было критичным.

В таблице 3 и на рисунке 2 представлены показатели, отражающие «трудность» формирования отдельных осложнений в пределах выявленных клинических фенотипов.

В первом клиническом фенотипе самыми легкими для реализации были такие осложнения, как инсулинорезистентность и артериальная гипертензия. С максимальной трудностью в данном классе возникали такие осложнения, как дислипидемия и НЖБП. Представителей данного класса можно было охарактеризовать как имеющих повышенную вероятность формирования нарушений метаболизма глюкозы и кардиоваскулярных осложнений.

Для представителей второго клинического фенотипа формирование инсулинорезистентности также было самым легко реализуемым осложнением, однако развитие артериальной гипертензии было наиболее трудно реализуемым. Формирование дислипидемии и НЖБП было «задачей» приблизительно средней сложности (значения логитов близки к 0). Представителей этого класса можно было охарактеризовать как имеющих повышенную склонность к формированию метаболических осложнений.

Для третьего клинического фенотипа наибольшей трудностью характеризовалась реализация такого осложнения, как инсулинорезистентность, в то время как дислипидемия формировалась у них легче всего, довольно легко возникала НЖБП, а развитие АГ было «задачей» средней сложности. В целом представителей данного класса можно было охарактеризовать как имеющих повышенный риск развития дислипидемий.

**Таблица 2. Среднеквадратические статистики соответствия модели (MNSQ)**

**Table 2. Standard deviation statistics of model compliance (MNSQ)**

Осложнение	Показатели infit			Показатели outfit		
	Клинический фенотип			Клинический фенотип		
	1	2	3	1	2	3
АГ	0,388	0,518	0,462	0,318	0,328	0,293
ИР	0,376	0,513	0,280	0,409	0,267	0,369
ДЛ	0,925	0,858	1,371	0,791	0,697	1,221
НЖБП	0,966	0,756	0,382	0,790	0,626	0,299

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: AH — arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.



Таблица 3. Логиты полученной модели Раша, отражающие «трудность» формирования осложнений

Table 3. Logits of the obtained Rasch model reflecting the «difficulty» of the formation of complications

Осложнение	Клинический фенотип		
	1	2	3
АГ	-1,80	4,102	-0,209
ИР	-4,07	-3,898	4,246
ДЛ	2,79	-0,906	-3,071
НЖБП	3,09	0,701	-0,966

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Более высокие показатели свидетельствуют о большей «трудности» формирования того или иного осложнения.

Note: AH — arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

Higher rates indicate a greater «difficulty» in the formation of a particular complication.

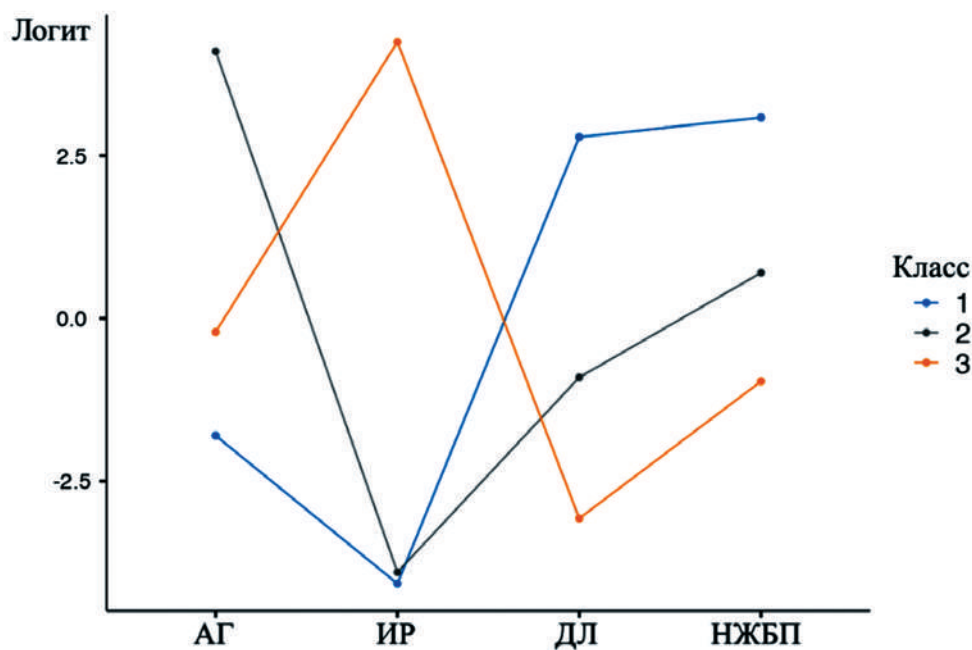


Рис. 2. Графическое представление логитов, отражающих «трудность» формирования отдельных осложнений для каждого из клинических фенотипов

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Figure 2. Graphical representation of logits reflecting the «difficulty» of forming individual complications for each of the clinical phenotypes

Note: AH — arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

**Таблица 4. Частота диагностированных осложнений у подростков различных клинических фенотипов**

**Table 4. The frequency of diagnosed complications in adolescents of various clinical phenotypes**

Осложнение	1	2	3	Статистика
	(n=29)	(n=61)	(n=14)	
ИР: да	1,0 29/29	1,0 61/61	0,0 0/14	$\chi^2=104,00$ , $p<0,01$
ДЛ: да	0,4 12/29	0,7 43/61	0,9 13/14	$\chi^2=12,76$ , $p<0,01$
АГ: да	1,0 29/29	0,0 0/61	0,6 9/14	$\chi^2=90,14$ , $p<0,01$
НЖБП: да	0,3 9/29	0,5 32/61	0,7 10/14	$\chi^2=6,86$ , $p=0,03$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: АН — arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

Изучение склонности самих подростков в пределах отдельных клинических фенотипов к формированию осложнений выявило, что самый высокий потенциал формирования осложнений отмечался у представителей первого (среднее значение  $\bar{x}=1,77$ ), что заметно превышало средние показатели  $\bar{x}$  во втором и третьем (1,05 и 1,01 соответственно).

Проведен последующий (post hoc) анализ, направленный на изучение возможных различий между подростками, вошедшими в сформированные клинические фенотипы. Прежде всего, исследовано распределение частоты осложнений в отдельных клинических фенотипах (табл. 4). Ожидается по этим показателям определялись статистически значимые различия. Так, у всех подростков первого и второго клинических фенотипов выявлялась инсулинорезистентность, в отличие от представителей третьего клинического фенотипа; артериальная гипертензия определялась у всех подростков первого клинического фенотипа, у 9 из 14 представителей третьего клинического фенотипа и не выявлялась ни в одном случае второго клинического фенотипа; дислипидемия была диагностирована у 13 из 14 носителей третьего клинического фенотипа, у 43 из 61 подростка второго клинического фенотипа и лишь у 12 из 29 представителей первого клинического фенотипа; НЖБП отмечалась у 10 из 14 подростков третьего клинического фенотипа, у 32 из 61 носителя второго клинического фенотипа и у 9 из 29 представителей первого клинического фенотипа.

В таблице 5 сопоставлены важнейшие клинические и лабораторные показатели подростков трех клинических фенотипов.

Установлено статистически значимое различие между клиническими фенотипами в возрасте подростков на момент обследования. Самые низкие показатели отмечались у подростков из второго клинического фенотипа, и при попарном сопоставлении выявлены статистически значимые различия по возрасту между носителями второго и первого клинических фенотипов (тест Данна:  $p<0,001$ ) и подростками второго и третьего клинических фенотипов (тест Данна:  $p=0,008$ ). Кроме того, выявлялись статистически значимые различия между клиническими фенотипами по уровню тестостерона в плазме крови у обследованных, и самые низкие значения были зафиксированы у представителей второго клинического фенотипа. Отсутствовали статистически значимые различия между подростками отдельных клинических фенотипов по уровню иных изученных гормонов и гормоноподобных веществ. Также отсутствовали статистически значимые различия между клиническими фенотипами по таким показателям, как масса тела на момент обследования, ИМТ, z-скор ИМТ, степень ожирения, возраст, когда у ребенка были зафиксированы патологические прибавки массы тела, и длительность заболевания. Подростки трех клинических фенотипов значимо не различались по важнейшим изученным перинатальным факторам, в частности, массе при рождении,

срокам родов, пондеральному индексу, числу предшествующих беременностей и родов у матери, а также характеру вскармливания на момент рождения и продолжительности естественного вскармливания. Также во всех трех группах не обнаружено существенных различий по наличию или отсутствию таких неблагоприятных факторов семейного анамнеза, как диагностированные ожирение и сахарный диабет у родителей.

Исходя из полученных результатов можно было предположить, что имеющиеся различия в возрасте детей трех клинических фенотипов

находят свою реализацию не в общей продолжительности заболевания, а в иных факторах, связанных с возрастом подростка, и таким фактором может выступать стадия полового созревания. На рисунке 3 представлено распределение стадий полового созревания, оцененных по шкале Таннера, у подростков трех клинических фенотипов, давших точные сведения о стадии полового созревания, которое статистически значимо различалось ( $p<0,001$ ), и выраженность эффекта этих различий была высокой ( $V_{\text{Cramer}}=0,28$ ). Среди подростков, отнесенных к первому клиническому фенотипу,

**Таблица 5. Сопоставление важнейших клинических и лабораторных показателей у подростков 3 клинических фенотипов**

**Table 5. Comparison of the most important clinical and laboratory parameters in adolescents from 3 clinical phenotypes**

	<b>1</b> (n=29)	<b>2</b> (n=61)	<b>3</b> (n=14)	<b>Статистика</b>
Возраст, лет	15,4 <b>16,1</b> 16,9	14,0 <b>14,7</b> 16,0	15,2 <b>16,2</b> 17,2	$F_{2,101}=9,97$ , $P<0,01^1$
ТС, нмоль/л	7,2 <b>11,2</b> 14,2	2,4 <b>7,8</b> 10,5	9,0 <b>10,5</b> 13,7	$F_{2,51}=4,08$ , $P=0,02^1$
ЛГ, мМЕ/мл	3,1 <b>3,8</b> 7,0	2,5 <b>3,3</b> 4,7	3,5 <b>4,6</b> 6,2	$F_{2,48}=2,01$ , $P=0,15^1$
ФСГ, мМЕ/мл	1,9 <b>2,7</b> 3,9	1,8 <b>2,3</b> 3,6	1,9 <b>2,6</b> 4,5	$F_{2,47}=0,31$ , $P=0,73^1$
КП, пг/мл	837,5 <b>1047,8</b> 1427,6	960,4 <b>1278,7</b> 1428,6	1178,2 <b>1330,1</b> 1395,5	$F_{2,34}=0,30$ , $P=0,74^1$
НКб, пг/мл	23,2 <b>26,4</b> 29,3	26,6 <b>28,2</b> 37,0	23,1 <b>25,5</b> 28,8	$F_{2,34}=2,31$ , $P=0,11^1$
ДН, пг/мл	38,4 <b>51,2</b> 72,9	23,3 <b>42,6</b> 52,5	16,4 <b>25,3</b> 37,9	$F_{2,34}=1,67$ , $P=0,20^1$
Рост при обследовании, см	175,0 <b>178,0</b> 184,0	169,0 <b>177,0</b> 180,2	172,2 <b>175,5</b> 177,5	$F_{2,101}=2,56$ , $P=0,08^1$
Масса тела при обследовании, кг	96,4 <b>116,0</b> 135,0	91,5 <b>102,0</b> 115,1	94,2 <b>112,5</b> 134,0	$F_{2,101}=2,20$ , $P=0,12^1$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 <b>35,4</b> 41,0	30,9 <b>33,5</b> 36,5	30,8 <b>36,4</b> 40,9	$F_{2,101}=1,01$ , $P=0,37^1$
z-скор ИМТ	2,5 <b>3,1</b> 4,0	2,6 <b>3,0</b> 3,6	2,6 <b>3,2</b> 3,9	$F_{2,101}=0,13$ , $P=0,88^1$
Степень ожирения				$\chi^2_6=5,08$ , $P=0,53^2$
1	0,3 8/29	0,2 13/61	0,2 3/14	
2	0,2 6/29	0,3 19/61	0,2 3/14	
3	0,2 6/29	0,3 20/61	0,4 5/14	
Морбидное	0,3 9/29	0,1 9/61	0,2 3/14	
Возраст начала ожирения, лет	2,0 <b>7,0</b> 10,0	3,0 <b>6,5</b> 10,0	4,7 <b>8,2</b> 10,0	$F_{2,75}=0,11$ , $P=0,90^1$
Стаж ожирения, лет	5,2 <b>9,4</b> 14,3	4,8 <b>8,4</b> 11,1	7,3 <b>8,3</b> 11,6	$F_{2,76}=0,72$ , $P=0,49^1$
Масса тела при рождении, г	3033,3 <b>3400,0</b> 3600,0	3122,8 <b>3390,0</b> 3767,5	3033,3 <b>3650,0</b> 3963,3	$F_{2,90}=0,51$ , $P=0,60^1$

Гестационный возраст				$\chi^2_4=0,77$ , $P=0,94^2$
Доношенный	0,9 23/25	0,9 37/39	1,0 8/8	
Недоношенный	0,0 1/25	0,0 1/39	0,0 0/8	
Переношенный	0,0 1/25	0,0 1/39	0,0 0/8	
Пондеральный индекс, г*100/см <sup>3</sup>	2,2 <b>2,4</b> 2,6	2,3 <b>2,5</b> 2,6	2,4 <b>2,5</b> 2,5	$F_{2,87}=0,22$ , $P=0,80^1$
Число предшествующих беременностей				$\chi^2_{10}=10,10$ , $P=0,43^2$
0	0,0 1/23	0,2 11/58	0,2 3/12	
1	0,5 12/23	0,4 24/58	0,6 7/12	
2	0,3 7/23	0,3 15/58	0,1 1/12	
3	0,1 3/23	0,1 3/58	0,0 0/12	
4	0,0 0/23	0,1 4/58	0,1 1/12	
6	0,0 0/23	0,0 1/58	0,0 0/12	
7	0,0 0/23	0,0 0/58	0,0 0/12	
Число предшествующих родов				$\chi^2_6=6,18$ , $P=0,40^2$
0	0,0 1/25	0,2 13/58	0,2 3/12	
1	0,7 18/25	0,5 29/58	0,6 7/12	
2	0,2 6/25	0,3 15/58	0,2 2/12	
3	0,0 0/25	0,0 1/58	0,0 0/12	
4	0,0 0/25	0,0 0/58	0,0 0/12	
Вскармливание на момент рождения: искусственное	0,3 6/21	0,3 8/31	0,3 2/7	$\chi^2_2=0,06$ , $P=0,97^2$
Продолжительность груд- ного вскармливания, мес.	0,3 <b>5,0</b> 12,0	0,0 <b>9,0</b> 12,0	0,9 <b>6,0</b> 13,0	$F_{2,50}=0,03$ , $P=0,97^1$
СД (мать): нет	1,0 29/29	1,0 59/61	1,0 14/14	$\chi^2_2=1,44$ , $P=0,49^2$
Ожирение (мать): нет	1,0 29/29	1,0 59/61	0,9 13/14	$\chi^2_2=1,80$ , $P=0,41^2$
СД (отец): нет	0,9 27/29	0,9 57/61	0,9 12/14	$\chi^2_2=0,99$ , $P=0,61^2$
Ожирение (отец): нет	0,8 24/29	0,9 57/61	0,8 11/14	$\chi^2_2=3,75$ , $P=0,15^2$

Примечание: приведены медианы и межквартильные значения для количественных признаков и абсолютные значения и доли для качественных признаков.

n — число наблюдений, ИМТ — индекс массы тела, zИМТ — z-скор индекса массы тела, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТС — тестостерон, КП — киспептин, НКБ — нейрокинин В, ДН — динофин, СД — сахарный диабет.

<sup>1</sup> критерий Краскела-Уоллиса, <sup>2</sup>критерий  $\chi^2_{\text{Pearson}}$ .

Note: The medians and interquartile values for quantitative features and the absolute values and fractions for qualitative features are given.

n — number of observations, BMI — body mass index, zIMT — z-body mass index score, LH — luteinizing hormone, FSH — follicle-stimulating hormone, TC — testosterone, KP — kisspeptin, NKb — neurokinin B, DN — dynorphin, DM — diabetes mellitus.

<sup>1</sup> the Kruskal-Wallis criterion, <sup>2</sup>the criterion  $\chi^2_{\text{Pearson}}$ .



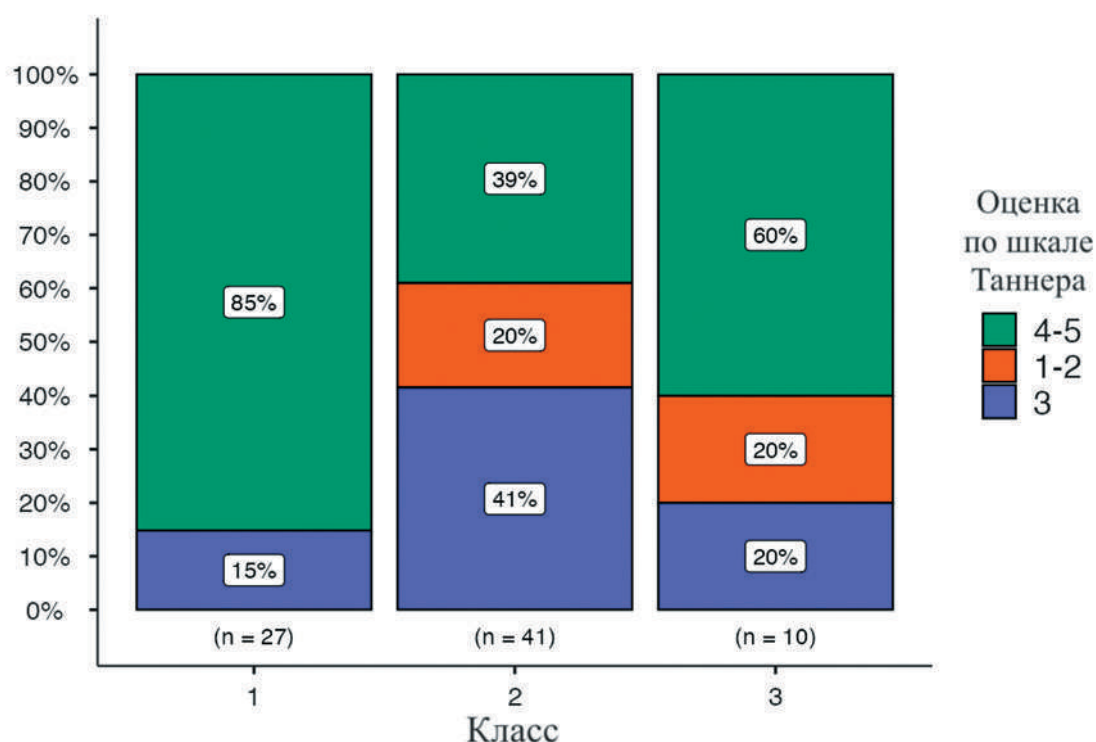
большинство (23 из 27) имело 4–5 стадии полового созревания, а первая и вторая стадия не наблюдались. Среди подростков из второго и третьего клинических фенотипов имелись мальчики с различными стадиями полового созревания, при этом у мальчиков из второго класса реже всего выявлялись 4–5 стадии (16 из 41).

Учитывая непосредственную связь стадии полового созревания у мальчиков с уровнем тестостерона и наличие статистически значимых различий уровня тестостерона у подростков из трех выявленных клинических фенотипов, была исследована роль уровня тестостерона как предиктора принадлежности подростка к тому или иному клиническому фенотипу при помощи полиномиального логистического регрессионного анализа, результаты которого приведены в таблице 6. Предложенная модель смогла объяснить 8 % вариации зависимой переменной, что приближалось к средней выраженности эффекта. При сравнении шансов принадлежности подростков к иным клиническим фенотипам по сравнению со вторым

было выявлено, что более высокие показатели тестостерона плазмы крови повышали шансы отнесения подростка как к первому, так и к третьему клиническому фенотипам. С каждым увеличением уровня тестостерона плазмы на 1 нмоль/л отношение шансов нахождения подростка в первом клиническом фенотипе возрастало в 1,18 раз (95 % доверительный интервал: 1,02–1,37), а в третьем клиническом фенотипе — в 1,20 раз (95 % доверительный интервал 1,02–1,40).

### Обсуждение

Целью настоящего исследования было изучение клинического разнообразия проявлений наиболее значимых осложнений ожирения у мальчиков-подростков. Приводятся сведения, согласно которым мальчики более подвержены развитию осложнений при ожирении [24], что обуславливает актуальность изучения выбранной группы подростков [24]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее частыми вариантами осложнений ожирения у мальчиков-подростков



**Рис. 3. Распределение оценок стадии полового созревания по шкале Таннера пациентов из каждого клинического фенотипа**

Примечание:  $\chi^2_{\text{Pearson}}(4) = 15,59, p = 3,62e-03, V_{\text{Cramer}} = 0,28, CI_{95} [0,00, 0,42], n_{\text{obs}} = 78, \text{Log}_e(BF_{01}) = -4,10, V_{\text{Cramer}}^{\text{Posterior}} = 0,26, CI_{95}^{\text{ETI}} [0,08, 0,39], a_{\text{Gunnel-Dickey}} = 1,00.$

**Figure 3. Distribution of estimates of the stage of puberty on the Tanner scale of patients from each clinical phenotype**

Note:  $\chi^2_{\text{Pearson}}(4) = 15.59, p = 3.62e-03, V_{\text{Cramer}} = 0.28, CI_{95} [0.00, 0.42], n_{\text{obs}} = 78, \text{Log}_e(BF_{01}) = -4.10, V_{\text{Cramer}}^{\text{Posterior}} = 0.26, CI_{95}^{\text{ETI}} [0.08, 0.39], a_{\text{Gunnel-Dickey}} = 1.00.$

Таблица 6. Результаты полиномиального логистического регрессионного анализа

Table 6. Results of the polynomial logistic regression analysis

Клини- ческий фенотип	Предиктор	Коэффици- ент регрессии	SE	p	Отноше- ние шан- сов (ОШ)	95 % доверительный интервал	
						Нижний	Верхний
1–2	Константа	-2,398	0,8007	0,003	0,0909	0,0189	0,437
	Тестостерон плазмы, нмоль/л *	0,167	0,0736	0,024	1,1813	1,0227	1,365
3–2	Константа	-2,820	0,9038	0,002	0,0596	0,0101	0,350
	Тестостерон плазмы, нмоль/л *	0,181	0,0800	0,024	1,1979	1,0241	1,401

Примечание: Показатели соответствия модели: девиантность составила 96,2, AIC = 104,  $R^2_{\text{McF}} = 0,0849$ .  
\*уровень в плазме.

Note: Model compliance indicators: deviation was 96.2, AIC = 104,  $R^2_{\text{McF}} = 0.0849$ . \*plasma levels.

явились инсулинорезистентность, дислипидемия, НЖБП и артериальная гипертензия, что соответствует литературным данным [25, 26]. Выявленная в настоящем исследовании частота формирования инсулинорезистентности составила 86,5 %. Ранее проведенные исследования отмечали, что указанное осложнение ожирения наблюдается у подростков с частотой 50–62 % [27–29]. Выявленная в настоящем исследовании частота дислипидемии составила 65,3 %, что в целом согласуется с данными литературы, в которых приводятся показатели от 18 до 70 % [30–33]. НЖБП выявлена у 49 % обследованных мальчиков-подростков, что также соответствует литературным данным, указывающим на частоту данного осложнения у подростков с ожирением в 36–45 % случаев [34–36]. Согласуется с литературными данными и частота диагностированной артериальной гипертензии как осложнения ожирения, составившая 36,5 %: приводятся сведения о том, что данное осложнение определяется у подростков с ожирением в 20–40 % наблюдений [37, 38].

Выявлены различные сочетания отдельных осложнений ожирения у подростков, что также согласуется с литературными данными [24, 39].

Принципиальной находкой настоящего исследования является выявление трех клинических фенотипов пациентов, отличающихся по склонности к развитию отдельных вариантов осложнений. Представители первого клинического фенотипа

имели в целом максимальную склонность к формированию осложнений, и максимальный риск отмечался у них в отношении развития артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. Указанное обстоятельство позволило охарактеризовать подростков из этой группы как пациентов с повышенным риском нарушений метаболизма глюкозы и кардиоваскулярных осложнений. В доступной литературе отсутствуют сведения о выделении подобного класса пациентов среди мальчиков-подростков с ожирением, однако наличие ассоциации между этими осложнениями ожирения известна [40, 41]. Увеличение доли жировой ткани и изменение распределения жировой ткани в организме может снижать чувствительность к инсулину, что, в свою очередь, способствует развитию артериальной гипертензии [42, 43]. Примечательно, что взаимосвязь между артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью определяется не только при ожирении, но и при нормальной или избыточной массе тела [44–47].

Представителей второго выявленного нами клинического фенотипа мальчиков-подростков с ожирением можно было охарактеризовать как имеющих повышенную склонность к формированию метаболических нарушений в качестве осложнений ожирения (инсулинорезистентности, дислипидемии и НЖБП), однако не склонных к развитию артериальной гипертензии, что представляется весьма интересной находкой.

Представителей третьего выявленного клинического фенотипа можно было охарактеризовать как имеющих повышенный риск развития дислипидемий и НЖБП. Взаимная ассоциация дислипидемии и НЖБП у детей с ожирением описана в литературе [48, 49].

В целом пациенты второго и третьего клинических фенотипов, как более склонные к метаболическим осложнениям, укладываются в категорию лиц с «метаболически нездоровым» ожирением, и наличие подобного кластера среди мальчиков-подростков с ожирением было описано ранее в [50].

В ходе исследования было выявлено, что максимальная «трудность» формирования артериальной гипертензии в качестве осложнения ожирения определяется у представителей второго клинического фенотипа. По сравнению с представителями этого клинического фенотипа пациентов риск развития артериальной гипертензии у представителей первого и третьего клинических фенотипов был более высоким. При этом представители второго клинического фенотипа оказались самыми юными, чаще имели низкие показатели по шкале Таннера, а увеличение уровня тестостерона в крови явилось предиктором более высокой вероятности отнесения подростков к первому или третьему клиническому фенотипу по сравнению со вторым. Иными словами, более высокая вероятность формирования артериальной гипертензии в качестве осложнения ожирения отмечалась у подростков с более высокими показателями тестостерона и имевших более высокие стадии полового созревания. Известно, что тестостерон, уровень которого закономерно возрастает в ходе естественного прогрессирования пубертата у мальчиков, вместе с остальными андрогенами играет важную роль в регуляции артериального давления за счет нескольких механизмов. К ним относят влияние на объем циркулирующей крови, на ренин-ангиотензиновую систему, тонус сосудов и непосредственно на формирование отделов головного мозга, регулирующих артериальное давление [51–54]. Нельзя однозначно судить о том, является ли более высокий риск развития АГ у мальчиков-подростков с ожирением на фоне прогрессирования пубертата исключительно эффектом андрогенов, так как уровень тестостерона в плазме может косвенно отражать совокупность гормональных изменений присущих половому созреванию. Так, одним из компонентов прогресса пубертата является повышение уровня кортизола, который ассоциирован с показателями систолического и диастолического артериального давления у детей и подростков с ожирением, даже при учете

возраста, пола, стадии пубертата и z-скора ИМТ [55]. Другой составляющей являются изменения продукции соматотропного гормона, уровень которого также может быть ассоциирован с артериальной гипертензией [56, 57].

В ходе исследования была предпринята попытка выявить связь принадлежности пациентов к установленным клиническим фенотипам с важнейшими перинатальными факторами и данными семейного анамнеза, однако статистически значимых ассоциаций отмечено не было. Данное обстоятельство может отчасти объясняться подростковым возрастом, в течение которого доминирующими оказываются факторы, непосредственно связанные с половым развитием, маскируя возможное влияние иных факторов. Отсутствие статистически значимого влияния перинатальных факторов на риск формирования такого осложнения ожирения, как инсулинорезистентность, было отмечено ранее [58].

Для выявления признаков наличия прогностической роли компонентов системы KNDy (нейромедиаторов кинспептина, динорфина и нейрокина В) в формировании осложнений ожирения, было проведено сравнение выявленных клинических фенотипов по уровням перечисленных нейромедиаторов. Пациенты были обследованы с определением данных параметров в рамках участия в более обширном исследовании, результаты которого, раскрывающие роль системы KNDy в клинике ожирения у мальчиков-подростков были опубликованы нами ранее [12, 59]. При сравнении выявленных клинических фенотипов уровни нейромедиаторов значимо не различались, что свидетельствует о малой вероятности их прямой ассоциации с риском формирования тех или иных осложнений ожирения.

Достоинством настоящего исследования, как мы полагаем, является использование современных методов статистического анализа, основанных на математическом моделировании, что позволило обеспечить валидность и хорошую интерпретируемость результатов.

Однако следует признать и наличие ряда ограничивающих факторов, которые важно учесть при интерпретации результатов. Прежде всего, полученные результаты следует трактовать с некоторой осторожностью, так как они были получены при обследовании специфической выборки: мальчиков-подростков 14–17 лет с ожирением. Как следствие, возможность экстраполяции этих результатов в отношении иных категорий детей с ожирением является спорной и требует дальнейшего изучения. Следует также учесть ограниченную численность выборки, и, хотя для применения методики Раша численность выборки не регламентирована и не

играет решающей роли, можно предположить, что обследование более многочисленного контингента позволило бы получить более устойчивые результаты. Необходимо принять во внимание, что основным источником информации о семейном анамнезе, анамнезе заболевания являлся опрос подростков и их родителей, что неизбежно сопряжено с ошибкой воспроизведения. Однако крайне маловероятно, чтобы информация, полученная от пациентов с различными осложнениями, была систематически искажена, и поэтому ошибка воспроизведения информации, даже при ее наличии, не могла иметь дифференцированный характер и значимо повлиять на результаты анализа. Кроме того, полученные данные анамнеза тщательно верифицировались анализом доступной медицинской документации. Также стоит отметить, что мальчики-подростки с ожирением, участвовавшие в исследовании, были направлены для обследования в специализированное медицинское учреждение и, следовательно, могли иметь более сложную клиническую картину заболевания.

С учетом указанных ограничений, исследование имеет клиническое значение. Сведения о неоднородности выраженности осложнений у подростков с ожирением могут использоваться для рационализации диагностики пациента и подборе методик интервенции, направленных сразу на комбинированную профилактику ведущих осложнений.

### Заключение

В ходе исследования описаны дискретные клинические фенотипы мальчиков-подростков с ожирением, имеющих различные степени риска формирования отдельных осложнений. Уровень тестостерона и стадия полового развития имеют прогностическое значение в отношении развития клинического фенотипа, характеризующегося повышенной склонностью к формированию артериальной гипертензии. Более глубокое понимание структуры осложнений позволит дополнительно индивидуализировать пациент-ориентированный подход к терапии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Bixby H, Mishra A, Martinez AR. Worldwide levels and trends in childhood obesity. In: Moreno LA, editor. *Childhood Obesity*. San Diego: Academic Press; 2025. p. 21–40.

2. Cunningham SA, Hardy ST, Jones R, et al. Changes in the incidence of childhood obesity. *Pediatrics*. 2022;150(2): 1–10. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053708>

3. Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, et al. Thinness, overweight, and obesity in 6- to 9- year- old children from 36 countries: The World Health Organization European childhood obesity surveillance initiative — COSI 2015–2017. *Obesity Reviews*. 2021;22:1–15. <https://doi.org/10.1111/obr.13214>

4. Jha S, Mehendale AM. Increased incidence of obesity in children and adolescents post-COVID-19 pandemic: a review article. *Cureus*. 2022;14(9):1–8. <https://doi.org/10.7759/cureus.29348>

5. Boswell N, Byrne R, Davies PSW. Aetiology of eating behaviours: a possible mechanism to understand obesity development in early childhood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;95:438–448. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.020>

6. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and adolescent obesity: a review. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;8:581461. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>

7. Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Болотова Н. В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;5:67–83.

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;5:67–83. (In Russ.)

8. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1656–1670. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.052>

9. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International J of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>

10. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The signaling pathways in obesity-related complications. *J Cell Commun Signal*. 2024;18(2):e12039. <https://doi.org/10.1002/ccs3.12039>

11. Santos AL, Sinha S. Obesity and aging: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Research Reviews*. 2021;67:101268. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101268>

12. Nikitina IL, Vtornikova NI, Kelmanson IA. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: a cluster analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2024;183(4):1571–1584. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05406-1>

13. Ahanchi NS, Hadaegh F, Alipour A, et al. Application of latent class analysis to identify metabolic syndrome components patterns in adults: tehran lipid and glucose study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1572. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38095-0>

14. Andreacchi AT, Oz UE, Bassim C, et al. Clustering of obesity-related characteristics: a latent class analysis from the Canadian longitudinal study on aging. *Preventive*



medicine. 2021;153:106739. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106739>

15. Hendryx M, Dinh P, Chow A, et al. Lifestyle and psychosocial patterns and diabetes incidence among women with and without obesity: a prospective latent class analysis. *Prev Sci*. 2020;21(6):850–860. <https://doi.org/10.1007/s1121-020-01130-6>

16. Kim S, Cho S, Nah EH. The patterns of lifestyle, metabolic status, and obesity among hypertensive Korean patients: a latent class analysis. *Epidemiology and health*. 2020;42:2020061. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020061>

17. Tricò D, McCollum S, Samuels S, et al. Mechanistic insights into the heterogeneity of glucose response classes in youths with obesity: a latent class trajectory approach. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1841–1851. <https://doi.org/10.2337/dc22-0110>

18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood*. 1970;45(239):13. <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>

19. Merg F, Filliol D, Usynin I, et al. Big dynorphin as a putative endogenous ligand for the kappa-opioid receptor. *Journal of neurochemistry*. 2006;97(1):292–301. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03732.x>

20. Bond T, Yan Z, Heene M. Applying the Rasch model: fundamental measurement in the human sciences (4th ed.). Boca Raton: Routledge; 2020. 376 p.

21. Linacre J. What do infit and outfit, mean-square and standardized mean? *Rasch Meas Trans*. 2002;16(2):878.

22. Ellis PD. The essential guide to effect sizes: statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 173 p.

23. Jamovi. The jamovi project (Version 2.3) [Internet]; 2022 [cited 2025 Jun 6]. Available from: <https://www.jamovi.org>

24. Obita G, Alkhatib A. Disparities in the prevalence of childhood obesity-related comorbidities: a systematic review. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1–16. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.923744>

25. Alkhatib A, Obita G. Childhood obesity and its comorbidities in high-risk minority populations: prevalence, prevention and lifestyle intervention guidelines. *Nutrients*. 2024;16(11):1730. <https://doi.org/10.3390/nu16111730>

26. Sharma V, Coleman S, Nixon J, et al. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. *Obesity Reviews*. 2019;20(10):1341–1349. <https://doi.org/10.1111/obr.12904>

27. Chhabra S, Chhabra S, Patil R, et al. 2073-LB: Unveiling the hidden — insulin resistance and cardiometabolic risks in overweight adolescents. *Diabetes*. 2024;73.

28. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, et al. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC public health*. 2010;10:318. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-318>

29. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2427–2432.

30. Altaan EA, Alsarraf Z, Abow FH. The prevalence of dyslipidemia in pediatric obesity and its relation to life style of obese children: prevalensi dislipidemia pada obesitas anak dan hubungannya dengan gaya hidup anak obesitas. *Indonesian Journal on Health Science and Medicine*. 2025;2(1):1–12. <https://doi.org/10.21070/ijhsm.v2i1.63>

31. Dündar İ, Akıncı A. Frequency of dyslipidemia and associated risk factors among obese children and adolescents in Turkey. *Innovative Journal of Pediatrics*. 2022;32(3):1–10. <https://doi.org/10.5812/ijp-122937>

32. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European white children and adolescents. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0868-y>

33. Soheilipour F, Gerafi F. Lipid profile and the frequency of dyslipidemia in Iranian adolescents with severe obesity, who were candidates for bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2024;34(2):618–624. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-07038-8>

34. Atwa H, Labib J, Abd-Allah H, et al. Clinical and biochemical predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *International Journal of Pediatrics*. 2022;10:15583–15593. <https://doi.org/10.22038/IJP.2022.62321.4769>

35. Hazer İ, Kabukçu HO, Yağcı M, et al. The association of lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *Türk pediatri arsivi*. 2020;55(3):263–269. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatri-Ars.2020.65148>

36. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child*. 2021;106(1):3–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318063>

37. Jeong SI, Kim SH. Obesity and hypertension in children and adolescents. *Clinical hypertension*. 2024;30(1):23. <https://doi.org/10.1186/s40885-024-00278-5>

38. Martyniak A, Drożdż D, Tomasik PJ. Classical and alternative pathways of the renin-angiotensin-aldosterone system in regulating blood pressure in hypertension and obese adolescents. *Biomedicine*. 2024;12(3). <https://doi.org/10.1186/s40885-024-00278-5>

39. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(4):253–263. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00033-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00033-X)

40. Maffei C, Banzato C, Brambilla P, et al. Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children. *Nutrition*,

- Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(4):266–273. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.04.005>
41. Pastucha D, Talafa V, Malincikova J, et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood — a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010;154(1):77–81. <https://doi.org/10.5507/bp.2010.013>
  42. Zhang T, Zhang H, Li S, et al. Impact of adiposity on incident hypertension is modified by insulin resistance in adults. *Hypertension*. 2016;67(1):56–62. <https://doi.org/10.5555/20163040167>
  43. Toft I, Bønaa KH, Jenssen T. Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension*. 1998;32(1):115–122. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.1.115>
  44. Zemel MB. Insulin resistance, obesity and hypertension: an overview. *The Journal of Nutrition*. 1995;125:1715–1717.
  45. Castro L, Brant L, Diniz MdF, et al. Association of hypertension and insulin resistance in individuals free of diabetes in the ELSA-Brasil cohort. *Scientific Reports*. 2023;13(1):9456. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35298-y>
  46. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in Essential Hypertension. 1987;317(6):350–357. <https://doi.org/10.3390/jcm14196890>
  47. Zou Y, Ye H, Xu Z, et al. Obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and hypertension: mediating role of inflammation and insulin resistance. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2025;80(3):284. <https://doi.org/10.1093/gerona/glae284>
  48. Torres-Peña J, Larriva AA-D, Alcalá-Díaz J, et al. Different dietary approaches, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a literature review. *Nutrients*. 2023;15:1–17. <https://doi.org/10.3390/nu15061483>
  49. Ziamanesh F, Mohammadi M, Ebrahimpour S, et al. Unraveling the link between insulin resistance and Non-alcoholic fatty liver disease (or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): a narrative review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2023;22:1083–1094. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01293-3>
  50. Вторникова Н. И., Никитина И. Л., Кельмансон И.А. Гетерогенность метаболических фенотипов у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональной формой ожирения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;6:20–30. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30>
  - Vtornikova NI, Nikitina IL, Kelmanson IA. Heterogeneity of metabolic phenotypes in adolescent boys with obesity due to excess calories. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(6):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30>
  51. Quinkler M, Bujalska IJ, Kaur K, et al. Androgen receptor-mediated regulation of the  $\alpha$ -subunit of the epithelial sodium channel in human kidney. *Hypertension*. 2005;46(4):787–798. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000184362.61744.c1>
  52. Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;31(1):435–439.
  53. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199–1208.
  54. Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney & blood pressure research*. 2008;31(2):71–79. <https://doi.org/10.1159/000119417>
  55. Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, et al. Correlation between cortisol and components of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s40618-013-0014-0>
  56. Ohshima H, Adachi H, Enomoto M, et al. Association between growth hormone and hypertension in a general population. *Hypertension Research*. 2020;43(12):1430–1436. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0500-7>
  57. Aytaç Kaplan EH, Kocabay Sütçü Z, Soyaltın E, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with recombinant growth hormone treatment. *JPEM*. 2024;37(1):69–73. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0396>
  58. Jurkovičová J, Hirošová K, Vondrová D, et al. The prevalence of insulin resistance and the associated risk factors in a sample of 14–18-year-old Slovak adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(3):909. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030909>
  59. Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Вторникова Н. И., Васильева Е. Ю. Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением. *Лечащий врач*. 2025;28(4):59–69. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>
  - Nikitina IL, Kelmanson IA, Vtornikova NI, Vasilyeva EY. Gonadal axis hormones heterogeneity in obese adolescent boys. *Lechashchij vrach*. 2025;28(4):59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>

#### Сведения об авторах:

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вторникова Наталья Игоревна — ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кельмансон Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Authors information:**

Irina L. Nikitina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of children's diseases with clinics, Therapeutic faculty of the Institute for medical education of Almazov National Medical Research Centre;

Natalia I. Vtornikova, MD, Assistant of the Department of children's diseases with clinics, Therapeutic faculty of the Institute for medical education of Almazov National Medical Research Centre;

Igor A. Kelmanson, MD, DSc, Professor, Department of children's diseases with clinics, Therapeutic faculty of the Institute for medical education of Almazov National Medical Research Centre.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С МИНИМАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

Смирнов С. С.<sup>1,2</sup>, Карпов А. А.<sup>2,3</sup>, Серова П. Д.<sup>2</sup>, Карпова Ю. И.<sup>2</sup>, Исакова Н. П.<sup>4</sup>, Шаламов Н. Е.<sup>2</sup>, Завьялова Е. Д.<sup>2</sup>, Смирнова А. А.<sup>2</sup>, Марченко И. В.<sup>1</sup>, Вебер Е. В.<sup>1</sup>, Моисеева О. М.<sup>2</sup>, Ивкин Д. Ю.<sup>3</sup>, Галагудза М. М.<sup>2</sup>

### Контактная информация:

Смирнов Сергей Сергеевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: smirnovss\_md@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 17.07.2025  
и принята к печати 01.08.2025

### Резюме

**Введение.** Хроническое системное воспаление (ХСВ) — патологический процесс, который значительно ухудшает прогноз жизни пациентов. Необходимость в детальном изучении патогенеза этого состояния и тестировании новых подходов к его лечению требует создания воспроизводимых экспериментальных моделей. **Цель исследования** — разработка репрезентативной экспериментальной модели ХСВ на крысах с использованием повторного подкожного введения полного адьюванта Фрейнда (ПАФ). **Материалы и методы.** В эксперименте использованы 20 самцов стока Wistar, разделенных на группы ПАФ (n = 10) и контроль (n = 10). Животным экспериментальной группы вводили ПАФ подкожно в межлопаточную область дважды с интервалом в 2 недели (0,1 мл/кг). Контрольной группе вводили физиологический раствор по тому же протоколу. Еженедельно оценивали массу тела. Клинический анализ крови выполняли перед моделированием и на 7-е, 21-е сутки. В конце исследования определяли индекс массы селезенки и оценивали гистологическую картину тканей. **Результаты.** У животных из группы ПАФ отмечено снижение темпов прироста массы тела. В этой же группе выявлено статистически значимое повышение общего количества



лейкоцитов, лимфоцитов и индекса массы селезенки ( $p < 0,05$ ), снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также гистологические признаки воспалительной инфильтрации в легких и гиперплазии лимфоидной ткани селезенки. **Выводы.** Повторное подкожное введение ПАФ вызывает мягкую, но стабильную системную иммуноактивацию без выраженного локального повреждения. Полученная модель ХСВ воспроизводима и может использоваться в доклинических исследованиях хронического воспаления.

**Ключевые слова:** доклинические исследования, иммунная активация, крыса, полный адъювант Фрейнда, хроническое системное воспаление, экспериментальная модель

Для цитирования: Смирнов С.С., Карпов А.А., Серова П.Д. и др. Моделирование хронического системного воспаления с минимальной клинической манифестацией в эксперименте на крысах. Трансляционная медицина. 2025;12(4):415-426. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-415-426. EDN: KPUGOV

## MODELING OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION WITH MINIMAL CLINICAL MANIFESTATION IN AN EXPERIMENTAL RAT STUDY

Sergey S. Smirnov<sup>1,2</sup>, Andrey A. Karpov<sup>2,3</sup>, Polina D. Serova<sup>2</sup>, Yuliya I. Karpova<sup>2</sup>, Nadezhda P. Isakova<sup>4</sup>, Nikita E. Shalamov<sup>2</sup>, Ekaterina D. Zavyalova<sup>2</sup>, Alena A. Smirnova<sup>2</sup>, Il'ya V. Marchenko<sup>1</sup>, Evgeny V. Veber<sup>1</sup>, Ol'ga M. Moiseeva<sup>2</sup>, Dmitriy Yu. Ivkin<sup>3</sup>, Mikhail M. Galagudza<sup>2</sup>

### Corresponding author:

Sergey S. Smirnov,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: smirnovss\_md@mail.ru

Received July 17, 2025; accepted August 01, 2025

<sup>1</sup> Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Chronic systemic inflammation (CSI) is a pathologic process that significantly worsens the life prognosis of patients. The need for a detailed study of the pathogenesis of this condition and testing new approaches to its treatment requires the creation of reproducible experimental models. The aim of the study was to develop a representative experimental model of CSI in rats using repeated subcutaneous administration of complete Freund's adjuvant (CFA). **Materials and Methods.** Twenty male Wistar stock rats divided into CFA ( $n = 10$ ) and control ( $n = 10$ ) groups and were used in the experiment. Animals of the experimental group were injected with CFA subcutaneously in the interscapular region twice with an interval of 2 weeks (0.1 ml/kg). The control group was injected with saline solution according to the same protocol. Body weight was assessed weekly. Clinical blood analysis was performed before modeling and on days 7 and 21. At the end of the study, spleen mass index (SMI) was detected and tissue histologic picture was evaluated. **Results.** A decrease in the rate of body weight gain was observed in animals from the CFA group. In the same group, a statistically significant increase in the total number of leukocytes, lymphocytes and IMC ( $p < 0.05$ ), a decrease in the level of

erythrocytes and hemoglobin, as well as histological signs of inflammatory infiltration in the lungs and hyperplasia of the lymphoid tissue of the spleen were revealed. **Conclusions.** Repeated subcutaneous administration of CFA induces mild but stable systemic immune activation without pronounced local damage. The obtained model of CSF is reproducible and can be used in preclinical studies of chronic inflammation.

**Key words:** chronic systemic inflammation, experimental model, Freund's complete adjuvant, immune activation, preclinical studies, rat

*For citation: Smirnov SS, Karpov AA, Serova PD, et al. Modeling of chronic systemic inflammation with minimal clinical manifestation in an experimental rat study. Translational Medicine. 2025;12(4):415-426. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-415-426. EDN: KPUGOV*

**Список сокращений:** ПАФ — полный адъювант Фрейнда, ХСВ — хроническое системное воспаление.

### Введение

Хроническое системное воспаление (ХСВ) представляет собой сложный процесс, возникающий в ответ на длительное воздействие патогенов или повреждающих агентов, и сопровождается нарушениями гомеостаза [1, 2]. В отличие от острого воспалительного ответа, который направлен на быструю локализацию и устранение повреждения [3], ХСВ может сохраняться длительное время, оставаясь относительно малосимптомным [4]. Эта скрытая форма воспаления участвует в патогенезе широкого спектра хронических заболеваний, включая метаболические, аутоиммунные и нейродегенеративные расстройства [5–7].

Необходимость детального изучения ХСВ обусловлена его универсальной ролью в формировании целого ряда заболеваний [8]. Однако исследование данного процесса у человека связано с этическими и методологическими ограничениями, особенно в части морфологической оценки и динамического наблюдения [9]. В связи с этим в доклинической практике большое значение имеют воспроизводимые и валидизированные экспериментальные модели [10], которые позволяют отслеживать молекулярные и клеточные аспекты воспаления в контролируемых условиях [11]. Наиболее распространено экспериментальное моделирование на крысах, поскольку они хорошо переносят повторные инъекции и хирургические манипуляции, а их физиологические параметры ближе к таковым у человека [12].

С целью индукции воспалительной реакции на крысах часто выполняется введение липополисахарида [13, 14] или каррагинана [15]. Также широко применяемым агентом для создания моделей воспаления является полный адъювант Фрейнда

(ПАФ) [16], который представляет собой эмульсию парафинового масла с инактивированными микобактериями [17]. ПАФ традиционно используется для моделирования артрита, нейропатической боли и аутоиммунных заболеваний. Данный комплекс вызывает стойкий иммунный и цитокиновый ответ, а также гематологические и поведенческие изменения [18, 19].

Инъекция ПАФ в конечность вызывает длительное локальное воспаление [9, 20, 21]. Однако переход от локального к системному воспалению при использовании ПАФ до сих пор не стандартизирован и описан лишь фрагментарно [22, 23]. Наиболее часто для моделирования воспаления ПАФ вводится однократно в объеме 0,1 мл [24–26], однако для воспроизведения эффекторной фазы иммунного ответа требуется повторное введение агента, что в литературе встречается реже [27]. В целом, параметры введения, дозировка и оценка системных маркеров существенно различаются между исследованиями [22]. Нечетко определены критерии наличия системного воспалительного эффекта без выраженного локального поражения, что осложняет интерпретацию результатов [28].

Целью исследования является разработка репрезентативной модели хронического системного воспаления в эксперименте на крысах с помощью повторяющегося системного воздействия полным адъювантом Фрейнда.

### Материалы и методы

#### Объект исследования

Эксперименты выполнены на 20 лабораторных крысах-самцах стока Wistar массой 240 [202,3; 269,8] г. Все исследования осуществлены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей, требованиями ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Межгосударственный стандарт. Изделия

медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» и ГОСТ 31879-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Манипуляции с животными были утверждены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (протокол PAF-Rats-2025/1 от 12.01.2025). Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.), имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Животные получали стандартный полнорационный гранулированный корм и питьевую воду *ad libitum*. В исследование были отобраны животные по результатам осмотра ветеринарным врачом.

#### *Дизайн исследования*

Животные были распределены случайным образом на 2 равные группы:

- экспериментальная группа (ПАФ,  $n = 10$ ) — модель ХСВ, вызванная посредством повторного подкожного введения полного адьюванта Фрейнда;
- контрольная группа (контроль,  $n = 10$ ) — нативные животные, которым вводился физиологический раствор.

Длительность эксперимента составила 3 недели. В начале эксперимента сразу после распределения на группы проводилось моделирование ХСВ с помощью введения в межлопаточную область ПАФ (BD, США) в дозировке 0,1 мл/кг. Повторное введение субстанции выполнялось через 2 недели в той же дозировке. В контрольной группе подкожно вводился 0,9 % раствор NaCl в дозировке 0,1 мл/кг. Ежедневно оценивалась динамика массы тела животных. Клинический анализ крови был сделан в начале эксперимента, на 7-е и 21-е сутки. Для выполнения клинического анализа крови в начале эксперимента и в конце 1-й недели исследования производился забор капиллярной крови методом надреза слизистой оболочки десны. Через 3 недели у животных, наркотизированных смесью 10%-го раствора Золетила (Virbac, Франция), 20 мг/кг и 2%-го раствора Ксилазина (Interchemie, Нидерланды), 10 мг/кг, был произведен забор цельной крови из левого желудочка. Для выполнения гистологического исследования был произведен забор нижней доли правого легкого и селезенки. Дополнительно был вычислен индекс массы селезенки.

#### *Клинический анализ крови*

Кровь собирали в пробирки с КЗ-ЭДТА для взятия капиллярной крови (Ningbo Greetmed Medical Instrument Co, Китай) и анализировали в течение 2 часов после забора. Гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN 350 (Sysmex, Япония) с использованием стандартных наборов реагентов.

#### *Определение индекса массы селезенки*

После извлечения селезенки проводили ее взвешивание на аналитических весах (CE 224-C+, Сартогосм, Россия) с точностью до 0,001 г. Индекс массы селезенки рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМС} = \frac{\text{Масса селезенки (г)}}{\text{Масса тела животного (г)}} \times 100 \%$$

#### *Гистологическое исследование*

Фрагменты легкого и селезенки фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (BioVitrum, Россия) в течение 24 часов. После фиксации ткани проводили через стандартную гистологическую проводку: обезжизивание в спиртах возрастающей концентрации (70°, 80°, 96°, 100°), очистку в ксилоле и заливку в парафин (BioVitrum, Россия). Срезы толщиной 4–5 мкм получали на ротационном микротоме (KD-2268, Kedee Instrumental Equipment, Китай) и окрашивали гематоксилином и эозином.

Микроскопический анализ выполняли с использованием светового микроскопа (Eclipse Ni-U, Nikon, Япония) при увеличении от  $\times 4$  до  $\times 40$  с цифровой камерой и программным обеспечением для морфометрии Nis Elements (Nikon, Япония). В легких на качественном уровне оценивали:

1. Степень воспалительной инфильтрации;
2. Наличие отека и деструкции альвеолярных перегородок.

В селезенке анализировали:

1. Гиперплазию лимфоидных фолликулов;
2. Наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения.

Воспалительная инфильтрация легочной ткани и гиперплазия лимфоидных фолликулов селезенки оценивались по шкале степени выраженности проявления, где 0 — полное отсутствие; 1 — незначительная; 2 — умеренная; 3 — выраженная инфильтрация или гиперплазия.

#### *Статистическая обработка данных*

Анализ данных производился с помощью статистического пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США).

**Таблица 1. Средние показатели клинического анализа крови по группам перед началом эксперимента**

**Table 1. Average clinical blood test results by groups before the start of the experiment**

Показатель	ПАФ	Контроль
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,87 [7,52; 8,31]	7,88 [7,24; 8,70]
Гемоглобин, г/л	146,5 [141,3; 156,3]	157,5 [135,3; 161,5]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	668 [530,3; 702,3]	670,5 [480,5; 726,5]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,31 [3,37; 8,03]	4,27 [4,01; 4,46]
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	1,36 [1,02; 1,55]	0,97 [0,78; 1,18]
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	4,61 [2,49; 5,62]	3,61 [2,99; 4,77]
Моноциты, $\times 10^9/л$	0,16 [0,07; 0,37]	0,12 [0,05; 0,38]
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	0,09 [0,05; 0,20]	0,06 [0,03; 0,10]
Базофилы, $\times 10^9/л$	0,26 [0,15; 0,36]	0,27 [0,12; 0,43]

Анализ различий данных в исследуемых группах производился с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни. Значения  $p < 0,05$  рассматривали в качестве статистически значимых. Данные представлены в виде «медиана [Q1; Q3]».

## Результаты

### *Общая клиническая картина и динамика массы тела*

Выживаемость в эксперименте составила 100 %. В течение всего периода наблюдения у животных экспериментальной группы на фоне введения ПАФ отмечались вялость и снижение потребления корма. У контрольных животных клинических отклонений не наблюдалось.

В области подкожного введения ПАФ на протяжении всего эксперимента не отмечалось каких-либо локальных патологических изменений, включая отек, гиперемию, изъязвления или образование инфильтратов. Кожа и подкожная клетчатка в зоне инъекций сохраняли нормальный вид и эластичность до конца эксперимента.

В начале эксперимента масса тела животных в группе ПАФ и группе контроля достоверно не отличалась ( $p = 0,493$ ) и составляла 246,5 [104,5; 257,3] г и 252,0 [109,5; 261,3] г соответственно. К концу 3-й недели масса тела у животных контрольной группы составляла 262 [211,8; 275,5] г и была выше по сравнению с аналогичным показателем в группе хронического воспаления — 228 [199; 250,8] г, что отражает тенденцию к угнетению физиологического прироста массы тела на фоне системного воспаления ( $p = 0,109$ ).

Перед началом моделирования ХСВ общий уровень лейкоцитов между группами достоверно не отличался ( $p = 0,123$ , табл. 1). Та же картина определяется и при оценке отдельных представителей лейкоцитарной формулы, в том числе: нейтрофилы ( $p = 0,093$ ), лимфоциты ( $p = 0,646$ ), моноциты ( $p = 0,897$ ), эозинофилы ( $p = 0,443$ ) и базофилы ( $p > 0,999$ ) (табл. 1). В начале исследования уровень эритроцитов ( $p = 0,911$ ) и гемоглобина ( $p = 0,493$ ) в обеих группах был также сопоставим (табл. 1, рис. 1).

Однако в конце 3-й недели у животных экспериментальной группы выявлен достоверно более высокий уровень лейкоцитов ( $p = 0,023$ ) и лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем (табл. 2). Определяется также тенденция к более высокому количеству нейтрофилов ( $p = 0,055$ ) и тромбоцитов ( $p = 0,063$ ) в крови животных группы ПАФ (табл. 2). При этом количество эритроцитов ( $p = 0,036$ ) и уровень гемоглобина ( $p = 0,014$ ), напротив, достоверно был выше в группе контроля (табл. 2, рис. 1).

Индекс массы селезенки в экспериментальной группе составлял 0,5395 [0,4022; 0,6097] % и был повышен по сравнению с контролем — 0,3262 [0,2756; 0,3777] % ( $p = 0,019$ ) (рис. 2). Это отражает активацию лимфоидной ткани и усиление системного иммунного ответа.

В отличие от контрольной группы, где степень воспалительной инфильтрации составила 0 [0; 0,25] баллов, у животных группы ПАФ в легочной ткани наблюдалась умеренная и выраженная интерстициальная лейкоцитарная инфильтрация — 2 [2; 3] балла ( $p < 0,001$ ). В отдельных препаратах



выявлялось утолщение альвеолярных перегородок, умеренный периваскулярный отек и единичные очаги деструкции альвеолярных перегородок (рис. 3А, 3В). В структуре селезенки животных контрольной группы признаков гиперплазии лимфоидных фолликулов не определялось, средний балл по данному показателю составил 0 [0; 0]. В группе ПАФ выявлялась умеренная и выраженная гиперплазия лимфоидной ткани, средний балл — 2 [2; 3] ( $p < 0,001$ ). Отмечалось выраженное увеличение фолликулов белой пульпы (рис. 3С, 3D). Изменения в легких и селезенке свидетельствуют о наличии системного воспалительного ответа с вовлечением различных систем органов.

### Обсуждение

В данном исследовании была воспроизведена модель ХСВ на крысах с использованием полного адьюванта Фрейнда, введенного дважды с интервалом в 2 недели подкожно в межлопаточную область. Полученные данные свидетельствуют о наличии системного воспалительного ответа, при этом выраженность ответа остается умеренной на протяжении эксперимента. Такое малосимптомное течение воспалительного процесса является компонентом патогенеза широкого спектра хронических заболеваний в клинической практике [29, 30].

Повышение уровня лейкоцитов в экспериментальной группе по сравнению с контролем

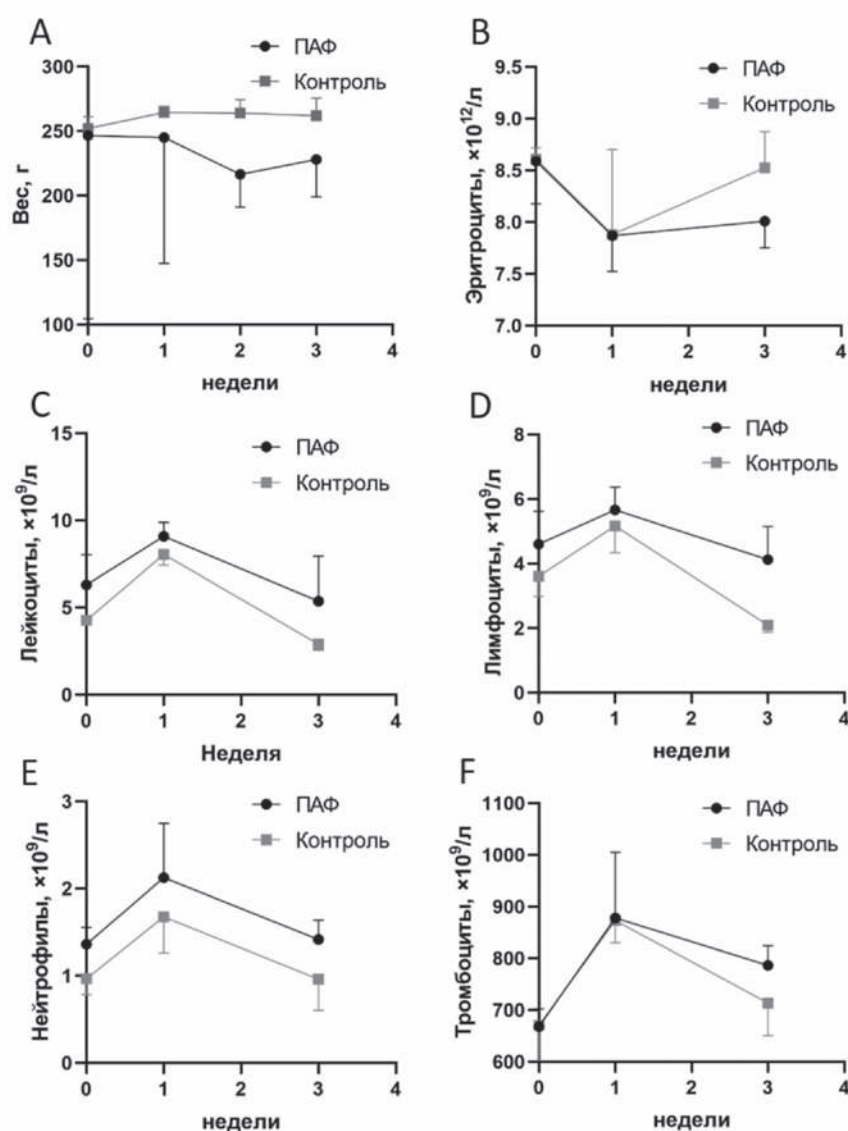


Рис. 1. Графический анализ веса животных (А) и показателей клинического анализа крови (В-Е) в динамике

Figure 1. Graphical analysis of animal weight (A) and clinical blood test parameters (B-F) over time

было статистически значимым, но абсолютные значения оставались в пределах физиологической нормы для крыс (табл. 3). Это соответствует представлениям о хроническом субклиническом воспалении, характеризующемся сдвигами в иммунном гомеостазе без выраженной клеточной реакции. Аналогичные наблюдения были сделаны в других исследованиях, моделирующих низкоинтенсивное воспаление [28, 32, 33].

При моделировании ХСВ выявлено снижение эритропоеза по сравнению с контрольной

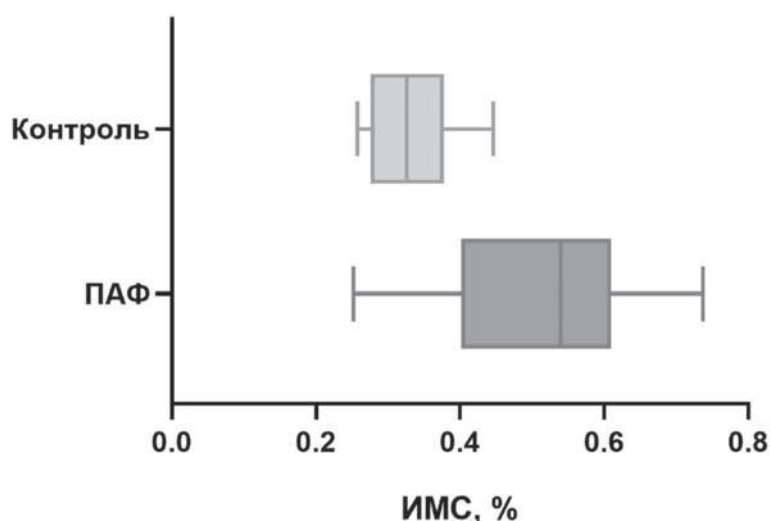
группой, что может указывать на системный характер иммунной активации и может служить дополнительным биомаркером для оценки выраженности ХСВ в экспериментальных моделях.

Наблюдаемое увеличение индекса массы селезенки и гистологические признаки гиперплазии лимфоидной ткани подтверждают активацию иммунной системы. Умеренные изменения в легких — инфильтрация и локальные участки деструкции альвеолярных перегородок — также согласуются с системным, но контролируемым

**Таблица 2. Средние показатели клинического анализа крови по группам в конце эксперимента**

**Table 2. Average clinical blood test results by groups at the end of the experiment**

Показатель	ПАФ	Контроль
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	8,01 [7,75; 8,23]	8,525 [8,17; 8,87]
Гемоглобин, г/л	152 [148,8; 159,5]	164,5 [154,3; 170,8]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	786,5 [697,8; 824,5]	713,5 [650,8; 730,3]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,37 [5,15; 7,95]	2,91 [2,56; 5,54]
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	1,42 [0,80; 1,64]	0,96 [0,60; 1,24]
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	4,13 [3,31; 5,15]	2,09 [1,87; 2,63]
Моноциты, $\times 10^9/л$	0,13 [0,07; 0,25]	0,1 [0,05; 0,20]
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	0,09 [0,01; 0,21]	0,05 [0,02; 0,07]
Базофилы, $\times 10^9/л$	0,32 [0,15; 0,61]	0,33 [0,19; 0,66]



**Рис. 2. Графический анализ индекса массы селезенки**

Примечание: ИМС — индекс массы селезенки.

**Figure 2. Graphical analysis of the spleen mass index**

Note: SMI — spleen mass index.

воспалительным процессом. Отсутствие выраженной деструкции тканей и тяжелых клинических симптомов свидетельствует о стабильности модели и ее пригодности для изучения хронических воспалительных состояний без высокого риска для животных.

В литературе не обнаружено единого мнения по поводу временных критериев хронического воспаления у крыс. Однако авторы большинства исследований придерживаются срока в 3 недели для воспроизведения хронического характера воспалительного ответа [34–36].

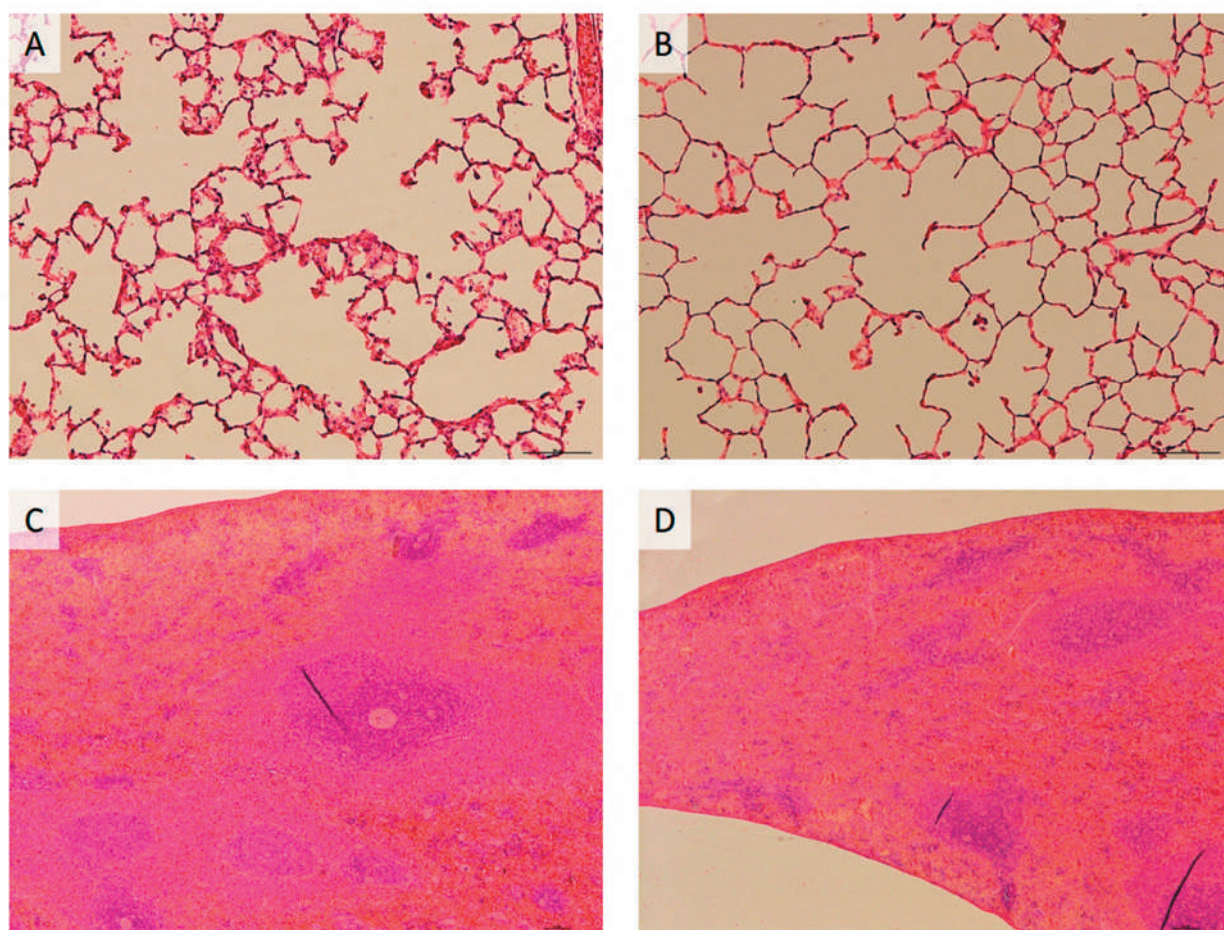
Важно подчеркнуть, что, в отличие от традиционного применения ПАФ для моделирования выраженного артрита или острого воспаления, предложенный способ введения и доза обеспечивают

моделирование системного эффекта при минимальном локальном повреждении. Это делает модель перспективной для исследований патогенеза иммуноопосредованных заболеваний, где необходима системная иммуноактивация без тяжелой соматической декомпенсации.

### Выводы

Системное повторяющееся введение полного адьюванта Фрейнда в низкой дозе вызывает ХСВ у крыс.

Основными маркерами воспалительного ответа выступают увеличение индекса массы селезенки, умеренное повышение количества лейкоцитов, снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также результаты гистологического исследования.



**Рис. 3. Репрезентативные микрофотографии:** А — легочная ткань, экспериментальная группа (×100, гематоксилин-эозин); В — легочная ткань, контрольная группа (×100, гематоксилин-эозин); С — ткань селезенки, экспериментальная группа (×40, гематоксилин-эозин); D — ткань селезенки, контрольная группа (×40, гематоксилин-эозин)

**Figure 3. Representative micrographs:** A — lung tissue, experimental group (×100, hematoxylin and eosin); B — lung tissue, control group (×100, hematoxylin and eosin); C — spleen tissue, experimental group (×40, hematoxylin and eosin); D — spleen tissue, control group (×40, hematoxylin and eosin)

Таблица 3. Референтные значения клинического анализа крови крыс-самцов стока Wistar [31]

Table 3. Reference values for clinical blood analysis of male Wistar rats [31]

Показатель	Нижняя граница	Верхняя граница
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	7,27	9,65
Гемоглобин, г/л	137	176
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	638	1177
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,96	8,25
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,22	1,57
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,41	7,11
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,03	0,18
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,01	0,16
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0	0,05

Модель характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием выраженных клинических нарушений и может быть использована для изучения хронического воспаления при решении широкого спектра задач в преклинических исследованиях.

#### Финансирование / Funding

Проект № 25-75-30010 по конкурсу РНФ «Проведение исследований научными лабораториями мирового уровня в рамках реализации приоритетов научно-технологического развития Российской Федерации», название проекта «Персонификация стратегии диагностики и лечения метаболического синдрома на основе радиомического картирования, фенотипического и генотипического профилирования». / Project No. 25-75-30010 according to the Russian Science Foundation competition «Conducting research by world-class scientific laboratories within the framework of the priorities of scientific and technological development of the Russian Federation», the project name is «Personification of the strategy for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome based on radiomic mapping, phenotypic and genotypic profiling».

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Парахонский А. П. Защитно-приспособительный характер острого и хронического иммунного

воспаления. *Естественно-гуманитарные исследования*. 2014;4(6):1–14.

Parahonskij AP. Protective and adaptive nature of acute and chronic immune inflammation. *Natural-Humanitarian Studies*. 2014;4(6):1–14. (In Russ.)

2. Pogue AI, Jaber V, Zhao Y, et al. Systemic inflammation in C57BL/6J mice receiving dietary aluminum sulfate; up-regulation of the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF $\alpha$ , C-reactive protein (CRP) and miRNA-146a in blood serum. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*. 2017;7(6):403. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000403>

3. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>

4. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*. 2019;25(12):1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

5. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>

6. Michels da Silva D, Langer H, Graf T. Inflammatory and molecular pathways in heart failure-ischemia, hfpef and transthyretin cardiac amyloidosis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(9):2322. <https://doi.org/10.3390/ijms20092322>

7. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, et al. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing "the epidemic" of chronic diseases. *Frontiers in medicine*. 2018;5:316. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00316>



8. Raizada S, Obukhov AG, Bharti S, et al. Pharmacological targeting of adaptor proteins in chronic inflammation. *Inflammation Research*. 2024;73(10):1645–1656. *Inflammation Research* (2024) 73:1645–1656. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01921-5>
9. Miller ES, Apple CG, Kannan KB, et al. Chronic stress induces persistent low-grade inflammation. *The American Journal of Surgery*. 2019;218(4):677–83. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.07.006>
10. Demin KA, Zabegalov KA, Kolesnikova TO, et al. Animal inflammation-based models of neuropsychiatric disorders. *Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Immunity in Neuropsychiatric Disorders*. 2023;1411:91–104. <https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5>
11. Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *Journal of biomedical science*. 2017;24(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0370-8>
12. Нетылько Г. И., Зайцева М. Ю. Экспериментальная модель остеонекроза. *Травматология и ортопедия России*. 2010;16(1):169–171.
- Netyl'ko GI, Zajceva MYu. Experimental model of osteonecrosis. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2010;16(1):169–171. (In Russ.)
13. Zhou D, Fei M, Shen Q, et al. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1/2 predominantly enhanced in the microglia of the rat spinal cord following lipopolysaccharide injection. *Cellular and molecular neurobiology*. 2008;28(6):867–874. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9264-3>
14. Zhu X, Ji MH, Li SM, et al. Systemic inflammation impairs mood function by disrupting the resting-state functional network in a rat animal model induced by lipopolysaccharide challenge. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019(1):6212934.
15. Zurier RB, Hoffstein S, Weissmann G. Suppression of acute and chronic inflammation in adrenalectomized rats by pharmacologic amounts of prostaglandins. *Arthritis Rheum*. 1973;16(5):606–618.
16. Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2018;40(3):193–200. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1434793>
17. Lazarevic M, Stanisavljevic S, Nikolovski N, et al. Complete Freund's adjuvant as a confounding factor in multiple sclerosis research. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1353865. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1353865>
18. Burek DJ, Massaly N, Yoon HJ, et al. Behavioral outcomes of complete Freund adjuvant-induced inflammatory pain in the rodent hind paw: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2022;163(5):809–819. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002467>
19. Grubic Kezele T, Omrcen H, Baticic L, et al. Joint inflammation correlates with joint gpr30 expression in males and hippocampal GPR30 expression in females in a rat model of rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(14):7864. <https://doi.org/10.3390/ijms25147864>
20. Burek DJ, Massaly N, Doering M, et al. Long-term inflammatory pain does not impact exploratory behavior and stress coping strategies in mice. *Pain*. 2021;162(6):1705–1721.
21. Иванова Е. А., Матюшкин А. И., Воронина Т. А. Влияние гимантана в лекарственной форме для наружного применения на вызванный полным адьювантом Фрейнда воспалительный процесс у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(4):23–27. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-4-23-27>
- Ivanova EA, Matyushkin AI, Voronina TA. The effect of hemantane in a medicinal form for external use on the inflammatory process induced by Freund's complete adjuvant in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(4):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-4-23-27>
22. Noh ASM, Chuan TD, Khir NAM, et al. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour and inflammatory parameters in polyarthritic rat model mimicking rheumatoid arthritis. *Plos one*. 2021;16(12):e0260423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260423>
23. Матюшкин А. И., Иванова Е. А., Алексеева С. В. и др. Сравнение выраженности воспаления у крыс с первичной реакцией и вторичной иммунологической реакцией на инъекцию полного адьюванта Фрейнда. *Биомедицина*. 2019;15(2):75–87.
- Matyushkin AI, Ivanova EA, Alekseeva SV, et al. Comparison of the severity of inflammation in rats with a primary reaction and a secondary immunological reaction to the injection of complete Freund's adjuvant. *Biomedicina*. 2019;15(2):75–87. (In Russ.)
24. Laste G, Caumo W, Adachi LN, et al. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. *Experimental brain research*. 2012;221(1):75–83. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3149-x>
25. Kucharská J, Poništ S, Vančová O, et al. Treatment with coenzyme Q10, omega-3-polyunsaturated fatty acids and their combination improved bioenergetics and levels of coenzyme Q9 and Q10 in skeletal muscle mitochondria in experimental model of arthritis. *Physiological Research*. 2021;70(5):723–733. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934664>
26. Joe B, Nagaraju A, Gowda LR, Basrur V, Lokesh BR. Mass-spectrometric identification of T-kininogen I/thio-statin as an acute-phase inflammatory protein suppressed by curcumin and capsaicin. *Plos one*. 2014;9(10):e107565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107565>
27. Lai PH, Wang TH, Zhang NY, et al. Changes of blood-brain-barrier function and transfer of amyloid beta in rats

with collagen-induced arthritis. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02086-2>

28. Yau AC, Holmdahl R. Rheumatoid arthritis: identifying and characterising polymorphisms using rat models. *Disease models & mechanisms*. 2016;9(10):1111–1123.

29. Vulesevic B, Sirois MG, Allen BG, et al. Subclinical inflammation in heart failure: a neutrophil perspective. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(6):717–725. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.018>

30. Chung HY, Lee EK, Choi YJ, et al. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *Journal of dental research*. 2011;90(7):830–840. <https://doi.org/10.1177/0022034510387794>

31. Weiss DJ, Wardrop KJ. Schalm's veterinary hematology. *Hoboken*. 2011. p. 1205.

32. Gulen MF, Samson N, Keller A, et al. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration. *Nature*. 2023;620(7973):374–380. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06373-1>

33. Nurnberger F, Ott D, Classen R, et al. Systemic lipopolysaccharide challenge induces inflammatory changes in rat dorsal root ganglia: an ex vivo study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13124. <https://doi.org/10.3390/ijms232113124>

34. Videla S, Vilaseca J, Guarner F, et al. Role of intestinal microflora in chronic inflammation and ulceration of the rat colon. *Gut*. 1994;35(8):1090–1097. <https://doi.org/10.1136/gut.35.8.1090>

35. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989;96(3):795–803.

36. Banerjee M, Tripathi LM, Srivastava VM, et al. Modulation of inflammatory mediators by ibuprofen and curcumin treatment during chronic inflammation in rat. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2003;25(2):213–224. <https://doi.org/10.1081/IPH-120020471>

#### Информация об авторах:

Смирнов Сергей Сергеевич — врач травматолого-ортопедического отделения № 8, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России; лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий НИЛ патологии малого круга кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Центр экспериментальной фармакологии, ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России;

Серова Полина Дмитриевна — ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпова Юлия Исмаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лабораторной медицины

с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шаламов Никита Евгеньевич — студент ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Завьялова Екатерина Дмитриевна — студент ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Исакова Надежда Петровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры зоологии и генетики, ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена»;

Смирнова Алена Алексеевна — лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Марченко Илья Владимирович — врач травматолого-ортопедического отделения № 8, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России;

Вебер Евгений Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 8, заведующий отделом по организационно-методической работе с регионами, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ивкин Дмитрий Юрьевич — кандидат биологических наук, доцент, директор Центра экспериментальной фармакологии, ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Authors information:

Sergey S. Smirnov, MD, Orthopedic surgeon of the Traumatology and orthopedic department No. 8, National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden; laboratory researcher of the Research Laboratory of Pathologies of the Pulmonary Circulation, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey A. Karpov, MD, PhD, Assistant; Head of the Research Laboratory of Pathologies of the Pulmonary Circulation, Almazov National Medical Research Centre; Center of Experimental Pharmacology Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

Polina D. Serova, MD, Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Yuliya I. Karpova, MD, Assistant of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Nikita E. Shalamov, Student of Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina D. Zavyalova, Student of Almazov National Medical Research Centre;

Nadezhda P. Isakova, PhD, Assistant of the Department of Zoology and Genetics, Herzen State Pedagogical University of Russia;

Alena A. Smirnova, MD, Laboratory researcher of the Research Laboratory of Pathologies of the Pulmonary Circulation, Almazov National Medical Research Centre;

Il'ya V. Marchenko, MD, PhD, Orthopedic surgeon of the Traumatology and orthopedic department No. 8, National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden;

Evgeny V. Veber, MD, PhD, Head of Organizational and Methodological Department and Traumatology and orthopedic department No. 8, National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden;

Ol'ga M. Moiseeva, MD, PhD, Professor, Director of Heart and Vessels Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitriy Y. Ivkin, PhD, Assistant; Director of the Center of Experimental Pharmacology Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

Mikhail M. Galagudza, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

## МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ 65+ С УЧЕТОМ ОПЫТА ПАНДЕМИИ И ПОСЛЕ НЕЕ

Мансурова Л. Н., Лепехова С. А., Киреева В. В.,  
Кукушкина Л. Ю., Иноземцев П. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии  
имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии  
наук», Иркутск, Россия

**Контактная информация:**

Мансурова Любовь Назировна,  
ФГБУН ФИЦ ИРИХ СО РАН,  
ул. Фаворского, д. 1, Иркутск, Россия,  
664033.  
E-mail: mansurova.liubov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.11.2024  
и принята к печати 26.06.2025

### Резюме

Исследование посвящено оценке качества жизни у лиц старшей возрастной группы в условиях пандемии и после нее. В современной России в последние десятилетия наблюдается тенденция старения населения. Необходима смена парадигмы в отношении к лицам старшего поколения, их социализация, более эффективное медицинское наблюдение и поддержание здоровья. Последнее — напрямую связано с качеством жизни. Изучение этого параметра, вкупе с анализом лабораторных данных, результатов инструментальных исследований, тестов генетического профиля и показателей постинфекционного иммунитета, позволит оптимизировать медицинское динамическое наблюдение пациентов 65+ с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в условиях шоковых событий, таких как пандемия. Протокол нацелен на создание оптимального диспансерного наблюдения, вторичной профилактики для таких пациентов путем внедрения методов ЛФК, физиотерапии и психологической поддержки.

**Ключевые слова:** качество жизни, опросник, персонализированная медицина, профилактика

Для цитирования: Мансурова Л.Н., Лепехова С.А., Киреева В.В. и др. Модель организации диспансерного наблюдения пациентов 65+ с учетом опыта пандемии и после нее. Трансляционная медицина. 2025;12(4):427-436. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-427-436. EDN: KEEBPV



## THE MODEL OF ORGANIZATION OF DISPENSARY OBSERVATION OF PATIENTS 65+ TAKING INTO ACCOUNT THE EXPERIENCE OF THE PANDEMIC AND AFTER IT

Lyubov N. Mansurova, Svetlana A. Lepekhova, Victoria V. Kireeva,  
Larisa Yu. Kukushkina, Pavel O. Inozemtsev

A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the  
Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

**Corresponding author:**

Liubov N. Mansurova,  
A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry,  
Favorskogo str., 1, Irkutsk, Russia, 664033.  
E-mail: mansurova.liubov@yandex.ru

Received November 29, 2024; accepted  
June 26, 2025

### Abstract

The study aims to assess the quality of life among older adults in the context of the pandemic and its aftermath. In recent years, there has been an increase in the aging population in modern Russia, and a paradigm shift is necessary regarding the older generation. This includes changes in their socialization, medical care, and health maintenance, which are directly linked to quality of life.

The study of quality of life will be combined with the analysis of laboratory data, instrumental studies, genetic tests, and indicators of post-infection immunity. This will help optimize the medical monitoring of patients aged 65 and over with chronic noncommunicable diseases during shock events like pandemics.

The goal is to create an optimal follow-up plan for these patients through the introduction of physical, occupational, and psychological therapies. Secondary prevention measures will also be implemented to help these individuals maintain their health and quality of life during and after the pandemic.

**Key words:** personalized medicine, prevention, quality of life, questionnaire

*For citation: Mansurova LN, Lepekhova SA, Kireeva VV, et al. The model of organization of dispensary observation of patients 65+ taking into account the experience of the pandemic and after it. Translational Medicine. 2025;12(4):427-436. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-427-436. EDN: KEEBPV*

**Актуальность**

В современной России коэффициент старения населения составляет 13 % — «Демографическая старость» шкалы демографического старения Э. Россета. В этом диапазоне находится более 19 млн человек [1].

При этом за прошедшее десятилетие ожидаемая продолжительность жизни в Иркутской области выросла более чем на 3 года, и в 2023 году составила 69,82 года для обоих полов, а еще через 10 лет она увеличится до 73,34 года для обоих полов. Таким образом, рост продолжительности жизни за 20 лет может составить в среднем 7 лет [2].

Демографическое старение общества диктует необходимость пересмотра отношения к лицам старшего поколения, требуя отказа от эйджизма и стигматизации пожилых как обузы для общества [3, 4].

В этой связи важной задачей государства является социализация людей старшего поколения [5, 6]. Ожидаемо, что это позволит лицам от 65 лет повысить качество жизни, полноценно участвовать во всех ее сферах, оставаться интеллектуально и эмоционально сохранными и полностью реализовывать свой потенциал активного долголетия [7]. Государственная многоуровневая политика направлена на максимальную реализацию этой стратегии.

На федеральном уровне в 2020 году была представлена Концепция активного долголетия, которое рассматривается в данном документе как состояние, когда люди старшего возраста могут быть социально, экономически, физически и психологически благополучны. Это позволяет им удовлетворять свои потребности, быть активными членами общества и вносить свой вклад в его развитие [8]. С 2019 года реализуются такие масштабные инициативы, как Федеральный проект «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения» (в составе национального проекта «Демография»); Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года; государственная программа «Социальная поддержка граждан»; Федеральный проект «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения».

На региональном уровне — в Иркутской области реализуется проект «Активное долголетие», целью которого является формирование и развитие мотивации граждан пожилого возраста на продление динамичной жизни. Данное направление рассчитано на то, чтобы оказывать услуги пожилым гражданам — как социальные, так и медицинские, исходя из оценки их потребностей, не только в медицинской организации, но и на дому, в привыч-

ных для них условиях. Итогом реализации национального проекта станет сформированная система мер, направленных на повышение благосостояния и социально-культурного развития граждан старшего поколения, укрепление их здоровья, продление активного долголетия [9].

На уровне муниципалитета в Иркутске реализуется проект «Старшее поколение» на базе Отдела медико-биологических исследований и технологий Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук (ОМБИТ ИНЦ СО РАН). В течение нескольких лет в данном проекте задействованы более 100 человек — представителей старшего поколения жителей Академгородка города Иркутска, большинство из которых научные сотрудники институтов СО РАН. В рамках проекта построено регулярное медицинское консультирование, выполняются лабораторные исследования: общие, биохимические, генетические, а также вакцинация, диспансерное наблюдение за лицами старше 65 лет. Организованы образовательные и санитарно-просветительские мероприятия, культурно-массовые и спортивно-оздоровительные акции. В лонгитюдном 5-летнем исследовании проанализировано качество жизни лиц старшего поколения, в том числе в условиях шоковых событий, а именно пандемии COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), изучен когнитивный статус пациентов.

**Цель исследования**

Изучение качества жизни лиц старшего поколения.

**Задачи**

1. Изучить заболеваемость лиц 65+ ХНИЗ и оценить опыт применения диспансерного наблюдения в условиях пандемии и после нее.
2. Изучить инвариантности качества жизни у лиц старше 65 лет в зависимости от возраста, пола, уровня образования с помощью опросников EQ-5D 3L, CASP-12 в период до пандемии COVID-19 и после нее.
3. Разработать алгоритм внедрения в диспансерное наблюдение оценки качества жизни пациентов старшей возрастной группы.
4. Проанализировать генетические исследования участников по панелям: «Метаболизм», «Риск нарушений липидного обмена, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и др.», «Антиоксидантная защита», «Фармакогенетические особенности организма».
5. Изучить особенности постинфекционного иммунитета к COVID-19 лиц старшего поколения — жителей Академгородка города Иркутска.

6. Изучить когнитивный статус лиц старшей возрастной группы, проживающих в Академгородке города Иркутска, с помощью опросника MMSE.

7. Оптимизировать тактику ведения пациентов 65+ с учетом современной стратегии персонализированного подхода с целью осуществления оптимальных вариантов лечебной тактики и эффективной вторичной профилактики.

### **Материалы и методы**

В исследовании участвовали 111 человек в возрасте от 65 лет и более. Исследуемые являются действующими или бывшими научными сотрудниками Академгородка города Иркутска, состоят на диспансерном учете с ХНИЗ в амбулатории ИНЦ СО РАН и в поликлинике Клинической больницы ИНЦ СО РАН.

### **Критерии включения в исследование**

1. Лица от 65 лет и старше.
2. Лица с хроническими неинфекционными заболеваниями.
3. Лица, находящиеся на медицинском обслуживании в амбулатории ОМБИТ ИНЦ СО РАН, поликлинике Клинической больницы ИНЦ СО РАН.
4. Сотрудники, в том числе бывшие, научных учреждений Академгородка города Иркутска.
5. Подписанное информированное согласие исследуемого.

### **Критерии не включения в исследование**

1. Сердечная недостаточность IIБ–III стадий по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации при включении.
2. Повышение уровня аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы или уровня общего билирубина более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы в настоящее время.
3. Активная форма туберкулеза, ВИЧ, оппортунистической инфекции или инфекции, угрожающие жизни.
4. Системные заболевания соединительной ткани.
5. Злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе.
6. Злоупотребление алкоголем или наркотиками (или другими запрещенными препаратами) в течение 2 лет до рандомизации.
7. Трансплантация любого органа в анамнезе или запланированная трансплантация органа.
8. Психические заболевания.
9. Любые медицинские состояния, включая активную клинически значимую инфекцию,

которые, по мнению Исследователя, способны повлиять на результаты оценок или препятствовать участию в исследовании.

10. Идиопатические кардиомиопатии (дилатационная и гипертрофическая), миокардиты, эндокардиты, врожденные и приобретенные пороки сердца.

11. Заболевания крови, в том числе анемии средней и тяжелой степени.

12. Отсутствие подписанного информированного согласия исследуемого.

13. Отказ соблюдать протокол исследования на любом из его этапов.

### **Краткое описание исследования**

Проведено открытое, контролируемое, наблюдательное лонгитюдное исследование с 2019 по 2023 годы (5 лет). Предусмотрено 8 визитов: 1 раз в четвертом квартале ежегодно. Дополнительно — 2 визита в начале пандемии COVID-19 и спустя 1 месяц после самоизоляции. Кроме того, 1 визит в июне 2021 года с целью исследования постинфекционного иммунитета.

После подписания информированного согласия все участники прошли первичное консультирование, диагностические исследования:

- лабораторные исследования: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, АСТ, АЛТ, билирубин общий и прямой, общий белок, холестерин); серологические анализы: определение ИГ G, ИГ M к вирусу SARS-CoV-2; определение свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови, генетические исследования по панелям «Артериальная гипертензия», «Дисфункция эндотелия», «Фармакогенетика», «Воспалительный ответ»;
- инструментальные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ почек, сканирование состояния сосудистой стенки инструментальным методом на приборе AngioScan-01;
- опрос в соответствии с международными анкетами качества жизни EQ-5D в версии 3L, CASP-12, MMSE. Кроме того, анкетирование по опросникам «Самоизоляция 1».

По результатам исследований проведена итоговая консультация врачами-специалистами по профилю выявленных нарушений: кардиологом, неврологом, геронтологом. Заключительная консультация терапевта по составлению персонализированной программы вторичной профилактики ХНИЗ с учетом результатов качества жизни исследуемого. При выявлении низкого качества жизни терапевт рекомендовал включить в профиль диспансерного наблюдения

пациента консультацию врача ЛФК, физиотерапевта, психолога.

Все участники были включены в исследование с добровольного информированного согласия по этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). На проведение исследования получено

разрешение Комитета по биомедицинской этике ИИЦ СО РАН (Выписка из заседания № 57-2 от 01.03.2021).

### Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

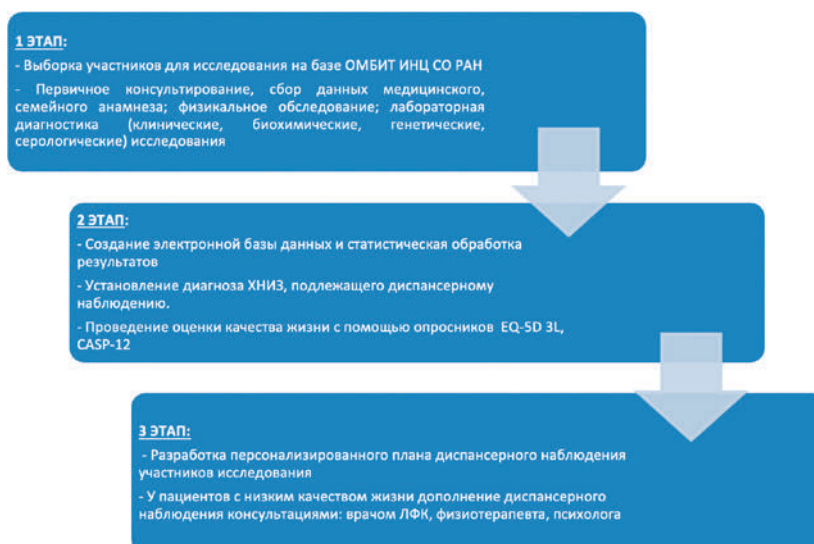


Рис. 1. Дизайн исследования

Figure 1. Research design

### План исследования

План исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1. План исследования

Table 1. Research plan

Номер визита	Визит 1 (IV квартал 2019 г.)	Визит 2 (апрель 2020 г.)	Визит 3 (июнь 2020 г.)	Визит 4 (IV квартал 2020 г.)	Визит 5 (июнь 2021 г.)	Визит 6 (IV квартал 2021 г.)	Визит 7 (IV квартал 2022 г.)	Визит 8 (IV квартал 2023 г.)
Месяц наблюдения								
<b>Процедуры исследования:</b>								
Информированное согласие	X							
Медицинский, семейный анамнез	X							
Демографические данные	X							
Оценка по критериям включения/исключения	X	X	X	X	X	X	X	X



Оценка хронических заболеваний и декомпенсации сопутствующей патологии	X	X	X	X	X	X	X	X
Физикальное обследование	X							
Лабораторные исследования: ОАК, БХ анализ крови	X							
Исследование крови на мтДНК								
Генетическое исследование по панелям «Артериальная гипертензия», «Дисфункция эндотелия», «Фармакогенетика», «Воспалительный ответ»	X							
Серологическое исследование: определение антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови					X			
Инструментальные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ почек	X							
Консультация окулиста	X							
Заполнение опросника EQ-5D 3L	X	X	X	X		X	X	X
Заполнение опросника CASP-12	X	X	X	X		X	X	X
Заполнение опросника «Самоизоляция 1»		X						
Заполнение опросника «Самоизоляция 2»			X					
Заполнение опросника «Самоизоляция 3»				X				
Заполнение опросника «Самоизоляция 4»					X			
Заполнение опросника «Самоизоляция 5»						X		
Заполнение опросника Mini-Mental State Examination (MMSE)								X

**Распределение участников исследования  
по группам**

Распределение участников исследования по группам представлено в таблице 2.

**Таблица 2. Распределение участников по группам**

**Table 2. Distribution of participants by groups**

1. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	
Пол	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Женский</li> <li>○ Мужской</li> </ul>
Возраст (медиана), лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 79</li> </ul>
Раса	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Европейская</li> <li>○ Азиатская</li> </ul>
Уровень образования субъекта	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Полная средняя школа</li> <li>○ Среднее профессиональное образование</li> <li>○ Высшее профессиональное образование</li> <li>○ Аспирантура без получения ученой степени</li> <li>○ Ученая степень кандидата наук</li> <li>○ Ученая степень доктора наук</li> </ul>
Текущая занятость	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Работает</li> <li>○ Не работает по причине выхода на пенсию</li> </ul>
Принадлежность к организации	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Сотрудники СО РАН</li> <li>○ Прочее</li> </ul>
Наличие научного звания	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Научный сотрудник без звания</li> <li>○ Научный сотрудник с научным званием</li> <li>○ Не научный сотрудник</li> </ul>
Вес (медиана), кг	
Рост (медиана), см	
Окружность талии (медиана), см	
Семейное положение субъекта	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Состоит в официальном браке</li> <li>○ Живет вместе с партнером, но официально не зарегистрирован</li> <li>○ Официально зарегистрирован, но вместе с партнером не живет</li> <li>○ Вдова/вдовец</li> <li>○ Разведен/а</li> <li>○ Не состоит и никогда не состоял/а в браке или партнерстве</li> <li>○ Другое</li> </ul>

2. МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ	
Наличие хронического неинфекционного заболевания	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет
Если «Да», укажите все хронические заболевания, от которых Вы страдаете в настоящее время.	<input type="radio"/> Заболевания сердечно-сосудистой системы <input type="radio"/> Заболевания сердца <input type="radio"/> Заболевания легких, бронхов <input type="radio"/> Заболевания почек <input type="radio"/> Заболевания ЖКТ <input type="radio"/> Заболевания печени <input type="radio"/> Заболевания позвоночника <input type="radio"/> Нарушение углеводного обмена <input type="radio"/> Артериальная гипертония <input type="radio"/> Заболевания суставов <input type="radio"/> Заболевания ЛОР-органов <input type="radio"/> Неврологические заболевания <input type="radio"/> Заболевания глаз <input type="radio"/> Аллергические заболевания <input type="radio"/> Варикозная болезнь нижних конечностей <input type="radio"/> Заболевания кожного покрова <input type="radio"/> Онкологические заболевания <input type="radio"/> Гинекологические заболевания <input type="radio"/> Заболевания мочеполовой системы <input type="radio"/> Другие хронические заболевания
Ведущая рука	<input type="radio"/> Правая <input type="radio"/> Левая
Сила сжатия правой руки (медиана), кг	
Сила сжатия левой руки (медиана), кг	
Курение	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет
Оценка своего здоровья по сравнению с людьми того же пола и возраста	<input type="radio"/> Гораздо лучше <input type="radio"/> Скорее лучше <input type="radio"/> Примерно такое же <input type="radio"/> Скорее хуже
Испытывал ли субъект какие-либо проблемы со здоровьем в течение последних 30 дней?	<input type="radio"/> Да – 77 (69,4%). Из тех, кто оценивает свое здоровье в сравнении с людьми того же пола/возраста по ответам: <input type="radio"/> Скорее хуже <input type="radio"/> Примерно такое же <input type="radio"/> Скорее лучше <input type="radio"/> Гораздо лучше <input type="radio"/> Нет
Из числа тех, кто испытывал какие-либо проблемы со здоровьем в течение последних 30 дней, за медицинской помощью обращались?	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет
Как часто субъект посещает врача в течение года?	<input type="radio"/> Реже одного раза в год <input type="radio"/> Один раз в течение года <input type="radio"/> 2–3 раза в течение года <input type="radio"/> Один раз в месяц <input type="radio"/> Несколько раз в месяц

**Результаты и их значимость**

На основании полученных результатов планируются изучить качество жизни и структуру ХНИЗ у лиц старшего поколения — научных сотрудников ИИЦ СО РАН. Будет проанализировано изменение качества жизни в условиях шоковых событий: пандемии.

В целях персонификации, профилактики и лечения выбирают стратегию высокого риска. Данная стратегия предполагает выявление и снижение неблагоприятных для здоровья факторов среди людей с повышенным риском их возникновения. Генетические исследования, которые предполагается выполнить, позволяют выявить лиц с повышенным риском возникновения патологических состояний/заболеваний, что, в свою очередь, дает возможность своевременно и прицельно реализовывать превентивные мероприятия, а также помогает сформулировать критерии для дообследования.

Будут изучены аспекты постинфекционного иммунитета у пациентов старшей возрастной группы.

Планируется анализ когнитивного статуса исследуемых — сотрудников научных организаций города Иркутска, вариативности с учетом возраста, трудовой занятости, а также в связи с заболеваемостью коронавирусной инфекцией COVID-19.

Будет предложена современная стратегия ведения пациентов с установленным диагнозом ХНИЗ в амбулаторно-поликлинических условиях с учетом генетической предрасположенности, результатов анализа качества жизни, путем выбора модели оптимальной лечебной тактики и эффективной вторичной профилактики у исследуемых.

Проанализированы патогенетические механизмы формирования органной недостаточности при ХНИЗ с выявлением значимых событий как основы персонифицированного подхода в профилактике и лечении.

**Финансирование / Funding**

Исследование выполнено в рамках НИР «Трансляционные исследования биомедицинских технологий прогнозирования, профилактики и лечения органной дисфункции, в условиях пандемии и после нее» (№ 0275-2021-0001). Номер НИОКТР 121022000101-6. / The study was performed as part of the research project «Translational research of biomedical technologies for predicting, preventing and treating organ dysfunction, in the context of a pandemic and after it» (№ 0275-2021-0001). Number НИОКТР 121022000101-6.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Список литературы / References**

1. Россет Э. Процесс старения населения. М.: Статистика, 1968. 500 с.  
Rosset E. The process of population aging. Moscow: Statistics, 1968. 500 p. (In Russ.)
2. Демографические показатели. Прогноз до 2045 года по Иркутской области [Интернет]. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области; 2023 [цитировано 26 декабря 2023]. Доступно по ссылке: <https://38.rosstat.gov.ru/folder/167937>  
Demographic indicators. Forecast up to 2045 for the Irkutsk region [Internet]. Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Irkutsk Region; 2023 [cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://38.rosstat.gov.ru/folder/167937>
3. Галкин К. А. Ситуационные неравенства в пандемию и особенности адаптации пожилых в постпандемийное время на примере Санкт-Петербурга и сельских районов Карелии. *Журнал исследований социальной политики*. 2003;21(3):519–538. <https://doi.org/10.17323/727-0634-2023-21-3-519-538>  
Galkin KA. Situational inequalities in the pandemic and the peculiarities of adaptation of the elderly in the post-pandemic period on the example of St. Petersburg and rural areas of Karelia. *Journal of Social Policy Research*. 2003;21(3):519–538. (In Russ.) <https://doi.org/10.17323/727-0634-2023-21-3-519-538>
4. Григорович М. С., Вычугжанина Е. Ю., Лимонова Е. М. и др. Исследование проблем эйджизма и оценка отношения к возрасту в медицинской среде. *Российский семейный врач*. 2023;27(1):31–40. <https://doi.org/10.17816/RFD321218>  
Grigorovich MS, Vychugzhanina EY, Limonova EM, et al. Study of the problems of ageism and assessment of attitudes towards age in the medical environment. *Russian Family Doctor*. 2023;27(1):31–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RFD321218>
5. Goudarzian AH, Abdi K, Taebi M, et al. A concept analysis of ageism from older adults perspective: a hybrid model. *Annals of medicine and surgery*. 2024;86(8):4475–4482. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002323>
6. Лебедева Н. В. Социально-психологическое сопровождение самореализации людей старшего поколения. *Вестник Вятского государственного университета*. 2023;2(148):141–151. <https://doi.org/10.25730/VSU.7606.23.030>  
Lebedeva NV. Socio-psychological support of self-realization of older people. *Bulletin of Vятka State University*. 2023;2(148):141–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.25730/VSU.7606.23.030>
7. Rojo-Pérez F, Fernández-Mayoralas G. Handbook of active ageing and quality of life: From concepts to applications. Springer Nature; 2021. 655 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-58031-5>



8. Rojo-Pérez F. Handbook of active ageing and quality of life. Madrid:Springer; 2021 655 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-58031-5>

9. Овчарова Л. Н., Морозова М. А., Синявская О. В. и др. Концепция политики активного долголетия: научно-методологический докл. к XXI апрельской международной научной конференции по проблемам развития экономики и общества (Москва, 11 сент. 2019 г.). М.; 2020. С. 40. <https://doi.org/10.17323/978-5-7598-2173-1>

Ovcharova LN, Morozova MA, Sinyavskaya OV. The concept of active longevity policy: scientific method. report on the XXI April international scientific conference on problems of economic and social development (Moscow, Sept 11. 2019). Moscow, 2020, P. 40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17323/978-5-7598-2173-1>

10. Севастьянов М. А., Божков И. А., Юбрина И. В. Программа системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения (Федеральный проект «Старшее поколение» Национального проекта «Демография» 2019–2024). *Перспективы реализации. Клиническая геронтология*. 2021;27(1–2):25–32. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02025-032>

Sevastyanov MA, Bozhkov IA, Yubrina IV. Program of systemic support and improvement of the quality of life of older citizens (Federal project “Older generation” of the National project “Demography” 2019–2024). Implementation prospects. *Clinical Gerontology*. 2021;27(1–2):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02025-032>

#### Информация об авторах:

Мансурова Любовь Назировна — младший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований и технологий ФГБУН ФИЦ ИРИХ СО РАН;

Лепехова Светлана Александровна — доктор биологических наук, руководитель лаборатории медико-биологических исследований и технологий ФГБУН ФИЦ ИРИХ СО РАН;

Киреева Виктория Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований и технологий ФГБУН ФИЦ ИРИХ СО РАН;

Кукушкина Лариса Юнусовна — инженер-исследователь лаборатории медико-биологических исследований и технологий ФГБУН ФИЦ ИРИХ СО РАН;

Иноземцев Павел Олегович — старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований и технологий ФГБУН ФИЦ ИРИХ СО РАН.

#### Authors information:

Lyubov N. Mansurova, MD, Junior Researcher at the Laboratory of Biomedical Research and Technology of the A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry;

Svetlana A. Lepekhova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Biomedical Research and Technology of the A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry;

Victoria V. Kireeva, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Biomedical Research and Technology of the A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry;

Larisa Yu. Kukushkina, Research Engineer at the Laboratory of Biomedical Research and Technology of the A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry;

Pavel O. Inozemtsev, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Biomedical Research and Technology of the A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry.