

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

# CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

## CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том 14 №4 | 2023  
Vol.



- ◆ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
В РЕАБИЛИТАЦИИ
- ◆ ПОРОКИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА
- ◆ БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

# CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention  
Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Vol. 14 №4 | 2023



◆ **TELEMEDICINE IN REHABILITATION**

◆ **HEART VALVE DEFECTS**

◆ **BIOMARKERS IN CARDIOVASCULAR  
DISEASES**



**РосОКР** Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

ISSN 2221-7185 (Print)  
ISSN 2658-5707 (Online)

# CardioСоматика

Том 14 №4

2023

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), Scopus, CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».

Журнал индексируется в базе данных РИНЦ (eLIBRARY.RU).

## Главный редактор

**Аронов Давид Меерович**, д.м.н., профессор,  
заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия.  
ORCID: 0000-0003-0484-9805

## Заместитель главного редактора

**Бубнова Марина Геннадьевна**, д.м.н., профессор,  
Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2250-5942

## Международная редакционная коллегия

**Burgarella Flavio**, профессор, Бергамо, Италия  
**Downey Fred H.**, профессор, Техас, США.  
ORCID: 0000-0002-7280-1021  
**Manukhina Eugenia B.**, профессор, Техас, США.  
ORCID: 0000-0002-8102-173X  
**Suceveanu Mihaela C.**, профессор, Ковасна, Румыния  
**Tenenbaum Alexander**, профессор, Тель-Авив, Израиль.  
ORCID: 0000-0002-0010-4200  
**Zelveian Parounak H.**, профессор, Ереван, Армения.  
ORCID: 0000-0002-6513-6772  
**Saner Hugo**, профессор, Берн, Швейцария.  
ORCID: 0000-0002-8025-7433  
**Kurbanov Ravshanbek D.**, профессор,  
Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

## Редакционная коллегия

**Арутюнов Григорий Павлович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515  
**Барбараш Ольга Леонидовна**, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610  
**Бузиашвили Юрий Иосифович**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541  
**Дегтярева Елена Александровна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145  
**Иоселиани Давид Георгиевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428  
**Задонченко Владимир Семенович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266  
**Карпов Ростислав Сергеевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316  
**Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851  
**Мартынов Анатолий Иванович**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0783-488X  
**Перепеч Никита Борисович**, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813  
**Шальнова Светлана Анатольевна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483  
**Шестакова Марина Владимировна**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

## Редакционный совет

**Болдуева Светлана Афанасьевна**, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X  
**Галаявич Альберт Сарварович**, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197  
**Гарганеева Алла Анатольевна**, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900  
**Иванова Галина Евгеньевна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525  
**Закирова Аляра Нурмухаметовна**, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549  
**Калинина Анна Михайловна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629  
**Кухарчук Валерий Владимирович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X  
**Лямина Надежда Павловна**, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234  
**Мазаев Александр Павлович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805  
**Мазаев Владимир Павлович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9782-0296  
**Никулина Светлана Юрьевна**, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627  
**Перова Наталья Вячеславовна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1598-5407  
**Репин Алексей Николаевич**, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645  
**Сыркин Абрам Львович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X  
**Чумакова Галина Александровна**, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531  
**Шлык Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424  
**Шульман Владимир Абрамович**, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546  
Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.  
Общий тираж: 8500 экз.  
Каталог «Пресса России» 13100.

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно —  
в режиме немедленного открытого доступа

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

## РЕДАКЦИЯ:

**Адрес:** 191186, Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, Литера А,  
помещение 1Н

**E-mail:** [cs@eco-vector.com](mailto:cs@eco-vector.com)

**Зав. редакцией:**  
Екатерина С. Мищенко

**Литературный редактор-корректор:**  
Анастасия С. Островская

**Дизайн и верстка:**  
Лариса А. Минченко

## ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

**Адрес:** 191186, Санкт-Петербург,  
Аптекарский пер., д. 3, литера А,  
помещение 1Н

**Сайт:** <https://eco-vector.com>

**Телефон:** +7 (812) 648-83-67

**E-mail:** [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)

**Коммерческий отдел**  
**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

**Работа с подписчиками:**  
[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)



© ООО «Эко-Вектор», 2023



**PocoCKP** Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

ISSN 2221-7185 (Print)  
ISSN 2658-5707 (Online)

# CardioSomatics

Vol. 14 No.4

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

2023

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in Scopus, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals [DOAJ], Google Scholar, Russian Science Citation Index [RSCI] on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index [eLIBRARY.RU].

## Editor-in-Chief

**David M. Aronov**, M.D., Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0484-9805

## Deputy Editor-in-Chief

**Marina G. Bubnova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2250-5942

## Editorial Board

**Gregory P. Arutyunov**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515

**Olga L. Barbarash**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610

**Yuriy I. Buziashvili**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541

**Elena A. Degtyareva**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145

**David G. Ioseliani**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428

**Vladimir S. Zadionchenko**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266

**Rostislav S. Karpov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316

**Leonid B. Lazebnik**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851

**Anatoly I. Martynov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X

**Nikita B. Perepech**, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813

**Svetlana A. Shalnova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483

**Marina V. Shestakova**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

## Editorial Council

**Svetlana A. Boldueva**, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X

**Albert S. Galyavich**, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197

**Alla A. Garganeeva**, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900

**Galina E. Ivanova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525

**Aliara N. Zakirova**, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549

**Anna M. Kalinina**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629

**Valeriy V. Kukharchuk**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X

**Nadezhda P. Lyamina**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234

**Alexander P. Mazaev**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805

**Vladimir P. Mazaev**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296

**Svetlana Yu. Nikulina**, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Natalia V. Perova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407

**Aleksey N. Repin**, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645

**Abram L. Syrkin**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X

**Galina A. Chumakova**, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531

**Sergey V. Shlyk**, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424

**Vladimir A. Shulman**, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

## International Editorial Board

**Flavio Burgarella**, M.D., Professor, Bergamo, Italy

**Fred H. Downey**, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021

**Eugenia B. Manukhina**, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X

**Mihaela C. Suceveanu**, M.D., Professor, Covasna, Romania

**Alexander Tenenbaum**, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200

**Parounak H. Zelveian**, M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772

**Hugo Saner**, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433

**Ravshanbek D. Kurbanov**, M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media.

Registration certificate: PI No. FS77-64546

Publication frequency: 4 times a year.

FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.

Total circulation: 8500 copies.

Catalog "Press of Russia" 13100.

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

## EDITORIAL OFFICE:

**Address:** 3Ar1N Aptekarsky Lane,  
Saint Petersburg, Russia

**E-mail:** [cs@eco-vector.com](mailto:cs@eco-vector.com)

## Executive Editor:

Ekaterina S. Mischenko

## Literary Editor-proofreader:

Anastasia S. Ostrovskaya

## Design and layout:

Larisa A. Minchenko

## PUBLISHER:

**Eco-Vector LLC**

**Address:** 3Ar1N Aptekarsky Lane,  
Saint Petersburg, Russia

**WEB:** <https://eco-vector.com>

**Phone:** +7 (812) 648-83-67

**E-mail:** [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)

## Sales Department

**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)



© Eco-Vector, 2023

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.А. Никулин, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.В. Прокопенко, И.И. Черкашина*  
Ассоциации полиморфизма rs1132896 гена матричной металлопротеиназы 2-го типа с развитием острого нарушения мозгового кровообращения: проспективное исследование случай–контроль ..... 215
- Т.Н. Зверева, А.А. Пронина, А.В. Бабичук, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш*  
Факторы, определяющие готовность пациента с ишемической болезнью сердца к использованию телемедицинских технологий для реабилитации: проспективное когортное исследование ..... 223
- В.К. Парфенюк, А.В. Логаткина, С.С. Бондарь, И.В. Терехов, В.С. Никифоров*  
Роль ангиотензина II и нейроэндокринных факторов в иммунологической регуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца: ретроспективное сравнительное исследование ..... 233
- В.В. Базылев, А.Б. Воеводин, В.А. Карнахин, И.Д. Потопальский*  
Среднеотдалённые результаты процедуры Ozaki у больных с двустворчатым аортальным клапаном: ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование в параллельных группах ..... 247

## ОБЗОРЫ

- А.М. Алиева, Е.В. Резник, Н.В. Теплова, М.Х. Гызыева, А.М. Рахаев, И.А. Котикова, И.Г. Никитин*  
Салусин- $\alpha$  и - $\beta$  в качестве новых биологических маркёров при сердечно-сосудистых заболеваниях: обзор литературы ..... 257
- Е.В. Дрень, И.Н. Ляпина, Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш*  
Фенотип современного пациента с приобретёнными пороками клапанов сердца: обзор литературы ..... 269
- А.М. Алиева, И.Е. Байкова, Т.В. Пинчук, И.А. Котикова, И.Г. Никитин*  
Интерлейкин-38 и сердечно-сосудистая патология: обзор литературы ..... 283

# CONTENTS

---

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Dmitrii A. Nikulin, Anna A. Chernova, Svetlana Yu. Nikulina, Semen V. Prokopenko, Irina I. Cherkashina*  
Associations of the rs1132896 polymorphism of the matrix metalloproteinase type 2 gene with the development of acute cerebrovascular accident: prospective case–control study. . . . . 215
- Tatiana N. Zvereva, Anastasia A. Pronina, Anastasia V. Babichuk, Svetlana A. Pomeschkina, Olga L. Barbarash*  
Factors determining the readiness of a patient with coronary artery disease to use telemedicine technologies for rehabilitation: prospective cohort study. . . . . 223
- Vladimir K. Parfenyuk, Anna V. Logatkina, Stanislav S. Bondar, Igor V. Terekhov, Viktor S. Nikiforov*  
Role of angiotensin II and neuroendocrine factors in immunological regulation in patients with coronary heart disease: prospective cross-sectional study. . . . . 233
- Vladlen V. Bazylev, Andrey B. Voevodin, Vadim A. Karnakhin, Ivan D. Potopalskiy*  
Midterm outcomes of the Ozaki procedure in patients with a bicuspid aortic valve: retrospective single-center, non-randomized, parallel-group study . . . . . 247

## REVIEWS

- Amina M. Alieva, Elena V. Reznik, Natalia V. Teplova, Malika Kh. Gyzieva, Alik M. Rakhaev, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin*  
Salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  as new biological markers in cardiovascular diseases: literature review . . . . . 257
- Elena V. Dren', Irina N. Lyapina, Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash*  
Phenotype of a patient with valvular heart disease: literature review . . . . . 269
- Amina M. Alieva, Irina E. Baykova, Tatiana V. Pinchuk, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin*  
Interleukin-38 and cardiovascular pathology: literature review . . . . . 283

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS569019>

# Ассоциации полиморфизма rs1132896 гена матричной металлопротеиназы 2-го типа с развитием острого нарушения мозгового кровообращения: проспективное исследование случай–контроль

Д.А. Никулин<sup>1,2</sup>, А.А. Чернова<sup>1,2</sup>, С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, С.В. Прокопенко<sup>1,2</sup>, И.И. Черкашина<sup>1</sup><sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;<sup>2</sup> Федеральный Сибирский научно-клинический центр, Красноярск, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Выявление в российской популяции новых генетических предикторов, в частности, ассоциаций полиморфизма rs1132896 гена матричной металлопротеиназы 2-го типа (MMP-2) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), является актуальной задачей.

**Цель.** Изучить ассоциации полиморфизма rs1132896 гена MMP-2 с развитием ОНМК.

**Материалы и методы.** Объектом проспективного исследования случай–контроль выступили 318 пациентов с ОНМК (основная группа) и 323 человека контрольной группы. Возраст пациентов основной группы составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0]. У пациентов контрольной группы возраст был сопоставим с таковым основной группы: от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Половой диморфизм был следующим: 191 мужчина (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 127 женщин (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Половой состав лиц контрольной группы соответствовал таковому основной группы: 214 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 109 женщин (возраст [55,0; 51,0–62,0]). Всем пациентам основной группы проводили клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Молекулярно-генетическое исследование выполняли в филиале Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Все пациенты подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Продолжительность исследования составила 3 года, первичная конечная точка исследования — диагностика ОНМК у пациентов, верификация сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакетов программ SPSS Statistics v. 22 (IBM, США), MedCalc 22.006 (Microsoft, США). При сравнении протяжённых переменных применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Дискретные величины сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты.** При анализе статистической значимости зарегистрировано преобладание гомозиготного генотипа CC в группе больных мужчин с ОНМК:  $n=24$  (12,6%) против  $n=20$  (9,3%;  $p=0,0324$ ). Кроме того, в группе женщин отмечено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа CG у женщин с ОНМК:  $n=67$  (52,8%) против  $n=42$  (38,5%;  $p=0,0420$ ).

**Заключение.** Гомозиготный генотип CC у мужчин и гетерозиготный генотип CG у женщин могут являться генетическими предикторами развития ОНМК. Изучение генетических факторов развития ОНМК необходимо для создания персонализированного подхода к ведению пациента на амбулаторном и стационарном этапе оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения; полиморфизм; ген матричной металлопротеиназы 2-го типа (MMP-2).

## Как цитировать:

Никулин Д.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Прокопенко С.В., Черкашина И.И. Ассоциации полиморфизма rs1132896 гена матричной металлопротеиназы 2-го типа с развитием острого нарушения мозгового кровообращения: проспективное исследование случай–контроль // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 4. С. 215–222. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS569019>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS569019>

# Associations of the rs1132896 polymorphism of the matrix metalloproteinase type 2 gene with the development of acute cerebrovascular accident: prospective case–control study

Dmitrii A. Nikulin<sup>1,2</sup>, Anna A. Chernova<sup>1,2</sup>, Svetlana Yu. Nikulina<sup>1</sup>, Semen V. Prokopenko<sup>1,2</sup>, Irina I. Cherkashina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup> Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The study focused on the identification of new genetic predictors in the Russian population, particularly associations of the rs1132896 polymorphism of the matrix metalloproteinase type 2 gene (*MMP-2*) with the development of acute cerebrovascular accident (ACVA).

**OBJECTIVE:** To investigate the relationship of rs1132896 gene *MMP-2* polymorphisms with ACVA development.

**MATERIALS AND METHODS:** The prospective, case–control study enrolled 318 patients with stroke (main group) and 323 controls (control group). The age of the patients in the main group ranged from 32 to 69 [57.0; 51.0–62.0] years. In the control group, the age of the patients ranged from 37 to 68 [55.0; 51.0–62.0] years, which was comparable to that of the main group. Sexual dimorphism was as follows: 191 men (age [56.5; 51.0–62.0]) and 127 women (age [57.0; 51.0–62.0]). The sex composition in the control group corresponded to that in the main group: 214 men (age [55.0; 51.0–62.0]) and 109 women (age [55.0; 51.0–62.0]). The main group underwent clinical examination, computed tomography of the brain, electrocardiography, echocardiography, duplex ultrasound scanning of the extracranial brachiocephalic arteries, 24-h monitoring of blood pressure and heart rate, and analysis of the blood coagulation system. Molecular genetic research was conducted at a branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS (Novosibirsk). All patients provided written informed consent to participate voluntarily in the study. The duration of the study was 3 years, starting in 2019. The primary study endpoint was a diagnosis of stroke, verification of concomitant cardiovascular pathology, and risk factors for stroke development. Statistical processing of the results was performed using SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., USA) and MedCalc 22.006 (Microsoft, USA). When comparing extended variables, the Mann–Whitney *U*-test was used. Discrete values were compared using Pearson's  $\chi^2$  test.

**RESULTS:** When analyzing statistical significance, a predominance of the homozygous CC genotype was recorded in the group of male patients with stroke:  $n=24$  (12.6%) vs  $n=20$  (9.3%;  $p=0.0324$ ). In addition, in the group of women, a statistically significant predominance of the heterozygous CG genotype was noted in women with stroke:  $n=67$  (52.8%) vs  $n=42$  (38.5%;  $p=0.0420$ ).

**CONCLUSION:** The homozygous CC genotype in men and the heterozygous CG genotype in women may be genetic predictors of the development of ACVA. The study of genetic factors in the development of ACVA is necessary to create a personalized approach to patient management at the outpatient and inpatient stages of medical care.

**Keywords:** acute cerebrovascular accident; polymorphism; matrix metalloproteinase type 2 gene (*MPP-2*).

## To cite this article:

Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SYu, Prokopenko SV, Cherkashina II. Associations of the rs1132896 polymorphism of the matrix metalloproteinase type 2 gene with the development of acute cerebrovascular accident: A prospective case–control study. *Cardiosomatics*. 2023;14(4):215–222.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS569019>

## ОБОСНОВАНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — это гетерогенное заболевание сосудистого генеза, характеризующееся высокой смертностью и инвалидностью лиц, переживших это состояние. И если средовые факторы ОНМК изучены неплохо, то спектр факторов генетических постепенно расширяется и подвергается осмыслению.

Однонуклеотидный вариант rs1132896 локализуется на хромосоме 16, положение 55485623. Мутации в этом варианте гена матричной металлопротеиназы 2-го типа (ММП-2) влияют на активность матричных металлопротеиназ (ММП), в частности, внеклеточных цинк- и кальций-зависимых ферментов эндопептидаз, которые ремоделируют белки внеклеточного матрикса сосудистых стенок, что опосредованно может приводить к развитию ишемического инсульта.

В литературе появляется всё больше сведений о том, что ММП (в частности, ММП-2) являются предикторами ишемического инсульта. Так, F. Niu и соавт. [1] изучали взаимосвязь между ММП-2 и риском развития инсульта в популяции Южного Китая. Ими были оценены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) ММП-2 у пациентов с инсультом в ассоциативном исследовании с использованием схемы случай–контроль. 6 SNP ММП-2 были отобраны и генотипированы при помощи систем генетического анализа Agena MassARRAY, SNPStats, Haploview. 2 SNP в гене ММП-2 оказались статистически значимо связаны с риском развития инсульта. В частности, аллель С rs1132896 значительно снижал риск развития инсульта (отношение шансов, ОШ=0,56, 95% доверительный интервал, 95% ДИ, 0,39–0,81;  $p=0,002$ ). Представленные результаты убедительно указывают на то, что генетические варианты ММП-2 являются важным медиатором риска наступления инсульта.

Некоторые литературные источники свидетельствуют о том, что ММП играют фундаментальную роль и в восстановлении после инсульта [2]. ММП — это семейство из более чем 20 протеиназ, широко распространённых в тканях человека. Они способны разрушать почти все белки внеклеточного матрикса и необходимы для миграции клеток, процессов заживления, образования рубцов и других изменений тканей [3, 4].

Помимо функций в процессах заживления и наращивания матрикса, множество данных свидетельствует о том, что содержание ММП-2 в сыворотке крови повышается при инсульте [5–7]. Таким образом, становится ясно, что генетические факторы способствуют развитию ишемического инсульта.

В экспериментальных моделях черепно-мозговой травмы некоторые ММП не регулируются после ишемии [8, 9], кровоизлияния [10] и травмы [11]. Накапливаются доказательства того, что ММП играют важную роль и при острой черепно-мозговой травме [12]. Плейотропность эффектов ММП была доказана путём выявления полиморфизмов ММП при различных заболеваниях. Установлены ассоциации ММП и с заболеваемостью раком [13] и ишемической болезнью сердца [14]. В русскоязычной литературе

сведений об ассоциации полиморфизма гена ММП-2 с ОНМК не найдено, в связи чем было решено экстраполировать результаты зарубежных исследований в этой области на российскую популяцию.

**Цель исследования** — изучить ассоциации полиморфизма rs1132896 гена ММП-2 с развитием ОНМК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование случай–контроль.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- лица женского и мужского пола с ОНМК;
- возраст старше 18 лет;
- место проживания — г. Красноярск или Красноярский край;
- способность больного выполнять необходимые процедуры;
- согласие пациента на участие в исследовании.

*Критерии невключения:*

- неуточнённый диагноз у пациента;
- возраст младше 18 лет;
- проживание обследуемого вне Красноярского края.

*Критерии исключения:*

- неспособность обследуемого проходить необходимые процедуры;
- пациенты, не желающие выполнять протокол исследования или процедуры.

*Критерии включения в контрольную группу:*

- пациенты, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой исследования;
- пациенты без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, за исключением артериальной гипертензии.

### Условия проведения

Набор лиц в основную группу происходил в 2 стационарах: КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона» (КГБУЗ КМКБ № 20) и Федеральном Сибирском научно-клиническом центре ФМБА России (Красноярск). Поскольку исследование проводили на базе 2 крупных государственных больниц, все приборы для исследования и проведения КТ, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиоскопии (ЭхоКС), дуплексного сканирования экстракраниальных брахиоцефальных артерий, а также суточные мониторы артериального давления и сердечного ритма, приборы для измерения лабораторных показателей проходили соответствующую поверку (согласно графику периодической поверки сертифицированная организация проверяет соответствие работы оборудования

определённым утвержденным стандартам). Исходных знаний и средств было достаточно для достижения выше-названной цели исследования. Методология исследования перед исследованием была отработана и принята Этическим комитетом КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

### Продолжительность исследования

Набор лиц основной группы осуществляли в течение 3 лет, с сентября 2019 по сентябрь 2021 года.

### Целевые показатели исследования

- Первичная конечная точка исследования — регистрация ОНМК у пациента.
- Вторичные конечные точки исследования — сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые диагностируются у пациента.

### Методы измерения целевых показателей

Методы регистрации ОНМК и сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы — проведение КТ головного мозга, ЭКГ, ЭхоКС, ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточного мониторингирования артериального давления и сердечного ритма, анализ свёртывающей системы крови. Комплекс проводящихся исследований был направлен на диагностику ОНМК у пациентов, верификацию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. У всех наблюдаемых лиц основной группы был диагностирован ишемический инсульт. У 19 человек (13 мужчин и 6 женщин) зарегистрировали повторный эпизод ОНМК. В основной группе пациентов не было выявлено ишемической болезни сердца. Наиболее частым сердечно-сосудистым заболеваниями, предшествующим ОНМК, оказались артериальная гипертензия (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма в виде пароксизмальных наджелудочковых тахикардий (в это число входит и фибрилляция предсердий) зарегистрированы у 31 человека (20 мужчин и 11 женщин).

Перечень факторов риска в группе ОНМК следующий:

- дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины);
- атеросклероз брахиоцефальных артерий (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин);
- нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин);
- у 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имелись родственники с ОНМК.

Контрольная группа нашего исследования — это популяционная выборка населения г. Новосибирска. Их обследование осуществляли по стандарту международного проекта HAPIEE, выполненного в 2013–2017 гг. С пациентами контрольной группы был реализован ряд процедур:

- проводили опрос (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, состояние психического и физического здоровья);

- определяли конституциональные особенности (рост, масса тела, объём талии и бёдер);
- предлагали им опросник о курении, объёме употребляемого алкоголя (частота и типичная доза);
- измеряли цифры артериального давления, оценивали липидный спектр крови;
- проводили анкетирование на диагностику стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях;
- выполняли обследование на респираторные и когнитивные функции.

Артериальная гипертензия в группе сравнения была верифицирована у 177 человек (из них 98 мужчин и 79 женщин). Иных сердечно-сосудистых заболеваний и также факторов риска их развития на момент обследования в группе сравнения зафиксировано не было.

Молекулярно-генетический анализ венозной крови пациентов с ОНМК и здоровых лиц проводили в НИИ терапии и профилактической медицины — филиале «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Однонуклеотидные последовательности rs662799 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, «Applied Biosystems», США) на приборе StepOnePlus («Applied Biosystems», США). Результаты молекулярно-генетического анализа представлены на 318 пациентах основной и 323 пациентах контрольной группы.

### Анализ в подгруппах

Наряду с анализом ассоциаций полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* в общей группе, мы отдельно проводили анализ ассоциаций в группе мужчин и в группе женщин.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 324 от 05.09.2019). Все пациенты подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

#### Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением набора прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc 22.006 (Microsoft, США) и SPSS Statistics v. 22 (IBM, США). При выполнении статистического анализа использовали типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учётных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применяли в том случае,

**Таблица 1.** Верификация частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* среди больных с острым нарушением мозгового кровообращения и лиц контрольной группы

**Table 1.** Verification of the frequencies of genotypes and alleles of the rs1132896 polymorphism of the *MMP-2* gene among patients with acute cerebrovascular accident and in the control group

| Полиморфный аллельный вариант | Ишемический инсульт (n=318) |       | Контроль (n=323) |       | p     |
|-------------------------------|-----------------------------|-------|------------------|-------|-------|
|                               | Абс.                        | %     | Абс.             | %     |       |
| GG                            | 123                         | 38,7  | 132              | 40,9  | 0,339 |
| CG                            | 155                         | 48,7  | 153              | 47,4  | 0,150 |
| CC                            | 40                          | 12,6  | 38               | 11,8  | 0,156 |
| Итого                         | 318                         | 100,0 | 323              | 100,0 | -     |
| Аллели                        |                             |       |                  |       |       |
|                               | Абс.                        | %     | Абс.             | %     |       |
| Аллель G                      | 401                         | 63,1  | 417              | 64,6  | 0,324 |
| Аллель C                      | 235                         | 36,9  | 229              | 35,4  | 0,436 |
| Итого                         | 636                         | 100,0 | 646              | 100,0 | -     |
| GG                            | 123                         | 38,7  | 132              | 40,9  | 0,508 |
| CG + CC                       | 195                         | 61,3  | 191              | 59,1  | 0,564 |
| Итого                         | 318                         | 100,0 | 323              | 100,0 | -     |

Примечание (здесь и в табл. 2, 3). p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Note (here and in Tables 2, 3). p — is the level of significance when comparing the distribution of genotypes with the indicators of the control group.

когда желаемые частоты имели значение  $<5$ . Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывали как отношение шансов (ОШ). Данные представлены в виде абсолютных значений, доли (%) от абсолютных значений, вычисления среднего квадратичного значения, стандартной девиации, *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

С целью определения ассоциации полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* с формированием ОНМК нами было обследовано 318 больных с диагнозом ОНМК и 323 человека контрольной группы. Возраст пациентов основной группы составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0]. У пациентов контрольной группы возраст был сопоставим с таковым в основной: от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Половой диморфизм был следующим: 191 мужчина (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 127 женщин (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Половой состав лиц контрольной группы соответствовал таковому лиц основной: 214 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 109 женщин (возраст [55,0; 51,0–62,0]).

**Таблица 2.** Установленные частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* среди больных мужчин с острым нарушением мозгового кровообращения и мужчин контрольной группы

**Table 2.** Established frequencies of genotypes and alleles of the rs1132896 polymorphism of the *MMP-2* gene among sick men with acute cerebrovascular accident and men in the control group

| Полиморфный аллельный вариант | ОНМК, мужчины (n=191) |       | Контроль, мужчины (n=214) |       | p      |
|-------------------------------|-----------------------|-------|---------------------------|-------|--------|
|                               | Абс.                  | %     | Абс.                      | %     |        |
| GG                            | 79                    | 41,4  | 83                        | 38,8  | 0,156  |
| CG                            | 88                    | 46,1  | 111                       | 51,9  | 0,710  |
| CC                            | 24                    | 12,6  | 20                        | 9,3   | 0,0324 |
| Итого                         | 191                   | 100,0 | 214                       | 100,0 | -      |
| Аллели                        |                       |       |                           |       |        |
|                               | Абс.                  | %     | Абс.                      | %     |        |
| Аллель G                      | 246                   | 64,4  | 277                       | 64,7  | 0,806  |
| Аллель C                      | 136                   | 35,6  | 151                       | 35,3  | 0,801  |
| Итого                         | 382                   | 100,0 | 428                       | 100,0 | -      |
| GG                            | 79                    | 41,4  | 83                        | 38,8  | 0,506  |
| CG + CC                       | 112                   | 58,6  | 131                       | 61,2  | 0,324  |
| Итого                         | 191                   | 100,0 | 214                       | 100,0 | -      |

### Основные результаты исследования

Результаты анализа полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* среди больных с ОНМК представлены в табл. 1.

В основной группе больных с ОНМК преобладали лица с гетерозиготным генотипом CG:  $n=155$  (48,7%). Частота встречаемости распространённого генотипа GG составила 122 (38,7%), а редкого гомозиготного генотипа CC — 40 (12,6%). В контрольной группе также преобладали лица с гетерозиготным генотипом CG:  $n=153$  (47,4%). Число носителей гомозиготного генотипа GG составило 132 (40,9%), а гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю — 38 (11,8%; см. табл. 1) человек. Статистической значимости зафиксировано не было ( $p=0,150$ ), но отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости гетерозиготного генотипа CG у больных с ишемическим инсультом.

Результаты исследования полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* среди больных ОНМК мужчин представлены в табл. 2.

В основной группе больных мужчин с ишемическим инсультом преобладали лица с гетерозиготным генотипом CG:  $n=88$  (46,1%). Частота встречаемости распространённого гомозиготного генотипа GG составила 79 (41,4%), а редкого гомозиготного генотипа CC — 24 (12,6%). В контрольной группе преобладали мужчины с гетерозиготным генотипом CG:  $n=111$  (51,9%). Число мужчин-носителей гомозиготного генотипа GG, составило 83 (38,8%), а гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю — 20 (9,3%; см. табл. 2) человек. При анализе статистической значимости получено значимое преобладание гомозиготного генотипа CC в

**Таблица 3.** Определённые частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* среди больных женщин с острым нарушением мозгового кровообращения и женщин контрольной группы

**Table 3.** Certain frequencies of genotypes and alleles of the rs1132896 polymorphism of the *MMP-2* gene among sick women with acute cerebrovascular accident and women in the control group

| Полиморфный аллельный вариант | ОНМК, женщины (n=127) |       | Контроль, женщины (n=109) |       | P            |
|-------------------------------|-----------------------|-------|---------------------------|-------|--------------|
|                               | Абс.                  | %     | Абс.                      | %     |              |
| GG                            | 44                    | 34,6  | 49                        | 45,0  | 0,802        |
| CG                            | 67                    | 52,8  | 42                        | 38,5  | <b>0,042</b> |
| CC                            | 16                    | 12,6  | 18                        | 16,5  | 0,513        |
| Итого                         | 127                   | 100,0 | 109                       | 100,0 | -            |

| Аллели   |      |       |      |       |       |
|----------|------|-------|------|-------|-------|
|          | Абс. | %     | Абс. | %     |       |
| Аллель G | 155  | 61,0  | 140  | 64,2  | 0,203 |
| Аллель C | 99   | 39,0  | 78   | 35,8  | 0,324 |
| Итого    | 254  | 100,0 | 218  | 100,0 | -     |
| GG       | 44   | 34,6  | 49   | 45,0  | 0,082 |
| CG + CC  | 83   | 65,4  | 60   | 55,0  | 0,076 |
| Итого    | 127  | 100,0 | 109  | 100,0 | -     |

группе больных мужчин с ОНМК:  $n=24$  (12,6%) vs  $n=20$  (9,3%;  $p=0,0324$ ). Таким образом, этот генотип можно рассматривать как генетический предиктор развития ОНМК у мужчин.

Результаты анализа полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* среди больных ишемическим инсультом женщин представлены в табл. 3. В основной группе больных женщин с ишемическим инсультом преобладали лица с гетерозиготным генотипом CG:  $n=67$  (52,8%). Частота встречаемости распространённого гомозиготного генотипа GG составила 44 (34,6%), а редкого гомозиготного генотипа CC — 16 (12,6%). В контрольной группе число женщин с распространённым гомозиготным генотипом GG составило 49 (45,0%), с гетерозиготным генотипом CG — 42 (38,5%), а с гомозиготным генотипом CC по редкому аллелю — 18 (16,5%; см. табл. 3) человек. При проведении статистического анализа в группе женщин отмечено значимое преобладание гетерозиготного генотипа CG у женщин с ОНМК:  $n=67$  (52,8%) vs  $n=42$  (38,5%;  $p=0,042$ ). Таким образом, гетерозиготный генотип CG у женщин является генетическим предиктором развития ОНМК. Подобная тенденция отмечена и в общей группе обследуемых с ОНМК.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Исследование проведено с целью выявления ассоциаций полиморфизма rs1132896 гена *MMP-2* с развитием

ОНМК. Изучены молекулярно-генетические основы развития ОНМК в сибирской популяции, в частности, полиморфизм rs1132896 у пациентов с ОНМК. Исследован половой диморфизм заболевания, то есть выявлены генетические предикторы ОНМК в группе лиц мужского пола, гомозиготный генотип CC исследуемого гена можно рассматривать как генетический предиктор развития ОНМК в группе больных мужчин с ОНМК. В группе женщин с верифицированным ОНМК статистически значимо преобладал гетерозиготный генотип CG гена *MMP-2*, что также позволяет использовать его в диагностическом поиске в качестве генетического предиктора развития заболевания.

### Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время исследователями уделяется значительное внимание роли ММП в развитии ишемического инсульта. Причины развития ОНМК многообразны. Наряду с большим числом средовых факторов, всё больше учёных обращают внимание на генетические факторы риска развития ОНМК. В последние годы в ряде зарубежных публикаций появились данные об участии ММП (и конкретно ММП-2) в развитии ОНМК.

В нашей работе в российской популяции пациентов при анализе статистической значимости получено значимое преобладание гомозиготного генотипа CC в группе больных мужчин с ОНМК (12,6% vs 9,3%). Кроме того, в группе женщин зафиксировано статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа CG у женщин с ОНМК (52,8% vs 38,5%). Поскольку мутации в этом варианте гена *MMP-2* влияют на активность ММП, в частности, внеклеточных цинк- и кальций-зависимых ферментов эндопептидаз, то происходит ремоделирование белков внеклеточного матрикса сосудистых стенок, что опосредованно может привести к развитию ишемического инсульта.

Прикладной характер работы очевиден. Так, расширение спектра генетических маркёров ОНМК может способствовать улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Носители патологических генотипов представляют собой особую популяцию высокого генетического риска развития ОНМК, поэтому именно эти лица с факторами риска развития ОНМК прежде всего составляют приоритетную группу диспансерного наблюдения. В этой группе необходима организация эффективных целевых профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности. Такой подход в большой степени актуален для амбулаторного звена здравоохранения и может быть успешно использован в поликлинической работе. Внедрение генетического рискометра мультифакториальной модели развития ОНМК при сердечно-сосудистых заболеваниях, которое проводится в крупной больнице г. Красноярск — КГБУЗ КМКБ № 20 — позволит предотвратить ряд сердечно-сосудистых катастроф.

## Ограничения исследования

Наше исследование выполнено по схеме случай–контроль. Генеральная совокупность в исследовании — это популяция жителей г. Красноярска и Красноярского края, где мы выявляли случаи ОНМК. На эту популяцию до начала исследования воздействовали различные факторы риска, но факт их воздействия на отдельные лица популяции установить невозможно, то есть этот аспект остаётся неизвестным.

Исследование случай–контроль начинают сразу с составления групп сравнения. В идеале обе группы сравнения должны отбираться из одной популяции. Группа контроля в нашем исследовании набиралась из популяционной выборки жителей г. Новосибирска, учитывая практически одинаковые характеристики 2 крупных промышленных городов Сибири, что также можно выделить в качестве ограничения исследования.

Кроме того, выборка в нашем исследовании слишком малочисленна для того, чтобы экстраполировать его результаты на всю российскую популяцию.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** Д.А. Никулин — набор и обработка материала для исследования; А.А. Чернова — работа с литературой; С.Ю. Никулина — анализ полученных результатов; С.В. Прокопенко — неврологический осмотр пациентов; И.И. Черкашина — работа с контрольной группой исследования.

**Источник финансирования.** Не указан.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомозиготный генотип СС у мужчин и гетерозиготный генотип СG у женщин являются генетическими предикторами развития ОНМК. Таким образом, поскольку каждая популяция имеет свои генетические особенности, очень важна экстраполяция результатов уже полученных исследований на новые популяции для расширения наших знаний, практического опыта и правильной тактики ведения пациентов. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний достигается различными направлениями работы. Первичная профилактика — одно из направлений работы врача, прежде всего — врача первичного звена здравоохранения. При этом очень важным в индивидуализации профилактических мероприятий является использование молекулярно-генетических методов. Результаты нашего исследования могут быть использованы в общетерапевтической практике центров здоровья, а также в консультативных и профилактических кабинетах амбулаторно-поликлинического звена для выделения в семьях лиц высокого риска развития ОНМК.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** D.A. Nikulin — collection and processing of material; A.A. Chernova — work with literature; S.Yu. Nikulina — analysis of the results obtained; S.V. Prokopenko — neurological examination of patients; I.I. Cherkashina — work with the control group of the study.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Niu F., Wei B., Yan M., et al. Matrix metalloproteinase-2 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke in a Hainan population // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, N 39. P. e12302. doi: 10.1097/MD.00000000000012302
2. Lucivero V., Prontera M., Mezzapesa D.M., et al. Different roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 after human ischaemic stroke // *Neurol Sci*. 2007. Vol. 28, N 4. P. 165–170. doi: 10.1007/s10072-007-0814-0
3. Galis Z.S., Sukhova G.K., Libby P. Microscopic localization of active proteases by in situ zymography: detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue // *FASEB J*. 1995. Vol. 9, N 10. P. 974–980. doi: 10.1096/fasebj.9.10.7615167
4. Du J., Jin T., Cao Y., et al. Association between genetic polymorphisms of MMP8 and the risk of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in the population of northern China // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 37. P. e4794. doi: 10.1097/MD.0000000000004794
5. Romanic A.M., White R.F., Arleth A.J., et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size // *Stroke*. 1998. Vol. 29, N 5. P. 1020–1030. doi: 10.1161/01.str.29.5.1020
6. Clark A.W., Krekoski C.A., Bou S.S., et al. Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase-B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia // *Neurosci Lett*. 1997. Vol. 238, N 1–2. P. 53–56. doi: 10.1016/S0304-3940(97)00859-8
7. Mun-Bryce S., Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease // *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998. Vol. 18, N 11. P. 1163–1172. doi: 10.1097/00004647-199811000-00001
8. Fatar M., Stroick M., Griebel M., Hennerici M. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular diseases // *Cerebrovasc Dis*. 2005. Vol. 20, N 3. P. 141–151. doi: 10.1159/000087197
9. Rosenberg G.A., Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat // *Neurology*. 1997. Vol. 48, N 4. P. 921–926. doi: 10.1212/wnl.48.4.921
10. Vecil G.G., Larsen P.H., Corley S.M., et al. Interleukin-1 is a key regulator of matrix metalloproteinase-9 expression in human neurons in culture and following mouse brain trauma in vivo // *J Neurosci Res*. 2000. Vol. 61, N 2. P. 212–224. doi: 10.1002/1097-4547(20000715)61:2<212::AID-JNR12>3.0.CO;2-9
11. Cunningham L.A., Wetzel M., Rosenberg G.A. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia // *Glia*. 2005. Vol. 50, N 4. P. 329–339. doi: 10.1002/glia.20169

12. Liu L., Sun J., Li G., et al. Association between MMP-12-82A/G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis // *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8, N 8. P. 11896–11904.
13. Jia P., Wu N., Zhang X., Jia D. Association of matrix metalloproteinase-1-519A/G polymorphism with acute coronary

- syndrome: a meta-analysis // *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8, N 4. P. 5675–5682.
14. Zhang Y., Wang M., Zhang S. Association of MMP-9 gene polymorphisms with glaucoma: a meta-analysis // *Ophthalmic Res*. 2016. Vol. 55, N 4. P. 172–179. doi: 10.1159/000443627

## REFERENCES

1. Niu F, Wei B, Yan M, et al. Matrix metalloproteinase-2 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke in a Hainan population. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12302. doi: 10.1097/MD.00000000000012302
2. Lucivero V, Prontera M, Mezzapesa DM, et al. Different roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 after human ischaemic stroke. *Neurol Sci*. 2007;28(4):165–170. doi: 10.1007/s10072-007-0814-0
3. Galis ZS, Sukhova GK, Libby P. Microscopic localization of active proteases by in situ zymography: detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue. *FASEB J*. 1995;9(10):974–980. doi: 10.1096/fasebj.9.10.7615167
4. Du J, Jin T, Cao Y, et al. Association between genetic polymorphisms of MMP8 and the risk of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in the population of northern China. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4794. doi: 10.1097/MD.00000000000004794
5. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke*. 1998;29(5):1020–1030. doi: 10.1161/01.str.29.5.1020
6. Clark AW, Krekoski CA, Bou SS, et al. Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase-B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia. *Neurosci Lett*. 1997;238(1–2):53–56. doi: 10.1016/s0304-3940(97)00859-8
7. Mun-Bryce S, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(11):1163–1172. doi: 10.1097/00004647-199811000-00001
8. Fatar M, Stroick M, Griebel M, Hennerici M. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(3):141–151. doi: 10.1159/000087197
9. Rosenberg GA, Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat. *Neurology*. 1997;48(4):921–926. doi: 10.1212/wnl.48.4.921
10. Vecil GG, Larsen PH, Corley SM, et al. Interleukin-1 is a key regulator of matrix metalloproteinase-9 expression in human neurons in culture and following mouse brain trauma *in vivo*. *J Neurosci Res*. 2000;61(2):212–224. doi: 10.1002/1097-4547(20000715)61:2<212::AID-JNR12>3.0.CO;2-9
11. Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*. 2005;50(4):329–339. doi: 10.1002/glia.20169
12. Liu L, Sun J, Li G, et al. Association between MMP-12-82A/G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):11896–11904.
13. Jia P, Wu N, Zhang X, Jia D. Association of matrix metalloproteinase-1-519A/G polymorphism with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5675–5682.
14. Zhang Y, Wang M, Zhang S. Association of MMP-9 gene polymorphisms with glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmic Res*. 2016;55(4):172–179. doi: 10.1159/000443627

## ОБ АВТОРАХ

**Никulin Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук, ассистент;  
eLibrary SPIN: 7122-4397;  
e-mail: nikulin86@list.ru

**Чернова Анна Александровна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-2977-1792;  
eLibrary SPIN: 6094-7406;  
e-mail: anechkachernova@yandex.ru

**\* Никулина Светлана Юрьевна**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;  
ORCID: 0000-0002-6968-7627;  
eLibrary SPIN: 1789-3359;  
e-mail: nicoulina@mail.ru

**Прокопенко Семён Владимирович**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-4778-2586;  
eLibrary SPIN: 1279-7072;  
e-mail: s.v.proc.58@mail.ru

**Черкашина Ирина Ивановна**, д-р мед. наук, профессор; ORCID:  
0000-0003-3825-3946;  
eLibrary SPIN: 9715-1475;  
e-mail: cherkashina@list.ru

## AUTHORS INFO

**Dmitrii A. Nikulin**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant;  
eLibrary SPIN: 7122-4397;  
e-mail: nikulin86@list.ru

**Anna A. Chernova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-2977-1792;  
eLibrary SPIN: 6094-7406;  
e-mail: anechkachernova@yandex.ru

**\* Svetlana Yu. Nikulina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 1 Partizana Zheleznyaka Str., 660022, Krasnoyarsk, Russia;  
ORCID: 0000-0002-6968-7627;  
eLibrary SPIN: 1789-3359;  
e-mail: nicoulina@mail.ru

**Semen V. Prokopenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-4778-2586;  
eLibrary SPIN: 1279-7072;  
e-mail: s.v.proc.58@mail.ru

**Irina I. Cherkashina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-3825-3946;  
eLibrary SPIN: 9715-1475;  
e-mail: cherkashina@list.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS326139>

# Факторы, определяющие готовность пациента с ишемической болезнью сердца к использованию телемедицинских технологий для реабилитации: проспективное когортное исследование

Т.Н. Зверева<sup>1,2</sup>, А.А. Пронина<sup>1</sup>, А.В. Бабичук<sup>2</sup>, С.А. Помешкина<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup><sup>1</sup> НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия;<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Проблема III этапа кардиореабилитации (КР) не имеет универсального решения, несмотря на важность и доказанную эффективность этого этапа. Самый продолжительный период реабилитации требует от системы здравоохранения больших ресурсных и временных затрат. Динамично развивающиеся и внедряющиеся в медицину цифровые технологии способны оказать значимую помощь в организации процесса КР. Система здравоохранения уже осваивает телемедицинские технологии и активно реализовывает их в ежедневной практике.

**Цель.** Оценить готовность пациентов с предстоящим плановым коронарным шунтированием к участию в дистанционных программах КР с применением телемедицинских технологий.

**Материалы и методы.** В рамках проспективного когортного исследования проведено анкетирование 213 пациентов, получавших лечение по поводу ишемической болезни сердца и готовящихся к плановому коронарному шунтированию. Оценивали гендерные, возрастные, социальные показатели и цифровую грамотность респондентов. Пациентам было предложено участие в одном из вариантов проведения III этапа КР: стандартном — КР осуществляется под контролем медицинского работника в медицинской организации по месту жительства на основе рекомендаций, полученных при выписке из стационара; альтернативном — в домашних условиях с применением дистанционного мониторинга, под контролем специалистов лаборатории КР НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово). На основе сделанного выбора пациентов разделили на 2 группы: выразивших согласие на участие в амбулаторном этапе КР с применением телемедицинских технологий (лояльные, 1-я группа) и отказавшихся от использования телемедицинских технологий (не лояльные, 2-я группа). Используя данные анкетирования и корреляционный анализ, определили факторы прогноза большей лояльности и сформировали портрет пациента, готового использовать программы дистанционной реабилитации.

**Результаты.** Такие социальные факторы, как проживание в крупных городах ( $p < 0,001$ ), наличие супруга / супруги ( $p = 0,030$ ), ассоциировались с повышением уровня лояльности к участию в КР с применением телемедицинских технологий, в то время как мужской пол ( $p < 0,001$ ), ожирение ( $p < 0,001$ ) и курение ( $p < 0,001$ ) ассоциировались с неготовностью участвовать в альтернативной программе КР. Уровень образования ( $p = 0,060$ ) не продемонстрировал значимого влияния на лояльность к использованию телемедицинских технологий.

**Заключение.** 46% респондентов выразили готовность к использованию дистанционных контролируемых программ КР, социальные факторы являются определяющими в формировании лояльности к телемедицинским технологиям у пациентов.

**Ключевые слова:** кардиореабилитация; телемедицина; сердечно-сосудистые заболевания; лояльность пациентов.

## Как цитировать:

Зверева Т.Н., Пронина А.А., Бабичук А.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Факторы, определяющие готовность пациента с ишемической болезнью сердца использовать телемедицинские технологии для реабилитации: проспективное когортное исследование // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 4. С. 223–232. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS326139>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS326139>

# Factors determining the readiness of a patient with coronary artery disease to use telemedicine technologies for rehabilitation: prospective cohort study

Tatiana N. Zvereva<sup>1,2</sup>, Anastasia A. Pronina<sup>1</sup>, Anastasia V. Babichuk<sup>2</sup>, Svetlana A. Pomeschkina<sup>1</sup>, Olga L. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Despite its relevance and established efficiency, the third stage of cardiac rehabilitation (CR) lacks a universal solution. The longest rehabilitation period requires many resources and effort on the part of the healthcare system. Digital technologies rapidly developing and being introduced into medicine can significantly assist in organizing the CR process. The healthcare system is already mastered and actively adopting telemedicine technologies into daily practice.

**OBJECTIVE:** We aimed to determine the patients' preparedness for the upcoming surgical treatment of the chronic types of coronary artery disease to engage in remote cardiac rehabilitation programs using telemedicine technologies.

**MATERIALS AND METHODS:** A study of 213 patients treated for artery disease and preparing for planned coronary bypass surgery was conducted. Gender, age, socioeconomic factors, and digital literacy were analyzed. The patients were offered one of two options for completing the third stage of CR: a standard option in which CR is performed under the supervision of a medical worker in a medical organization at the place of residence according to the recommendations received upon hospital discharge or an alternative in which CR is performed at home using remote monitoring under the supervision of specialists from the CR laboratory of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Patients were divided into two groups based on their choice: those who agreed to participate in the outpatient stage of CR using telemedicine technologies (loyal patients) and those who refused to use telemedicine technologies (nonloyal patients). The factors indicating more loyalty were identified using survey data and correlation analysis, and a portrait of a patient eager to use remote rehabilitation programs was formed.

**RESULTS:** Social factors, such as living in big cities ( $p < 0.001$ ) and having a spouse ( $p = 0.030$ ), were associated with increased loyalty to participating in CR via telemedicine technologies. Male gender ( $p < 0.001$ ), obesity ( $p < 0.001$ ), and smoking ( $p < 0.001$ ) were associated with the reluctance to participate in the alternative CR program. The education level ( $p = 0.060$ ) did not show a significant impact on the loyalty to use telemedicine technologies.

**CONCLUSION:** 46% of patients were interested in using remotely controlled CR programs. The social factors determine the loyalty to telemedicine technologies in patients.

**Keywords:** cardiac rehabilitation; telemedicine; cardiovascular diseases; patients' loyalty.

## To cite this article:

Zvereva TN, Pronina AA, Babichuk AV, Pomeschkina SA, Barbarash OL. Factors determining the readiness of a patient with coronary artery disease to use telemedicine technologies for rehabilitation: prospective cohort study. *Cardiosomatics*. 2023;14(4):223–232. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS326139>

## ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают сохранять лидирующие позиции в структуре смертности [1]. Эпидемиологические данные Global Burden of Disease свидетельствуют о том, что около 126 млн человек в мире страдают от ишемической болезни сердца (ИБС), что составляет примерно 1,72% населения земного шара [2]. Риск развития сосудистых событий значительно выше у лиц с ранее диагностированными ССЗ. В связи с этим программа вторичной профилактики у пациентов с ИБС предполагает активное использование принципов кардиологической реабилитации (КР) [3]. Для пациентов, перенёсших острые сердечно-сосудистые события или подвергшихся реконструктивному хирургическому вмешательству на коронарных артериях, участие в программах КР имеет особое значение, обеспечивая увеличение продолжительности и повышая качество их жизни [4].

Всё больше внимания уделяют участию самого пациента в процессе лечения и реабилитации [5, 6]. Несмотря на неоспоримую доказательность эффективности программ КР, пациенты мало вовлечены в стратегию собственного лечения и демонстрируют низкий уровень медицинской грамотности и приверженности [7]. Одним из ограничений активного вовлечения пациента в реабилитацию является низкая доступность таких программ, связанная с проблемами логистики, отсутствием в лечебно-профилактических учреждениях необходимых специалистов и оборудования. Эти обстоятельства актуализируют развитие программ КР в домашних условиях с применением дистанционных телемедицинских технологий. Эффективность таких подходов продемонстрирована в зарубежных исследованиях [8]. В последние годы принципы телемедицинского контроля внедряются в программу КР и в отечественной кардиологии [9], однако реализация этого подхода ограничивается не только возможностями лечебных учреждений, но и готовностью самих пациентов к активному участию в подобных программах. Пациент должен быть не только пассивным «потребителем» услуг программ КР, но и активным участником выбора вида программ и их содержания.

**Цель исследования** — оценить готовность пациентов с предстоящим плановым коронарным шунтированием (КШ) по поводу лечения хронических форм ИБС к участию в дистанционных программах КР с применением телемедицинских технологий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование с участием 213 пациентов, поступивших в отделение кардиохирургии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово) с целью проведения КШ. Схема исследования приведена на рис. 1.

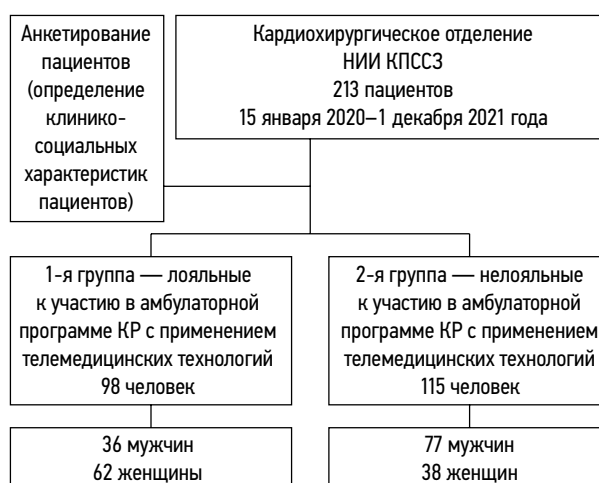


Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Study design.

Выполнена оценка клинико-анамнестических особенностей, приверженности к ранее назначенной терапии, социально-бытовых условий.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- лица старше 18 лет, подписавшие письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, планирующие на изолированное КШ.

#### Критерии невключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- сочетанные оперативные вмешательства (КШ + каротидная эндартерэктомия, КШ + протезирование клапанов сердца);
- фракция выброса левого желудочка <40%, функциональный класс сердечной недостаточности — III–IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA);
- желудочковая экстрасистолия IV–V градации по Лауну;
- неконтролируемая суправентрикулярная тахикардия;
- блокады сердца 2–3-й степени;
- ортостатическая гипотония;
- тромбоэмболия лёгочной артерии, развившаяся в течение последних 3 мес;
- острое нарушение мозгового кровообращения менее 6 мес назад с неврологическим дефицитом;
- стойкое повышение систолического артериального давления >200 и диастолического артериального давления >110 мм рт.ст.;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- хроническая ишемия нижних конечностей, ампутация нижних конечностей.

### Условия проведения

Объектами исследования выступили пациенты со стабильными формами ИБС, имеющие показания к проведению КШ и проходившие лечение в НИИ КПССЗ период с 15 января 2020 по 01 декабря 2021 года.

## Описание медицинского вмешательства

При поступлении в стационар пациенты в 1-е сут были ознакомлены с программой КР после хирургического вмешательства. Согласно существующему «Порядку организации медицинской реабилитации», утверждённому Приказом МЗ РФ № 1705н от 29.12.2012 [10], пациенты были информированы об обязательном участии в I и II стационарных этапах КР.

Пациентам, участвующим в опросе, было предложено на выбор 2 варианта проведения III этапа КР:

- стандартный — КР осуществляется под контролем медицинского работника в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства на основе рекомендаций, полученных при выписке из стационара после окончания лечения и завершения II этапа КР;
- альтернативный — в домашних условиях с применением дистанционного мониторинга.

Пациентам были объяснены основные принципы проведения III этапа КР с использованием телемедицинских технологий. Основное наполнение такой программы состоит из дозированных физических тренировок, интенсивность которых определяется перед выпиской из стационара. На амбулаторном этапе предполагается использование шагомера и мониторинга электрокардиограммы с оценкой данных после выполнения физических тренировок, что позволяет осуществлять контроль эффективности и безопасности КР. Кроме того, программа КР предполагала ведение пациентом дневника самоконтроля [11].

Альтернативный метод КР не является обязательным, он может быть выбран по предпочтению пациента при условии отсутствия противопоказаний. Какой-либо оплаты за использование электронных устройств не предполагалось, материальная ответственность за утерю (порчу) приборов с пациентами не обсуждалась. Для пациента этот вид КР предлагался в качестве альтернативы стандартному методу КР.

## Целевые показатели исследования

В исследовании оценивали готовность респондентов использовать телемедицинские технологии на амбулаторном этапе кардиореабилитации после КШ. Также определяли зависимость между принятым решением применения программ дистанционной реабилитации и социально-анамнестическими характеристиками респондентов.

## Методы оценки целевых показателей

Анкета была разработана специально для данного исследования, она даёт возможность оценить гендерные, возрастные, социальные показатели и частично — цифровую грамотность респондентов

## Анализ в подгруппах

На основе сделанного в пользу того или иного вида программы КР выбора пациенты были разделены на

2 группы: выразившие согласие на участие в амбулаторном этапе КР с применением телемедицинских технологий (лояльные, 1-я группа) и отказавшиеся от использования телемедицинских технологий (не лояльные, 2-я группа), выразившие желание участвовать в программе КР в медицинском учреждении. Было проведено анкетирование пациентов обеих групп с целью определения факторов, предопределяющих лояльность пациента к использованию телемедицинских технологий на амбулаторном этапе КР.

## Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований НИИ КПССЗ (протокол № 22 от 24.12.2019). Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в нём.

## Статистический анализ

### Принцип расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Статистические методы

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью программы STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Большая часть признаков была номинальной, поэтому для оценки различий между группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оставшихся признаков применили критерий Шапиро–Уилка, но поскольку большая часть из них — порядковые или не имеющие нормального распределения, то ввиду малого числа объектов исследования использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. В качестве уровня значимости приняли  $\alpha=0,05$ . Для оценки переменных, максимально описывающих результат, применяли модель логистической пошаговой регрессии. Для прогнозирования оптимального значения чувствительности и специфичности использовали порог отсечения 0,5. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера–Лемешова.

Используя полученные результаты, методом пошаговой логистической регрессии были построены модели использующие социально-бытовые факторы, которые оказывали максимальное совместное влияние на уровень доверия пациентов современным телемедицинским технологиям, применяемым на амбулаторном этапе для оптимизации выполнения III этапа КР.

В модели, показывающей лучшие результаты (чувствительность и специфичность составляли 86,7 и 87,8% соответственно), осталось 6 факторов. Модель прошла проверку согласованности (критерий Хосмера–Лемешова — 15,460;  $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Клинико-социальные характеристики пациентов, включённых в исследование

Table 1. Clinical and social characteristics of patients included in the study

| Характеристики                                           | 1-я группа<br>(n=98) | 2-я группа<br>(n=115) | p      |
|----------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| Пол:                                                     |                      |                       |        |
| • мужчины                                                | 36 (37%)             | 77 (54%)              | <0,001 |
| • женщины                                                | 62 (63%)             | 38 (46%)              |        |
| Средний возраст, лет                                     | 61±8,2               | 63±9,6                | 0,010  |
| Проживание:                                              |                      |                       |        |
| • крупные города                                         | 31 (32%)             | 14 (12%)              | <0,001 |
| • города с малым населением                              | 50 (51%)             | 41 (36%)              |        |
| • сельская местность                                     | 17 (17%)             | 60 (52%)              | <0,001 |
| Образование:                                             |                      |                       |        |
| • среднее                                                | 7 (7%)               | 16 (14%)              | 0,100  |
| • среднее специальное                                    | 55 (56%)             | 70 (61%)              | 0,600  |
| • высшее                                                 | 36 (37%)             | 29 (25%)              | 0,100  |
| Семейное положение:                                      |                      |                       |        |
| • в браке                                                | 79 (81%)             | 76 (66%)              | 0,030  |
| • не в браке                                             | 1 (1%)               | 1 (1%)                | >0,999 |
| • в разводе                                              | 10 (10%)             | 12 (10%)              |        |
| • вдовец / вдова                                         | 8 (8%)               | 26 (23%)              | 0,001  |
| Социальный статус:                                       |                      |                       |        |
| • работает                                               | 28 (29%)             | 28 (24%)              | 0,600  |
| • пенсионер                                              | 42 (43%)             | 74 (64%)              | 0,030  |
| • работающий пенсионер                                   | 26 (27%)             | 10 (9%)               | <0,001 |
| • безработный                                            | 2 (2%)               | 3 (3%)                | >0,999 |
| Анамнез и факторы риска развития ССЗ:                    |                      |                       |        |
| • ожирение                                               | 29 (30%)             | 92 (80%)              | <0,001 |
| • курение                                                | 33 (34%)             | 79 (67%)              | <0,001 |
| • перенесённый инфаркт миокарда                          | 41 (42%)             | 62 (54%)              | 0,100  |
| • перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения | 17 (18%)             | 23 (20%)              | 0,900  |
| Артериальная гипертензия                                 | 4 (96%)              | 111 (97%)             | 0,900  |

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Note. ССЗ — cardiovascular diseases.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследовании приняли участие 213 пациентов (113 мужчин и 100 женщин), средний возраст составил 62±8,9 года. С учётом результатов анкетирования пациенты были разделены на 2 группы (см. подразд. «Анализ в подгруппах»).

На участие в амбулаторной программе КР с применением телемедицинских технологий дали согласие 98 человек (36 мужчин и 62 женщин) — группа лояльных пациентов (1-я группа); стандартную программу амбулаторной КР предпочли 115 человек (77 мужчин и 38 женщин) — группа не лояльных пациентов (2-я группа).

Основные клинико-социальные характеристики пациентов, определённые методом анкетирования, представлены в табл. 1.

### Основные результаты исследования

Во 2-й группе пациентов преобладали мужчины: 77 (54%) vs 36 (37%) в 1-й группе ( $p < 0,001$ ). Группа 1 была

моложе: средний возраст в ней составил 61±8,2 года vs 63±9,6 года во 2-й группе ( $p=0,01$ ). Место проживания тоже оказало значимое влияние на готовность к применению дистанционных технологий: в крупных (более 500 тыс. жителей) городах проживали 32% лояльных пациентов и 12% нелояльных ( $p < 0,001$ ). Обратным соотношением характеризовалась популяция, проживающая в сельской местности: 52% не лояльных и 17% лояльных ( $p < 0,001$ ).

Уровень образования не оказал влияния на предпочтения в выборе амбулаторной программы КР.

Семейное положение респондентов продемонстрировало статистически значимые различия. Так, в 1-й группе в браке состояли 81%, а во 2-й группе — лишь 66% опрошенных ( $p=0,03$ ). В то же время доля находящихся в разводе и холостых не различалась. Статистически значимые различия также были выявлены среди пациентов, лишившихся супруга: 8% вдовствующих пациентов в группе 1 и 23% — в группе 2 ( $p < 0,001$ ).

При анализе классических факторов риска развития ССЗ курение и ожирение были статистически значимо

более распространены в группе не лояльных пациентов: 67 и 80% vs 34 и 30% соответственно ( $p < 0,001$ ). Это характеризует отношение пациентов к собственному здоровью и соблюдению рекомендаций медицинских работников.

Далее нами была проведена оценка распространённости использования современных цифровых устройств (планшета, смартфона) и умения пользоваться электронной почтой (табл. 2).

В группе, проявившей лояльность по отношению к КР с использованием телемедицинских технологий, преобладали пациенты, рутинно использующие смартфоны (76%) и планшеты (72%) против 30 и 17% в группе не лояльных пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ).

Методом регрессионного анализа были определены социально-бытовые факторы, оказывающие влияние на уровень доверия пациентов современным телемедицинским технологиям, применяемым на амбулаторном этапе для оптимизации выполнения III этапа КР (табл. 3).

По данным линейной логистической регрессии установлены факторы, ассоциирующиеся с готовностью пациентов к применению телемедицинских технологий на амбулаторном этапе КР. Так, проживание в крупных (более 500 тыс. жителей) городах, наличие супруга / супруги, использование смартфона ассоциировались с повышением уровня готовности (лояльности) к участию в КР с применением телемедицинских технологий, в то время как мужской пол, ожирение и курение ассоциировались с отрицательными значениями  $\beta$ -коэффициента, что позволяет утверждать об их отрицательном прогностическом значении в отношении доверия пациентов современным телемедицинским технологиям.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало низкую заинтересованность населения к внедрению телемедицинских технологий на амбулаторном этапе КР после КШ. Менее половины опрошенных пациентов, готовящихся к КШ, выразили готовность участвовать в программе дистанционной КР. Методом регрессионного анализа были определены клинично-анамнестические и социально-бытовые факторы, предрасполагающие к готовности пациентов использовать программы кардиореабилитации. Социальные факторы, такие как проживание в крупных городах, наличие супруга/супруги и использование смартфона, продемонстрировали наибольшую значимость при принятии решения в пользу телемедицинских программ КР.

### Обсуждение основного результата исследования

Общепринятый подход к реабилитации пациентов кардиологического профиля (с ИБС) после инфаркта миокарда, реваскуляризирующих процедур включает в себя 3 этапа.

**Таблица 2.** Распространённость использования цифровой техники и электронной почты среди пациентов, включённых в исследование

**Table 2.** Prevalence of the use of digital technology and e-mail among the patients included in the study

| Устройство        | 1-я группа<br>( $n=98$ ; 100%) | 2-я группа<br>( $n=115$ ; 100%) | $p$    |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------|
| Планшет           | 71 (72%)                       | 54 (47%)                        | 0,02   |
| Смартфон          | 74 (76%)                       | 35 (30%)                        | <0,001 |
| Электронная почта | 38 (39%)                       | 34 (30%)                        | 0,240  |

**Таблица 3.** Коэффициенты логистической регрессии зависимости лояльности к применению телемедицинских технологий на амбулаторном этапе кардиореабилитации от социально-бытовых факторов

**Table 3.** Logistic regression coefficients of the dependence of loyalty to the use of telemedicine technologies at the outpatient stage of cardiac rehabilitation on social and household factors

| Параметр                         | $\beta$ -коэффициент<br>регрессии | Вальд  | Различия между<br>группами, $p$ |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------|---------------------------------|
| Пол<br>(мужской)                 | -1,620                            | 14,271 | <0,001                          |
| Место<br>проживания<br>(город)   | 0,994                             | 12,44  | <0,001                          |
| Семейное<br>положение            | 1,026                             | 4,010  | 0,045                           |
| Модель<br>телефона<br>(смартфон) | 2,023                             | 19,472 | <0,001                          |
| Ожирение                         | -2,161                            | 26,436 | <0,001                          |
| Курение                          | -1,386                            | 11653  | 0,001                           |

- I этап — стационарный, начинается сразу после события и направлен на раннюю мобилизацию пациентов, профилактику осложнений и стабилизацию гемодинамики.
- II этап — осуществляется в специализированных отделениях или реабилитационных центрах, основной его целью является подготовка пациента к переходу на амбулаторный этап, возврат к самостоятельной жизнедеятельности, формирование приверженности к лечению кардиологического заболевания.
- III этап — амбулаторная программа последующего ведения пациента, по большому счёту не имеющая срока окончания и направленная на вторичную профилактику и лечение кардиологической патологии [12–14].

Этап III реабилитации является самым продолжительным и требует пристального внимания, ресурсных затрат со стороны медицинской организации. При этом амбулаторный этап считается и самым проблемным с позиции приверженности для пациента. Это связано как с личностными характеристиками пациентов (низким уровнем образования, принадлежностью к социально неблагополучным

категориям, наличием тяжёлого коморбидного фона), так и с социальными факторами (малой доступностью специализированных кардиореабилитационных приёмов и высокой стоимостью медицинского сопровождения) [14, 15]. Эта проблема не уникальна для Российской Федерации: другие страны также испытывают трудности с обеспечением III этапа реабилитации [16].

В то же время научно-технический прогресс и развитие информационных технологий открывают новые возможности для преодоления этих ограничений. Так, современные телемедицинские технологии позволяют осуществлять наблюдение за состоянием здоровья пациентов, находящихся в территориальном удалении от медицинских центров, а медицинские девайсы с возможностью передачи данных помогают контролировать показатели жизненно важных функций организма [17]. Мощным толчком к развитию этого направления послужила пандемия новой коронавирусной инфекции, внёсшая изменения в устоявшиеся порядки оказания плановой медицинской помощи и потребовавшая креативных подходов к решению медицинских задач [18].

Имеются первые данные об эффективности и безопасности дистанционных программ КР [19], которые дают основания полагать, что дальнейшее развитие кардиореабилитационного направления будет неразрывно связано с повсеместным внедрением телемедицинских технологий. Это требует от пациентов определённого уровня цифровой грамотности и самодисциплины.

Проведённое нами исследование продемонстрировало готовность к использованию дистанционных контролируемых программ КР всего лишь 46% пациентов. Характеристиками пациента, выразившего согласие на дистанционную КР, являются проживание в крупных (более 500 тыс. жителей) городах, наличие супруга/супруги, использование смартфона и ответственное отношение к собственному здоровью — отказ от курения, поддержание оптимальной массы тела. Важно отметить, что социальные факторы в наибольшей степени определяют степень лояльности пациентов к применению телемедицинских технологий на амбулаторном этапе реабилитации.

За рубежом, где научно-технический прогресс в начале XXI в. несколько опережал таковой в России, уже накоплен опыт применения телемедицинских технологий в реабилитации пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Большинство исследований демонстрируют большую степень доверия и высокий уровень предпочтения именно дистанционным технологиям со стороны пациентов [20], а также удовлетворённость результатами программ КР среди врачей [21]. Учитывая тенденции по ускорению темпов научно-технического прогресса, сложившиеся в

последние годы в Российской Федерации, а также тренд на повсеместную цифровизацию социальной среды, не вызывает сомнения скорое внедрение телемедицинских технологий в медицинскую практику и в том числе в структуру оказания реабилитационной помощи.

Таким образом, дистанционные формы участия пациентов в КР, являясь важным условием повышения приверженности пациентов к программам КР, имеют ограничения, связанные с социальными факторами. Учёт этих факторов поможет разрабатывать индивидуальные программы КР.

## Ограничения исследования

Критерии соответствия, применяемые в данном исследовании, не позволяют распространить выводы из него на всю популяцию пациентов, подвергающихся КШ. Различия между пациентами в уровне образования, семейном и социально-экономическом положении, а также в отношении коморбидного фона и числа вредных привычек, отдалённости места проживания от медицинских центров определяют дальнейшую необходимость формирования персонализированных программ КР, в том числе дальнейшее развитие телемедицинских технологий в программах реабилитации. Также к ограничениям исследования относится отсутствие предварительного расчёта выборки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амбулаторный этап реабилитации пациентов после КШ остаётся нерешённой проблемой российского здравоохранения. Опыт других стран демонстрирует потенциальные возможности применения телемедицинских технологий в этом направлении, однако экстраполировать его на российскую популяцию без предварительного анализа было бы преждевременно. Именно поэтому мы произвели оценку потенциальной готовности пациентов, готовящихся к процедуре КШ в НИИ КПССЗ, к применению телемедицинских технологий на амбулаторном этапе КР. Оценив демографические, социально-бытовые параметры и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, мы сформировали портрет пациента, готового к использованию телемедицинских технологий на III этапе реабилитации.

Среди пациентов, планируемых к выполнению открытой реваскуляризации миокарда, 46% выразили готовность использовать в послеоперационном периоде дистанционные контролируемые программы КР. Социальные факторы являются определяющими в формировании лояльности к телемедицинским технологиям. Понимание основных характеристик таких пациентов позволит врачам ещё на предоперационном этапе определить возможность осуществления III этапа реабилитации в дистанционном режиме.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** О.Л. Барбараш и Т.Н. Зверева предложили концепцию исследования и разработали его дизайн. Т.Н. Зверева и А.А. Пронина разработали информационные материалы (анкета для пациентов). А.А. Пронина и А.В. Бабичук провели сбор данных, сформировали базу данных и провели статистическую обработку полученных результатов. Т.Н. Зверева, О.Л. Барбараш, А.А. Пронина участвовали в обсуждении результатов и провели анализ литературных данных, написали первую версию рукописи, вместе с С.А. Помешкиной внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (период выполнения — 2022–2026 гг.), научный руководитель — акад. РАН О.Л. Барбараш. № государственной регистрации: 122012000364-5 от 20.01.2022.

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** O.L. Barbarash and T.N. Zvereva proposed the concept of the study and developed its design. T.N. Zvereva and A.A. Pronina developed information materials (questionnaire for patients). A.A. Pronina and A.V. Babichuk collected data, formed a database and conducted statistical processing of the received results. T.N. Zvereva, O.L. Barbarash, A.A. Pronina participated in the discussion of the results and analyzed the literary data, wrote the first version of the manuscript, together with S.A. Pomeschkina contributed to the revision of the original version of the manuscript. All authors have given their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and faultlessness.

**Funding source.** The study was carried out within the framework of topic No. 0419-2022-0002 «Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity, based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in an industrial region Siberia» (implementation period 2022–2026), scientific supervisor — Academician of Russia Academy of Sciences Olga L. Barbarash. State registration No. 122012000364-5 dated 20.01.2022.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cardiovascular Diseases Factsheet [интернет]. World Health Organization [дата обращения: 27.09.2023]. Доступ по ссылке: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
2. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study // *Cureus*. 2020. Vol. 12, N 7. P. e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
3. Briffa T.G., Hobbs M.S., Tonkin A., et al. Population trends of recurrent coronary heart disease event rates remain high // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011. Vol. 4, N 1. P. 107–113. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957944
4. Redfern J., Gallagher R., O'Neil A., et al. Historical Context of Cardiac Rehabilitation: Learning From the Past to Move to the Future // *Front Cardiovasc Med*. 2022. N 9. P. 842567. doi: 10.3389/fcvm.2022.842567
5. Ades P.A., Keteyian S.J., Wright J.S., et al. Increasing Cardiac Rehabilitation Participation From 20% to 70%: A Road Map From the Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative // *Mayo Clin Proc*. 2017. Vol. 92, N 2. P. 234–242. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.014
6. Scherrenberg M., Wilhelm M., Hansen D., et al. The future is now: a call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology // *Eur J Prev Cardiol*. 2021. Vol. 28, N 5. P. 524–540. doi: 10.1177/2047487320939671
7. Piotrowicz E., Piepoli M.F., Jaarsma T., et al. Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls // *Int J Cardiol*. 2016. N 220. P. 408–413. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.277
8. Ramachandran H.J., Jiang Y., Tam W.W.S., et al. Effectiveness of home-based cardiac telerehabilitation as an alternative to Phase 2 cardiac rehabilitation of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Prev Cardiol*. 2022. Vol. 29, N 7. P. 1017–1043. doi: 10.1093/eurjpc/zwab106
9. Ляпина И.Н., Солодухин А.В., Шалева В.А., и др. Приверженность пациентов к дистанционной программе реабилитации после операции на открытом сердце в условиях пандемии // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023. Т. 16, № 2. С. 183–189. doi: 10.17116/kardio202316021183
10. Приказ Минздрава Российской Федерации № 1705н от 29 декабря 2012 г. «О порядке организации медицинской реабилитации». Режим доступа: <https://ckbga.ru/wp-content/uploads/2020/05/Poryadok-organizacii-med-reabilitacii-N-1705.pdf>. Дата обращения: 27.09.2023.
11. Аргунова Ю.А., Зверева Т.Н., Помешкина С.А., и др. Оптимизация комплексной программы преабиляции пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020. Т. 16, № 4. С. 508–515. doi: 10.20996/1819-6446-2020-08-06
12. McMahon S.R., Ades P.A., Thompson P.D. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease // *Trends Cardiovasc Med*. 2017. Vol. 27, N 6. P. 420–425. doi: 10.1016/j.tcm.2017.02.005
13. Ögmundsdóttir Michelsen H., Sjölin L., Schlyter M., et al. Cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction in Sweden — evaluation of programme characteristics and adherence to European guidelines: The Perfect Cardiac Rehabilitation (Perfect-CR) study // *Eur J Prev Cardiol*. 2020. Vol. 27, N 1. P. 18–27. doi: 10.1177/2047487319865729
14. Погосова Н.В. Значимость кардиореабилитации в эпоху современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология*. 2022. Т. 62, № 4. С. 3–11. doi: 10.18087/cardio.2022.4.n2015
15. Bjarnason-Wehrens B., McGee H., Zwisler A.D., et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac

Rehabilitation Inventory Survey // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010. Vol. 17, N 4. P. 410–418. doi: 10.1097/HJR.0b013e328334f42d

16. Abreu A., Pesah E., Supervia M., et al. Cardiac rehabilitation availability and delivery in Europe: How does it differ by region and compare with other high-income countries? Endorsed by the European Association of Preventive Cardiology // *Eur J Prev Cardiol*. 2019. Vol. 26, N 11. P. 1131–1146. doi: 10.1177/2047487319827453

17. Ramachandran H.J., Jiang Y., Teo J.Y.C., et al. Technology Acceptance of Home-Based Cardiac Telerehabilitation Programs in Patients With Coronary Heart Disease: Systematic Scoping Review // *J Med Internet Res*. 2022. Vol. 24, N 1. P. e34657. doi: 10.2196/34657

18. Miller J.C., Skoll D., Saxon L.A. Home Monitoring of Cardiac Devices in the Era of COVID-19 // *Curr Cardiol Rep*. 2020. Vol. 23, N 1. P. 1. doi: 10.1007/s11886-020-01431-w

## REFERENCES

1. Cardiovascular Diseases Factsheet [Internet]. World Health Organization [cited 2023 Sep 27]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)

2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349

3. Briffa TG, Hobbs MS, Tonkin A, et al. Population trends of recurrent coronary heart disease event rates remain high. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):107–113. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957944

4. Redfern J, Gallagher R, O'Neil A, et al. Historical Context of Cardiac Rehabilitation: Learning From the Past to Move to the Future. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:842567. doi: 10.3389/fcvm.2022.842567

5. Ades PA, Keteyian SJ, Wright JS, et al. Increasing Cardiac Rehabilitation Participation From 20% to 70%: A Road Map From the Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):234–242. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.014

6. Scherrenberg M, Wilhelm M, Hansen D, et al. The future is now: a call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):524–540. doi: 10.1177/2047487320939671

7. Piotrowicz E, Piepoli MF, Jaarsma T, et al. Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *Int J Cardiol*. 2016;220:408–413. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.277

8. Ramachandran HJ, Jiang Y, Tam WWS, et al. Effectiveness of home-based cardiac telerehabilitation as an alternative to Phase 2 cardiac rehabilitation of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(7):1017–1043. doi: 10.1093/eurjpc/zwab106

9. Lyapina IN, Solodukhin AV, Shaleva VA, et al. Adherence to remote rehabilitation program after on-pump cardiac surgery in pandemic period. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2023;16(2):183–189. (In Russ). doi: 10.17116/kardio202316021183

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 1705H of 29 December 2012 «O poryadke organizatsii meditsinskoi reabilitatsii». Available from: <https://ckbga.ru/wp-content/uploads/2020/05/Poryadok-organizacii-med-reabilitacii-N-1705.pdf>. Accessed: 27.09.2023. (In Russ).

11. Argunova YuA, Zvereva TN, Pomeskin AA, et al. Optimization of a comprehensive prehabilitation program for patients with stable coronary artery disease undergoing elective coronary

19. Chong M.S., Sit J.W.H., Karthikesu K., Chair S.Y. Effectiveness of technology-assisted cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis // *Int J Nurs Stud*. 2021. N 124. P. 104087. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104087

20. Bashir Z., Shahab A., Imran H. Comparison of telecardiac rehabilitation with centre-based cardiac rehabilitation and usual care: a protocol for systematic review including a meta-analysis // *Open Heart*. 2022. Vol. 9, N 2. P. e002018. doi: 10.1136/openhrt-2022-002018

21. Thomas R.J., Beatty A.L., Beckie T.M., et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology // *Circulation*. 2019. Vol. 140, N 1. P. e69–e89. doi: 10.1161/CIR.0000000000000663

artery bypass grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):508–515. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2020-08-06

12. McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):420–425. doi: 10.1016/j.tcm.2017.02.005

13. Ögmundsdóttir Michelsen H, Sjölin I, Schlyter M, et al. Cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction in Sweden — evaluation of programme characteristics and adherence to European guidelines: The Perfect Cardiac Rehabilitation (Perfect-CR) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(1):18–27. doi: 10.1177/2047487319865729

14. Pogossova NV. The Importance of Cardiorehabilitation in the era of modern treatment of cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2022;62(4):3–11. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2022.4.n2015

15. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(4):410–418. doi: 10.1097/HJR.0b013e328334f42d

16. Abreu A, Pesah E, Supervia M, et al. Cardiac rehabilitation availability and delivery in Europe: How does it differ by region and compare with other high-income countries? Endorsed by the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(11):1131–1146. doi: 10.1177/2047487319827453

17. Ramachandran HJ, Jiang Y, Teo JYC, et al. Technology Acceptance of Home-Based Cardiac Telerehabilitation Programs in Patients With Coronary Heart Disease: Systematic Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2022;24(1):e34657. doi: 10.2196/34657

18. Miller JC, Skoll D, Saxon LA. Home Monitoring of Cardiac Devices in the Era of COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2020;23(1):1. doi: 10.1007/s11886-020-01431-w

19. Chong MS, Sit JWH, Karthikesu K, Chair SY. Effectiveness of technology-assisted cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2021;124:104087. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104087

20. Bashir Z, Shahab A, Imran H. Comparison of telecardiac rehabilitation with centre-based cardiac rehabilitation and usual care: a protocol for systematic review including a meta-analysis. *Open Heart*. 2022;9(2):e002018. doi: 10.1136/openhrt-2022-002018

21. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140(1):e69–e89. doi: 10.1161/CIR.0000000000000663

## ОБ АВТОРАХ

**Зверева Татьяна Николаевна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-2233-2095;  
eLibrary SPIN: 7843-5878;  
e-mail: zverevat25@mail.ru

\* **Пронина Анастасия Алексеевна**, аспирант;  
адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;  
ORCID: 0000-0003-1135-7673;  
eLibrary SPIN: 2177-1331;  
e-mail: nasta60893@yandex.ru

**Бабичук Анастасия Вадимовна**, аспирант;  
ORCID: 0000-0001-5695-4901;  
eLibrary SPIN: 2878-1195;  
e-mail: nbabichuk@yandex.ru

**Помешкина Светлана Александровна**, д-р мед. наук;  
ORCID: 0000-0003-3333-216X;  
eLibrary SPIN: 2018-0860;  
e-mail: swetlana.sap2@mail.ru

**Барбараш Ольга Леонидовна**,  
д-р мед. наук, профессор, академик РАН;  
ORCID: 0000-0002-4642-3610;  
eLibrary SPIN: 5373-7620;  
e-mail: olb61@mail.ru

## AUTHORS INFO

**Tatiana N. Zvereva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: 0000-0002-2233-2095;  
eLibrary SPIN: 7843-5878;  
e-mail: zverevat25@mail.ru

\* **Anastasia A. Pronina**, graduate student;  
6 Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russia;  
ORCID: 0000-0003-1135-7673;  
eLibrary SPIN: 2177-1331;  
e-mail: nasta60893@yandex.ru

**Anastasia V. Babichuk**, graduate student;  
ORCID: 0000-0001-5695-4901;  
eLibrary SPIN: 2878-1195;  
e-mail: nbabichuk@yandex.ru

**Svetlana A. Pomeschkina**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0003-3333-216X;  
eLibrary SPIN: 2018-0860;  
e-mail: swetlana.sap2@mail.ru

**Olga L. Barbarash**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Academician of RAS;  
ORCID: 0000-0002-4642-3610;  
eLibrary SPIN: 5373-7620;  
e-mail: olb61@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

# Роль ангиотензина II и нейроэндокринных факторов в иммунологической регуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца: ретроспективное сравнительное исследование

В.К. Парфенюк<sup>1</sup>, А.В. Логаткина<sup>2</sup>, С.С. Бондарь<sup>3</sup>, И.В. Терехов<sup>4</sup>, В.С. Никифоров<sup>5</sup><sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия;<sup>2</sup> Тульский государственный университет, Тула, Россия;<sup>3</sup> Калужская областная клиническая больница, Калуга, Россия;<sup>4</sup> Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, Калуга, Россия;<sup>5</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), лидируют среди причин смерти от хронических неинфекционных болезней. В развитии и прогрессировании ИБС важная роль отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, место которой в регуляции иммунонейроэндокринных взаимодействий требует дальнейшего анализа.

**Цель.** Изучить характер взаимосвязи ангиотензина II с молекулярными регуляторами активности мононуклеарных клеток цельной крови (МНК) у пациентов со стенокардией напряжения (СН).

**Материалы и методы.** В рамках ретроспективного сравнительного исследования были обследованы 65 пациентов с СН в возрасте от 45 до 67 лет (средний возраст 57,5 года), а также 19 практически здоровых лиц, в сыворотке крови которых определяли концентрацию различных интерлейкинов (ИЛ), трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), простагландина  $E_2$  (ПГ  $E_2$ ), серотонина, тиреотропного гормона (ТТГ), ангиотензина II (АТ II). В МНК определяли концентрацию протеинкиназ FAK, JNK, p38, ERK, сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) 3, 5A и 6.

**Результаты.** У пациентов с ИБС отмечено повышение продукции TGF- $\beta_1$  в 7,2 раза ( $p=0,00001$ ), АТ II — на 136,9% ( $p=0,0001$ ), серотонина — на 129,0% ( $p=0,00001$ ), ИЛ-18 — на 92,5% ( $p=0,00001$ ), ТТГ — на 51,7% ( $p=0,0012$ ), активности протеинкиназы ERK — на 86,4% ( $p=0,0001$ ), JNK — на 56,8% ( $p=0,0001$ ), FAK — на 55,3% ( $p=0,00002$ ). Также зарегистрировано уменьшение содержания ИЛ-15 на 38,1% ( $p=0,0001$ ), ПГ  $E_2$  — на 39,5% ( $p=0,0001$ ), STAT3 — на 52,5% ( $p=0,0001$ ).

**Заключение.** Характер выявленных взаимосвязей позволяет рассматривать АТ II в качестве фактора, обеспечивающего адаптивное сопряжение иммунных и нейроэндокринных механизмов регуляции у пациентов с ИБС, способствующего изменению баланса между макрофагами, Т-хелперами 1-го и 2-го типа.

**Ключевые слова:** ангиотензин II; стенокардия; иммунонейроэндокринные взаимодействия; интерлейкины.

## Как цитировать:

Парфенюк В.К., Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. Роль ангиотензина II и нейроэндокринных факторов в иммунологической регуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное поперечное исследование. CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 4. С. 233–245.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

# Role of angiotensin II and neuroendocrine factors in immunological regulation in patients with coronary heart disease: prospective cross-sectional study

Vladimir K. Parfenyuk<sup>1</sup>, Anna V. Logatkina<sup>2</sup>, Stanislav S. Bondar<sup>3</sup>, Igor V. Terekhov<sup>4</sup>, Viktor S. Nikiforov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

<sup>2</sup> Tula State University, Tula, Russia;

<sup>3</sup> Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia;

<sup>4</sup> Tsiolkovsky Kaluga State University, Kaluga, Russia;

<sup>5</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Among chronic noncommunicable diseases, cardiovascular diseases, particularly coronary heart disease (CHD), are the leading cause of death. The rennin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in CHD development and progression; however, its role in the regulation of immunoneuroendocrine interactions requires further analysis.

**OBJECTIVE:** To study the relationship between angiotensin II (AT II) and molecular regulators of the activity of whole blood mononuclear cells (MNCs) in patients with angina pectoris.

**MATERIALS AND METHODS:** This cross-sectional study enrolled 65 patients with exertional angina aged 45–67 years, including 19 apparently healthy individuals. The levels of interleukins (ILs), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), prostaglandin E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>), serotonin, thyroid-stimulating hormone (TSH), and AT II in the blood serum were determined. In MNCs, the concentrations of protein kinases FAK, JNK, p38, and ERK, signal transducers, and activators of transcription (STAT 3, 5A, and 6) were determined.

**RESULTS:** In patients with coronary artery disease, the production of TGF- $\beta_1$  increased by 7.2% ( $p=0.00001$ ), AT II by 136.9% ( $p=0.0001$ ), serotonin by 129.0% ( $p=0.00001$ ), IL-18 by 92.5% ( $p=0.00001$ ), TSH by 51.7% ( $p=0.0012$ ), ERK protein kinase content by 86.4% ( $p=0.0001$ ), JNK by 56.8% ( $p=0.0001$ ), and FAK by 55.3% ( $p=0.00002$ ). The levels of IL-15 also decreased by 38.1% ( $p=0.0001$ ), PG E<sub>2</sub> by 39.5% ( $p=0.0001$ ), and STAT3 by 52.5% ( $p=0.0001$ ).

**CONCLUSION:** The nature of the identified relationships among the analyzed factors allows us to consider AT II as a factor that ensures adaptive coupling of immune and neuroendocrine regulatory mechanisms in patients with coronary artery disease, contributing to a change in the balance between macrophages and T-helper types 1 and 2.

**Keywords:** ischemic heart disease; angiotensin II; cortisol; triiodothyronine; cytokines; immunoneuroendocrine interactions.

## To cite this article:

Parfenyuk VK, Logatkina AV, Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS. Role of angiotensin II and neuroendocrine factors in immunological regulation in patients with coronary heart disease: prospective cross-sectional study. *CardioSomatics*. 2023;14(4):233–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

## ОБОСНОВАНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), лидируют в структуре причин смертности среди всей неинфекционной патологии у пациентов старших возрастных групп [1]. В развитии и прогрессировании ИБС важную роль играет дисфункция механизмов регуляции артериального давления, сопровождающаяся повышением активности ангиотензина II (АТ II) и ремоделированием сосудистого русла под влиянием повышенного артериального давления [2]. При этом АТ II способствует задержке жидкости в организме, увеличению объёма циркулирующей крови, активации симпатической нервной системы и свёртывающей системы крови, стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов [1, 2]. Активация АТ II в ответ на стрессовые стимулы также сопровождается повышением провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) за счёт усиления фосфорилирования внутриклеточных протеинкиназмитоген-активируемого / стресс-активируемого сигнального пути (MAPK/SAPK), а также активации NF-κB-зависимых сигнальных путей [2, 3]. Кроме того, увеличение содержания АТ II активирует стероидогенез в надпочечниках, способствуя усилению интенсивности синтеза кортизола [2–4]. Стрессовые стимулы приводят к активации структур центральной нервной системы, ответственных за нейроэндокринную регуляцию, что сопровождается синтезом таких молекул, как эндорфины, адренокортикотропный гормон, кортизол, обладающих иммуностропными свойствами [5, 6]. Формирующиеся при этом иммуностропные эффекты способствуют изменению характера течения хронической неинфекционной патологии и в частности могут приводить к обострению ИБС и способствовать развитию острого коронарного синдрома [7]. Также необходимо отметить значимую роль глюкокортикостероидов и конкретно кортизола в патогенезе ИБС. Так, модулируя состояние MAPK/SAPK-сигнального пути в макрофагах, изменяя продукцию ими провоспалительных цитокинов, кортизол регулирует активность воспалительного процесса, играющего важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и развитии осложнений атеросклероза [8]. Кроме того, влияние глюкокортикостероидов на состояние ИКК и активность воспалительного процесса может опосредоваться модуляцией серотонин-зависимых механизмов за счёт повышения интенсивности экспрессии рецепторов к серотонину HTR2c и HTR5a [9]. Следует также отметить провоспалительное влияние глюкокортикостероидов, опосредованное стимуляцией провоспалительных цитокинов, в частности интерферона, что указывает на сложный многофакторный механизм их воздействия на иммунную регуляцию [10]. Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая АТ II, оказывают существенное влияние на дофамин- и ГАМК-ергическую регуляцию центральной нервной системы, позволяя рассматривать её в качестве нейромодулирующей системы [11].

Таким образом, АТ II у пациентов с сердечно-сосудистой патологией оказывает существенное влияние на состояние нейроэндокринной и иммунной регуляции, что определяет актуальность дальнейшего изучения межсистемных взаимодействий у таких пациентов [12, 13].

**Цель исследования** — изучить характер взаимосвязи АТ II с молекулярными регуляторами активности мононуклеарных клеток цельной крови (МНК) у пациентов со стенокардией напряжения (СН).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сравнительное исследование.

### Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование выполнено на базе Тульского государственного университета в период с января 2015 по декабрь 2018 года.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- СН II–III функционального класса (ФК);
- отсутствие декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

*Критерии невключения:*

- возраст <45 или >65 лет;
- острый коронарный синдром в течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование;
- декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- отказ от участия в исследовании.

*Критерии исключения:*

- возникновение в период проведения исследования острых заболеваний и состояний;
- обострение (декомпенсация) имеющихся хронических заболеваний.

### Целевые показатели исследования

Первичной конечной точкой исследования являлось увеличение толерантности к физической нагрузке — достижение I ФК СН.

### Методы измерения целевых показателей

Клинико-инструментальное обследование включало выполнение эхокардиографического исследования («Vivid S70», GE, США), неинвазивный нагрузочный тест для верификации ишемии (эхокардиография с физической

нагрузкой), 24-часовой мониторинг электрокардиограммы («МН-02-5», Валента, Россия). Для оценки ФК стенокардии применяли критерии Канадского кардиологического общества.

Пациентам проводили терапию, направленную на увеличение толерантности к физической нагрузке и уменьшение выраженности клинических симптомов ишемии миокарда, послуживших поводом для обращения за медицинской помощью. Базисная терапия включала бисопролол («БИОКОМ», Россия), амлодипин («АЛСИ ФАРМА», Россия), лизиноприл («АЛСИ ФАРМА», Россия), аторвастатин («КРКА», Словения), индапамид-ретард («АЛСИ ФАРМА», Россия), ацетилсалициловую кислоту («Обновление ПФК», Россия), нитраты (по требованию). Начальная доза амлодипина составляла 2,5 мг/сут, лизиноприла и бисопролола — 5,0 мг/сут с последующим удвоением дозы каждые 2–3 дня по результатам клинического осмотра. Аторвастатин назначали в дозе 20 мг/сут, индапамид-ретард — 1,5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту — 100 мг/сут. Максимальные дозы составили: для амлодипина —  $7,5 \pm 1,5$  мг/сут, лизиноприла —  $25,0 \pm 5,0$  мг/сут, бисопролола —  $15,0 \pm 5,0$  мг/сут.

Материалом для исследования регуляторных молекул и маркеров воспаления служили образцы венозной крови, забирившиеся для проведения рутинных лабораторных исследований в период плановой госпитализации пациентов в стационар после достижения исходов лечения. В рамках изучения иммунометаболических взаимосвязей в сыворотке венозной крови обследуемых пациентов определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , -2, -6, -13, -15, -17A, -18, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), фактора роста фибробластов 1-го типа (ФРФ), простагландин Е<sub>2</sub> (ПГ Е<sub>2</sub>), окиси азота (NO), серотонина, тканевого активатора плазминогена (ТАП), тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМ-1), растворимой формы молекулы MAdCAM (sMAdCAM),  $\beta$ -эндорфина (ЭФ), кортизола (КЗ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), АТ II, а также активности ренина плазмы (аРН). В ядерно-цитоплазматических лизатах МНК определяли содержание протеинкиназы фокальной адгезии (ФАК), 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), янус-киназы JAK2, сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) 3, 5A и 6, c-Jun N-терминальной протеинкиназы 1-й и 2-й изоформ (JNK), митоген-активируемой протеинкиназы p38, протеинкиназы ERK 1-й и 2-й изоформ, протеинкиназы AKT1, ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, эндотелиальной синтазы азота (eNOS).

## Анализ в подгруппах

Основную группу исследования составили пациенты с СН, госпитализированные в стационар для планового обследования и коррекции (подбора) лекарственной терапии. В контрольную группу вошли лица, сопоставимые

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включённых в исследование

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the examined persons

| Характеристика                                                     | Основная группа (n=65) | Контрольная группа (n=19) |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Возраст, лет, среднее значение (min; max)                          | 57,5 (45; 65)          | 55,2 (45; 65)             |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , среднее значение (min; max) | 35,1 (25; 39)          | 29,3 (24; 33)             |
| Пол, n (%):                                                        |                        |                           |
| • мужской                                                          | 25 (38,5)              | 7 (36,8)                  |
| • женский                                                          | 40 (61,5)              | 12 (63,2)                 |
| ФК СН, n (%):                                                      |                        |                           |
| • II                                                               | 44 (67,7)              | -                         |
| • III                                                              | 21 (32,3)              | -                         |
| Сопутствующие заболевания, n (%):                                  |                        |                           |
| • артериальная гипертензия                                         | 50 (79,4)              | -                         |
| • гиперлипидемия / дислипидемия                                    | 41 (65,1)              | -                         |
| • атеросклероз                                                     | 26 (41,3)              | -                         |
| • нарушения ритма сердца                                           | 15 (23,8)              | -                         |

*Примечание.* СН — стенокардия напряжения, ФК — функциональный класс.

*Note.* CH — exertional angina, ФК — functional class.

с основной группой по полу и возрасту, не имевшие патологии сердечно-сосудистой системы.

В целях изучения влияния АТ II на уровень исследуемых факторов, основная группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу (n=32) включены пациенты с концентрацией АТ II менее значений медианы выборки, составившей 37,1 пг/мл, во вторую (n=33) — с концентрацией АТ II, равной и превышавшей медианные значения.

## Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Медицинского института Тульского государственного университета (протокол № 1 от 03.02.2015). От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA v. 13.0 (StatSoft Inc., США). Значимость межгрупповых различий оценивали при помощи теста Манна–Уитни. Взаимосвязи между исследованными факторами изучали методом линейного корреляционного анализа с расчётом коэффициента корреляции Спирмена  $r$ . Данные представлены в виде среднего, медианы, 25-го и 75-го процентилей. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Содержание исследованных факторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и практически здоровых лиц  
**Table 2.** The level of the studied factors in patients with coronary artery disease and practically healthy individuals

| Исследуемый фактор         | Группа контроля (n=19) |                      | Основная группа (n=65) |                      | Δ, %  | p       |
|----------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-------|---------|
|                            | х                      | Me (25; 75)          | х                      | Me (25; 75)          |       |         |
| ИЛ-1β, пг/мл               | 9,89                   | 9,20 (8,5; 12,1)     | 14,0                   | 13,44 (11,7; 15,4)   | 41,9  | 0,0001  |
| ИЛ-2, пг/мл                | 2,5                    | 2,33 (2,2; 2,6)      | 3,52                   | 3,52 (2,5; 4,3)      | 41,0  | 0,001   |
| ИЛ-6, пг/мл                | 3,09                   | 2,85 (2,3; 3,9)      | 2,85                   | 2,74 (2,6; 3,2)      | -7,6  | 0,22    |
| ИЛ-12, пг/мл               | 1,44                   | 1,35 (1,3; 1,5)      | 2,51                   | 2,55 (2,2; 2,8)      | 74,4  | 0,00001 |
| ИЛ-13, пг/мл               | 2,44                   | 2,25 (2,2; 2,6)      | 2,95                   | 2,78 (2,5; 3,3)      | 20,6  | 0,08    |
| ИЛ-15, пг/мл               | 2,59                   | 2,34 (2,2; 3,1)      | 1,6                    | 1,61 (1,4; 1,7)      | -38,1 | 0,0001  |
| ИЛ-17, пг/мл               | 2,39                   | 2,38 (2,2; 2,5)      | 3,45                   | 3,43 (2,8; 3,7)      | 44,5  | 0,0001  |
| ИЛ-18, пг/мл               | 169,0                  | 175,0 (121,5; 187,7) | 325,3                  | 360,7 (290,1; 388,3) | 92,5  | 0,00001 |
| РАИЛ-1, пг/мл              | 537,8                  | 487,0 (463,5; 657,4) | 380,7                  | 369,4 (355,9; 403,0) | -29,2 | 0,001   |
| TGF-β <sub>1</sub> , пг/мл | 46,0                   | 50,3 (44,9; 57,3)    | 377,7                  | 345,6 (324,6; 449,5) | 721,2 | 0,00001 |
| ФНО-α, пг/мл               | 18,0                   | 17,6 (16,9; 18,5)    | 19,6                   | 17,8 (14,6; 22,2)    | 8,5   | 0,32    |
| ФРФ, пг/мл                 | 7,18                   | 7,24 (6,0; 8,4)      | 6,64                   | 6,26 (5,7; 7,4)      | -7,5  | 0,13    |
| ИФН-γ, пг/мл               | 4,04                   | 4,26 (3,6; 4,4)      | 3,66                   | 3,57 (3,1; 4,7)      | -9,5  | 0,17    |
| ПГ E <sub>2</sub> , пг/мл  | 5,81                   | 5,72 (5,5; 6,3)      | 3,51                   | 3,48 (3,2; 3,6)      | -39,5 | 0,0001  |
| ФАК, нг/мл                 | 1,36                   | 1,24 (1,2; 1,5)      | 2,1                    | 2,27 (1,5; 2,6)      | 55,3  | 0,00002 |
| АМРК, нг/мл                | 1,3                    | 1,24 (1,2; 1,4)      | 1,3                    | 1,23 (1,1; 1,5)      | -0,3  | 0,96    |
| АКТ, нг/мл                 | 2,24                   | 2,2 (2,1; 2,3)       | 2,49                   | 2,52 (2,1; 2,7)      | 11,5  | 0,01    |
| JNK, нг/мл                 | 1,62                   | 1,32 (1,3; 2,2)      | 2,54                   | 2,52 (2,2; 2,8)      | 56,8  | 0,0001  |
| NO, мкмоль/л               | 2,77                   | 2,75 (2,7; 2,9)      | 2,38                   | 2,36 (2,1; 2,6)      | -13,8 | 0,001   |
| STAT3, нг/мл               | 5,3                    | 4,83 (3,7; 6,2)      | 2,52                   | 2,54 (2,2; 2,7)      | -52,5 | 0,0001  |
| ТАП, нг/мл                 | 2,51                   | 2,41 (2,3; 2,7)      | 2,68                   | 2,58 (2,3; 2,8)      | 6,8   | 0,22    |
| eNOS, нг/мл                | 9,76                   | 10,5 (7,3; 12,2)     | 8,18                   | 7,62 (7,2; 9,7)      | -16,2 | 0,006   |
| STAT6, нг/мл               | 3,21                   | 3,18 (2,6; 3,9)      | 4,24                   | 4,15 (3,4; 4,6)      | 32,2  | 0,003   |
| STAT5a, нг/мл              | 3,21                   | 3,08 (2,5; 3,4)      | 2,38                   | 2,31 (2,1; 2,6)      | -26,0 | 0,001   |
| Jak2, нг/мл                | 5,33                   | 4,87 (3,8; 6,3)      | 3,2                    | 2,92 (2,4; 4,0)      | -40,0 | 0,0001  |
| ERK, нг/мл                 | 1,83                   | 1,7 (1,1; 2,5)       | 3,41                   | 2,98 (2,5; 4,1)      | 86,4  | 0,0001  |
| p38MAPK, нг/мл             | 0,29                   | 0,28 (0,2; 0,3)      | 0,32                   | 0,34 (0,3; 0,4)      | 8,5   | 0,24    |
| NF-kB, нг/мл               | 2,83                   | 2,64 (2,4; 3,2)      | 2,05                   | 1,93 (1,5; 2,6)      | -27,4 | 0,001   |
| sMAdCAM, пг/мл             | 5,33                   | 5,26 (5,0; 5,8)      | 3,23                   | 3,14 (2,9; 3,4)      | -39,4 | 0,0001  |
| Серотонин, нг/мл           | 71,7                   | 70,5 (63,8; 75,7)    | 164,1                  | 168,7 (150,7; 182,4) | 129,0 | 0,00001 |
| ТИМ-1, нг/мл               | 100,4                  | 99,4 (98,2; 103,3)   | 98,7                   | 98,5 (96,3; 101,1)   | -1,7  | 0,08    |
| ЭФ, пг/мл                  | 22,5                   | 22,9 (20,0; 23,8)    | 27,4                   | 26,5 (22,6; 30,3)    | 22,1  | 0,007   |
| aPn, нг/мл                 | 21,5                   | 21,7 (18,9; 24,4)    | 18,0                   | 17,0 (14,7; 21,1)    | -16,0 | 0,012   |
| АТ II, пг/мл               | 15,7                   | 16,1 (15,7; 16,9)    | 37,2                   | 37,1 (33,6; 47,4)    | 136,9 | 0,0001  |
| КЗ, нг/мл                  | 462,3                  | 481,6 (382,7; 534,3) | 396,6                  | 361,7 (354,6; 446,0) | -14,2 | 0,02    |
| АКТГ, пг/мл                | 14,5                   | 15,0 (12,4; 16,2)    | 14,1                   | 14,0 (11,9; 16,7)    | -2,9  | 0,61    |
| ТТГ, мкМЕ/мл               | 1,22                   | 0,94 (0,88; 1,18)    | 1,86                   | 1,89 (1,19; 2,41)    | 51,7  | 0,0012  |
| T <sub>3</sub> , нмоль/л   | 2,12                   | 2,11 (1,94; 2,28)    | 2,36                   | 2,3 (2,18; 2,59)     | 11,4  | 0,027   |

**Таблица 3.** Содержание исследованных факторов в зависимости от концентрации АТ II в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца

**Table 3.** The level of the studied factors depending on the concentration in the blood serum of АТ II in patients with coronary artery disease

| Исследуемый фактор         | Подгруппа 1 (n=32) |                      | Подгруппа 2 (n=33) |                      | Δ, %  | p        |
|----------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|-------|----------|
|                            | x                  | Me (25; 75)          | x                  | Me (25; 75)          |       |          |
| ИЛ-1β, пг/мл               | 13,4               | 13,3 (12,4; 14,4)    | 14,5               | 13,7 (11,7; 18,0)    | 8,0   | 0,35     |
| ИЛ-2, пг/мл                | 4,45               | 5,04 (3,7; 5,2)      | 3,59               | 3,89 (2,7; 4,2)      | -19,2 | 0,17     |
| ИЛ-6, пг/мл                | 2,87               | 2,93 (2,6; 3,2)      | 3,28               | 3,36 (2,7; 3,8)      | 14,2  | 0,13     |
| ИЛ-12, пг/мл               | 2,57               | 2,61 (2,4; 2,7)      | 2,76               | 2,79 (2,4; 3,0)      | 7,3   | 0,24     |
| ИЛ-13, пг/мл               | 2,53               | 2,54 (2,4; 2,6)      | 3,41               | 3,35 (3,2; 3,7)      | 34,8  | 0,0001   |
| ИЛ-15, пг/мл               | 1,52               | 1,56 (1,4; 1,7)      | 1,62               | 1,7 (1,5; 1,7)       | 6,5   | 0,34     |
| ИЛ-17А, пг/мл              | 3,08               | 3,02 (2,7; 3,4)      | 3,5                | 3,68 (2,6; 4,2)      | 13,5  | 0,21     |
| ИЛ-18, пг/мл               | 326,8              | 375,3(251,9; 401,7)  | 338,8              | 380,3 (241,6; 394,6) | 3,7   | 0,83     |
| РАИЛ-1, пг/мл              | 405,3              | 397,1(361,5; 449,1)  | 380,8              | 369,3 (301,5; 471,6) | -6,0  | 0,49     |
| TGF-β <sub>1</sub> , пг/мл | 457,3              | 441,5(375,2; 539,4)  | 305,9              | 324,5 (256,5; 336,6) | -33,1 | 0,009    |
| ФНО-α, пг/мл               | 18,1               | 18,0 (14,2; 22,0)    | 18,6               | 14,4 (11,8; 29,7)    | 2,7   | 0,89     |
| ПГ E <sub>2</sub> , пг/мл  | 3,55               | 3,37 (3,2; 3,9)      | 3,62               | 3,19 (2,7; 5,0)      | 2,1   | 0,86     |
| ФАК, нг/мл                 | 2,09               | 2,12 (1,7; 2,5)      | 2,33               | 2,38 (2,2; 2,5)      | 11,4  | 0,31     |
| АМРК, нг/мл                | 1,35               | 1,34 (1,2; 1,5)      | 0,88               | 0,95 (0,6; 1,1)      | -34,7 | 0,001    |
| АКТ, нг/мл                 | 2,51               | 2,61 (2,4; 2,6)      | 2,5                | 2,25 (2,1; 3,2)      | -0,3  | 0,97     |
| JNK, нг/мл                 | 2,2                | 2,36 (1,9; 2,5)      | 2,95               | 3,02 (2,5; 3,3)      | 33,9  | 0,007    |
| NO, мкмоль/л               | 2,35               | 2,3 (2,2; 2,6)       | 2,2                | 2,09 (2,0; 2,2)      | -6,2  | 0,32     |
| STAT3, нг/мл               | 2,66               | 2,57 (2,0; 3,3)      | 2,32               | 2,21 (2,1; 2,6)      | -12,8 | 0,34     |
| ФРФ, пг/мл                 | 7,71               | 7,5 (6,6; 8,9)       | 5,62               | 5,64 (5,5; 5,8)      | -27,2 | 0,002    |
| ТАП, нг/мл                 | 2,36               | 2,32 (2,3; 2,4)      | 3,15               | 2,57 (2,5; 4,4)      | 33,3  | 0,04     |
| eNOS, нг/мл                | 8,99               | 8,7 (7,3; 10,6)      | 7,59               | 7,71 (6,7; 8,4)      | -15,5 | 0,11     |
| STAT6, нг/мл               | 3,73               | 3,66 (3,1; 4,3)      | 4,81               | 4,74 (4,3; 5,4)      | 28,9  | 0,01     |
| STAT5a, нг/мл              | 2,16               | 2,15 (2,0; 2,3)      | 2,39               | 2,21 (2,1; 2,8)      | 10,8  | 0,16     |
| Jak2, нг/мл                | 3,31               | 3,42 (2,4; 4,2)      | 2,5                | 2,44 (2,4; 2,7)      | -24,6 | 0,08     |
| ERK, нг/мл                 | 3,69               | 3,65 (2,8; 4,5)      | 2,53               | 2,6 (2,2; 2,8)       | -31,3 | 0,03     |
| p38МАРК, нг/мл             | 0,38               | 0,37 (0,3; 0,4)      | 0,28               | 0,34 (0,2; 0,4)      | -24,9 | 0,06     |
| NF-kB, нг/мл               | 2,14               | 2,12 (1,6; 2,7)      | 2,24               | 2,13 (1,7; 2,9)      | 4,6   | 0,77     |
| sMAAdCAM, нг/мл            | 3,39               | 3,5 (2,9; 3,9)       | 2,97               | 2,87 (2,7; 3,4)      | -12,3 | 0,15     |
| Серотонин, нг/мл           | 178,1              | 164,0 (148,8; 207,5) | 162,0              | 180,2 (121,1; 184,6) | -9,1  | 0,44     |
| ИФН-γ, пг/мл               | 4,76               | 4,83 (4,2; 5,3)      | 2,28               | 2,64 (1,1; 3,1)      | -52,1 | 0,0002   |
| ТИМ-1, нг/мл               | 98,6               | 99,2 (97,1; 100,2)   | 101,3              | 101,4 (98,3; 104,1)  | 2,7   | 0,059    |
| ЭФ, пг/мл                  | 27,4               | 26,8 (24,8; 30,0)    | 21,9               | 19,8 (19,0; 26,9)    | -20,2 | 0,02     |
| aPn, нг/мл                 | 15,0               | 14,7 (13,8; 16,2)    | 23,0               | 24,4 (15,9; 28,6)    | 53,2  | 0,003    |
| АТ II, пг/мл               | 30,0               | 31,1 (27,9; 32,2)    | 46,0               | 46,9 (44,1; 47,1)    | 53,4  | 0,000001 |
| КЗ, нг/мл                  | 349,2              | 335,0 (291,6; 406,8) | 501,2              | 461,7 (354,6; 687,4) | 43,5  | 0,027    |
| АКТГ, пг/мл                | 13,9               | 15,8 (11,4; 16,4)    | 15,2               | 16,6 (11,9; 17,1)    | 9,3   | 0,5      |
| ТТГ, мкМЕ/мл               | 1,57               | 1,26 (1,01; 2,12)    | 1,52               | 1,64 (0,86; 1,91)    | -2,9  | 0,79     |
| T <sub>3</sub> , нмоль/л   | 2,13               | 2,08 (1,94; 2,28)    | 2,48               | 2,29 (2,21; 2,86)    | 16,5  | 0,0003   |

**Таблица 4.** Взаимосвязи между исследованными факторами в группе практически здоровых лиц  
**Table 4.** Relationships between the studied factors in a group of practically healthy individuals

|                | АМПК         | JNK          | TGF- $\beta_1$ | STAT6        | ERK         | ИФН- $\gamma$ | ЭФ           | АТ II        | T <sub>3</sub> | КЗ           | ТТГ          | АКТГ         |
|----------------|--------------|--------------|----------------|--------------|-------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| АМПК           |              | 0,28         | -0,44          | 0,12         | <b>0,56</b> | 0,32          | 0,4          | 0,12         | -0,05          | <b>-0,53</b> | 0,18         | 0,29         |
| JNK            | 0,28         |              | <b>-0,75</b>   | 0,32         | -0,04       | -0,29         | <b>0,52</b>  | <b>-0,63</b> | <b>0,69</b>    | <b>-0,53</b> | -0,09        | 0,03         |
| TGF- $\beta_1$ | -0,44        | <b>-0,75</b> |                | <b>-0,5</b>  | -0,34       | 0,16          | <b>-0,68</b> | 0,16         | -0,26          | <b>0,84</b>  | 0,07         | -0,11        |
| STAT6          | 0,12         | 0,32         | <b>-0,5</b>    |              | -0,13       | -0,38         | 0,33         | 0,09         | 0,12           | -0,42        | <b>-0,58</b> | <b>-0,39</b> |
| ERK            | <b>0,56</b>  | -0,04        | -0,34          | -0,13        |             | 0,16          | 0,1          | 0,33         | -0,33          | <b>-0,6</b>  | 0,29         | <b>0,38</b>  |
| ИФН- $\gamma$  | 0,32         | -0,29        | 0,16           | -0,38        | 0,16        |               | 0,21         | <b>0,5</b>   | <b>-0,45</b>   | 0,35         | <b>0,47</b>  | 0,13         |
| ЭФ             | 0,4          | <b>0,52</b>  | <b>-0,68</b>   | 0,33         | 0,1         | 0,21          |              | -0,27        | 0,43           | <b>-0,52</b> | 0,16         | -0,29        |
| АТ II          | 0,12         | <b>-0,63</b> | 0,16           | 0,09         | 0,33        | <b>0,5</b>    | -0,27        |              | <b>-0,83</b>   | 0,14         | 0,16         | 0,28         |
| T <sub>3</sub> | -0,05        | <b>0,69</b>  | -0,26          | 0,12         | -0,33       | <b>-0,45</b>  | 0,43         | <b>-0,83</b> |                | -0,24        | 0,12         | -0,17        |
| КЗ             | <b>-0,53</b> | <b>-0,53</b> | <b>0,84</b>    | -0,42        | <b>-0,6</b> | 0,35          | <b>-0,52</b> | 0,14         | -0,24          |              | 0,05         | -0,22        |
| ТТГ            | 0,18         | -0,09        | 0,07           | <b>-0,58</b> | 0,29        | <b>0,47</b>   | 0,16         | 0,16         | 0,12           | 0,05         |              | <b>0,48</b>  |
| АКТГ           | 0,29         | 0,03         | -0,11          | -0,39        | 0,38        | 0,13          | -0,29        | 0,28         | -0,17          | -0,22        | <b>0,48</b>  |              |

Примечание (здесь и в табл. 5, 6). Полуужирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции  $\rho$  с  $p < 0,05$ .

Note (here and in Tables 5, 6). Correlation coefficients  $\rho$  with  $p < 0.05$  are in bold.

**Таблица 5.** Взаимосвязи между исследованными молекулами в подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца с низким содержанием АТ II  
**Table 5.** Relationships between the studied molecules in the group of patients with coronary artery disease with low AT II levels

|                | АМПК         | JNK          | TGF- $\beta_1$ | STAT6        | ERK          | ИФН- $\gamma$ | ЭФ           | АТ II        | T <sub>3</sub> | КЗ           | ТТГ          | АКТГ         |
|----------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| АМПК           |              | -0,04        | -0,23          | 0,2          | <b>0,85</b>  | 0,4           | <b>-0,7</b>  | <b>-0,61</b> | <b>0,74</b>    | 0,0          | 0,3          | 0,35         |
| JNK            | -0,04        |              | -0,26          | 0,26         | 0,25         | -0,17         | -0,16        | 0,38         | <b>-0,49</b>   | 0,07         | -0,3         | 0,29         |
| TGF- $\beta_1$ | -0,23        | -0,26        |                | -0,11        | -0,36        | <b>0,67</b>   | 0,42         | 0,02         | -0,16          | <b>-0,71</b> | <b>0,45</b>  | <b>-0,79</b> |
| STAT6          | 0,2          | 0,26         | -0,11          |              | 0,05         | 0,25          | -0,27        | <b>0,48</b>  | 0,28           | -0,31        | <b>-0,49</b> | 0,27         |
| ERK            | <b>0,85</b>  | 0,25         | -0,36          | 0,05         |              | 0,17          | <b>-0,48</b> | <b>-0,52</b> | 0,35           | 0,19         | 0,11         | 0,37         |
| ИФН- $\gamma$  | 0,4          | -0,17        | <b>0,67</b>    | 0,25         | 0,17         |               | -0,28        | -0,2         | 0,32           | <b>-0,86</b> | <b>0,64</b>  | -0,17        |
| ЭФ             | <b>-0,7</b>  | -0,16        | 0,42           | -0,27        | <b>-0,48</b> | -0,28         |              | 0,23         | <b>-0,64</b>   | 0,02         | -0,36        | <b>-0,74</b> |
| АТ II          | <b>-0,61</b> | 0,38         | 0,02           | <b>0,48</b>  | <b>-0,52</b> | -0,2          | 0,23         |              | <b>-0,42</b>   | -0,01        | <b>-0,59</b> | -0,05        |
| T <sub>3</sub> | <b>0,74</b>  | <b>-0,49</b> | -0,16          | 0,28         | 0,35         | 0,32          | <b>-0,64</b> | <b>-0,42</b> |                | 0,03         | 0,24         | 0,25         |
| КЗ             | 0,0          | 0,07         | <b>-0,71</b>   | -0,31        | 0,19         | <b>-0,86</b>  | 0,02         | -0,01        | 0,03           |              | <b>-0,46</b> | 0,18         |
| ТТГ            | 0,3          | -0,3         | <b>0,45</b>    | <b>-0,49</b> | 0,11         | <b>0,64</b>   | -0,36        | <b>-0,59</b> | 0,24           | <b>-0,46</b> |              | -0,06        |
| АКТГ           | 0,35         | 0,29         | <b>-0,79</b>   | 0,27         | 0,37         | -0,17         | <b>-0,74</b> | -0,05        | 0,25           | 0,18         | -0,06        |              |

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследование были включены 65 пациентов (25 мужчин и 40 женщин) в возрасте 45–65 лет (средний возраст 57,5 года) с СН II–III ФК. Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

### Основные результаты исследования

У пациентов со стенокардией в сравнении с группой контроля имело место повышение в сыворотке крови уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-17A, ИЛ-18, TGF- $\beta_1$ , а также серотонина и эндорфина, при этом отмечалось снижение концентрации ИЛ-15 и РАИЛ-1, ПГ E<sub>2</sub>, NO и растворимой

формы мукозного адресина — MAdCAM. В МНК обследованных пациентов отмечалось повышение содержания протеинкиназы FAK, AKT, JNK, STAT6, ERK, ассоциировавшееся со снижением уровня STAT3, STAT5A, eNOS, JAK2 и NF-kB. Указанные изменения сопровождались снижением концентрации активного ренина и кортизола, а также повышением концентрации АТ II, трийодтиронина (T<sub>3</sub>) и ТТГ. Уровень АКТГ у обследованных пациентов и практически здоровых лиц значимо не различался. Концентрации исследованных факторов представлены в табл. 2.

У обследованных пациентов с ИБС имела место провоспалительная активация МНК, сопровождавшаяся дефицитом продукции вазодилатирующих факторов, снижением уровня активного ренина плазмы и кортизола на фоне

**Таблица 6.** Взаимосвязи между исследованными факторами в подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца с высоким содержанием АТ II

**Table 6.** Relationships between the studied factors in the subgroup of patients with high AT II levels

|                | АМПК  | JNK   | TGF- $\beta_1$ | STAT6 | ERK   | ИФН- $\gamma$ | ЭФ    | АТ II | T <sub>3</sub> | КЗ    | ТТГ   | АКТГ  |
|----------------|-------|-------|----------------|-------|-------|---------------|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|
| АМПК           |       | -0,57 | 0,38           | -0,5  | 0,16  | 0,47          | 0,55  | -0,86 | 0,6            | -0,37 | 0,78  | -0,14 |
| JNK            | -0,57 |       | -0,01          | 0,31  | -0,23 | -0,63         | -0,75 | 0,76  | -0,03          | 0,01  | -0,72 | 0,52  |
| TGF- $\beta_1$ | 0,38  | -0,01 |                | -0,79 | -0,33 | 0,63          | -0,06 | -0,43 | 0,39           | -0,29 | 0,6   | 0,5   |
| STAT6          | -0,5  | 0,31  | -0,79          |       | 0,03  | -0,77         | -0,13 | 0,64  | -0,47          | 0,44  | -0,61 | -0,29 |
| ERK            | 0,16  | -0,23 | -0,33          | 0,03  |       | 0,17          | -0,08 | -0,12 | 0,61           | -0,22 | 0,02  | -0,26 |
| ИФН- $\gamma$  | 0,47  | -0,63 | 0,63           | -0,77 | 0,17  |               | 0,45  | -0,76 | 0,35           | -0,15 | 0,73  | 0,06  |
| ЭФ             | 0,55  | -0,75 | -0,06          | -0,13 | -0,08 | 0,45          |       | -0,74 | -0,17          | 0,24  | 0,44  | -0,33 |
| АТ II          | -0,86 | 0,76  | -0,43          | 0,64  | -0,12 | -0,76         | -0,74 |       | -0,38          | 0,35  | -0,79 | 0,27  |
| T <sub>3</sub> | 0,6   | -0,03 | 0,39           | -0,47 | 0,61  | 0,35          | -0,17 | -0,38 |                | -0,49 | 0,41  | 0,21  |
| КЗ             | -0,37 | 0,01  | -0,29          | 0,44  | -0,22 | -0,15         | 0,24  | 0,35  | -0,49          |       | -0,2  | 0,37  |
| ТТГ            | 0,78  | -0,72 | 0,6            | -0,61 | 0,02  | 0,73          | 0,44  | -0,79 | 0,41           | -0,2  |       | -0,08 |
| АКТГ           | -0,14 | 0,52  | 0,5            | -0,29 | -0,26 | 0,06          | -0,33 | 0,27  | 0,21           | 0,37  | -0,08 |       |

повышенного содержания ТТГ, T<sub>3</sub> и АТ II. Следует также отметить выраженное повышение у пациентов основной группы продукции серотонина и цитокинов, в особенности ИЛ-18 и TGF- $\beta_1$ . Таким образом, у обследованных нами лиц ИБС протекала на фоне провоспалительной активации макрофагов, Т-хелперов 17-го типа (Th<sub>17</sub>), а также цитотоксических лимфоцитов. Концентрации исследованных факторов в зависимости от продукции АТ II у пациентов с ИБС представлены в табл. 3.

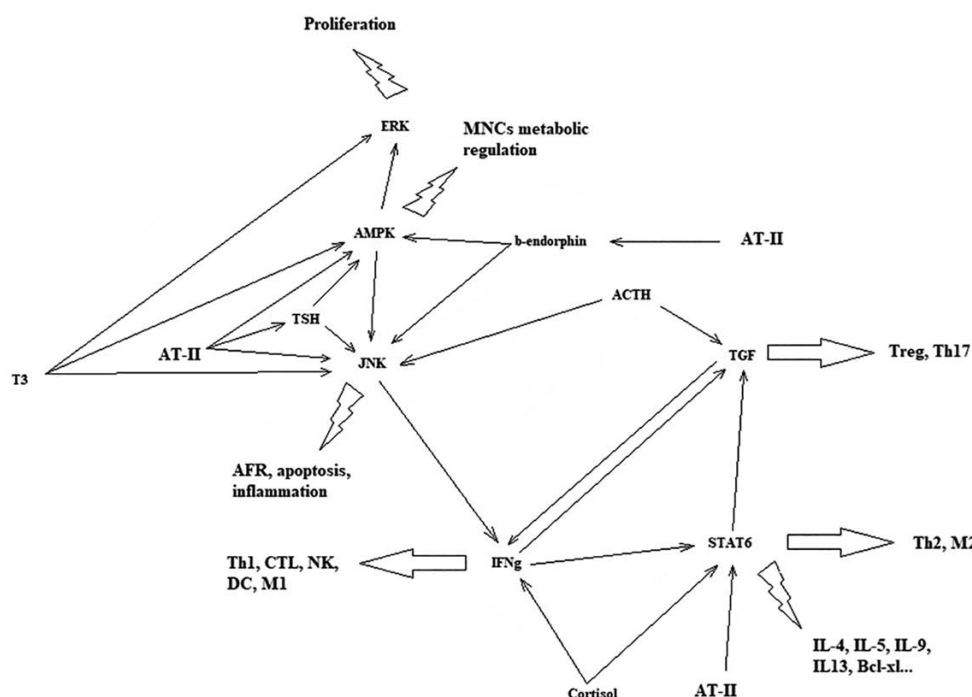
Полученные данные позволяют говорить о том, что высокий уровень АТ II у пациентов с ИБС был ассоциирован с увеличением концентрации в сыворотке крови ИЛ-13, ТАП и ТИМ-1, на фоне чего имело место снижение уровня ИФН- $\gamma$ , TGF- $\beta_1$ , ФРФ и эндорфина. В МНК при этом отмечалось повышение содержания протеинкиназы JNK и фактора STAT6, а также снижение уровня протеинкиназ АМПК, ERK и p38МАРК. Кроме того, следует отметить, что высокий уровень АТ II отличался повышенной концентрацией в сыворотке крови кортизола и T<sub>3</sub> при неизменном содержании ТТГ и АКТГ. Уровень АТ II ожидаемо увеличивался на фоне повышения активности ренина плазмы у таких больных.

В целях изучения взаимосвязей между факторами, уровень которых у пациентов с ИБС был в наибольшей степени связан с изменением продукции АТ II, нами проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 4. Полученные данные свидетельствуют о наличии у здоровых лиц значимых иммунонейроэндокринных взаимосвязей, затрагивающих функциональную активность МНК. Наиболее тесные взаимосвязи наблюдаются между уровнем T<sub>3</sub> и АТ II, продукцией эндорфина и TGF- $\beta_1$ , уровнем КЗ и TGF- $\beta_1$ , а также содержанием в МНК протеинкиназы JNK и TGF- $\beta_1$ . Менее выражено проявлялась взаимосвязь АТ II с JNK, ERK и КЗ, а также с АМПК, ERK и КЗ. Таким образом, у практически здоровых лиц имеет

место формирование сети взаимосвязей, охватывающей нейроэндокринной регуляцией факторы, контролирующие метаболические и воспалительные процессы.

Взаимосвязи между исследованными молекулами в группе пациентов с ИБС с низким уровнем АТ II представлены в табл. 5. Проведенный анализ указывает на значительное изменение характера взаимосвязей между исследованными факторами в группе пациентов с низким уровнем АТ II. В сравнении с практически здоровыми лицами, у пациентов с СН наблюдалось ослабление взаимосвязей нейрогормональных факторов с регуляторами функциональной активности МНК, в частности с протеинкиназой JNK. При этом зафиксировано усиление взаимосвязей продукции АТ II, эндорфина и T<sub>3</sub> с содержанием в клетке АМПК. Обращает на себя внимание тесная отрицательная взаимосвязь между уровнем кортизола и ИФН- $\gamma$ , TGF- $\beta_1$  и АКТГ, T<sub>3</sub> и АМПК, АМПК и ERK.

Результаты корреляционного анализа в подгруппе с высоким уровнем АТ II представлены в табл. 6. В подгруппе пациентов с ИБС с высоким уровнем АТ II в сравнении с подгруппой с его низким содержанием имело место существенное изменение структуры взаимосвязей между исследованными молекулярными регуляторами, проявлявшееся в том числе увеличением числа связей между нейроэндокринными регуляторами и регуляторами функциональной активности МНК. Расширение сети взаимосвязей характеризовалось усилением корреляций между АМПК и JNK, ТТГ; JNK и эндорфином, ТТГ, ИФН- $\gamma$ , АКТГ; STAT6 и TGF- $\beta_1$ , ИФН- $\gamma$ , кортизолом; ERK и T<sub>3</sub>; АТ II и АМПК, JNK, TGF- $\beta_1$ , ИФН- $\gamma$ , эндорфином, ТТГ; T<sub>3</sub> и кортизолом. На этом фоне отмечено ослабление взаимосвязей между АМПК и ERK, эндорфином; JNK и T<sub>3</sub>, ERK и АМПК, эндорфином, АТ II; ИФН- $\gamma$  и кортизолом, эндорфином и АКТГ; T<sub>3</sub> и АМПК, JNK, эндорфином; кортизолом и TGF- $\beta_1$ , ИФН- $\gamma$ ; АКТГ и TGF- $\beta_1$ , эндорфином.



**Рис. 1.** Взаимосвязи между исследованными факторами у пациентов с ишемической болезнью сердца (авторский рисунок).

*Примечание.* ACTH — аденокортикотропный гормон, TSH — тиреотропный гормон, Th<sub>1</sub> — Т-хелперы 1-го типа, CTL — цитотоксические лимфоциты, Th<sub>2</sub> — Т-хелперы 2-го типа, T<sub>reg</sub> — Т-регуляторные лимфоциты, Th<sub>17</sub> — Т-хелперы 17, TGF-β<sub>1</sub> — трансформирующий фактор роста β<sub>1</sub>, IFN-γ — интерферон-γ, β-endorphin — эндорфин-β, Cortisol — кортизол, M<sub>1</sub> — макрофаги фенотипа M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> — макрофаги фенотипа M<sub>2</sub>, DC — дендритные клетки, NK — натуральные киллеры, MNCs metabolic regulation — метаболическая регуляция мононуклеарных клеток, AFR — ответ острой фазы, apoptosis — апоптоз, inflammation — воспаление, proliferation — пролиферация. Символом → на рисунке обозначено направление регуляции, символом ⇨ — влияние фактора на функциональную активность соответствующих популяций МНК, ⚡ — влияние фактора на регуляцию экспрессии генов и/или внутриклеточных процессов.

**Fig. 1.** Relationships between the studied factors in patients with coronary artery disease (original drawing).

*Note.* ACTH — adrenocorticotrophic hormone, TSH — thyroid-stimulating hormone, Th<sub>1</sub> — T-helper type 1, CTL — cytotoxic lymphocytes, Th<sub>2</sub> — T-helper type 2, T<sub>reg</sub> — T-regulatory lymphocytes, Th<sub>17</sub> — T helper 17, TGF-β<sub>1</sub> — transforming growth factor β<sub>1</sub>, IFN-γ — interferon-γ, M<sub>1</sub> — macrophages of M<sub>1</sub> phenotype, M<sub>2</sub> — macrophages of M<sub>2</sub> phenotype, DC — dendritic cells, NK — natural killer cells, MNCs metabolic regulation — metabolic regulation of mononuclear cells, AFR — acute phase response. The symbol → in the figure indicates the direction of regulation, symbol ⇨ — the influence of the factor on the functional activity of the corresponding populations of MNCs, ⚡ — influence of the factor on the regulation of gene expression and/or intracellular processes.

Многофакторный характер взаимосвязей между рассмотренными в настоящем исследовании факторами отражён на рис. 1.

Анализ полученных результатов свидетельствует о наличии сложной системы взаимосвязей, обеспечивающей сопряжение между иммунной и нейроэндокринной регуляцией у пациентов с ИБС.

### Нежелательные явления

Нежелательных реакций, потребовавших отмены либо снижения дозы лекарственных препаратов, зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

СН сопровождается существенными изменениями функциональной активности как врождённых, так и адаптивных механизмов иммунного ответа, способствующими

прогрессированию эндотелиальной дисфункции у таких пациентов. В формировании иммунологических изменений важную роль играет активность AT II.

### Обсуждение основного результата исследования

Результаты нашего исследования свидетельствуют о существенных изменениях продукции провоспалительных, иммунорегуляторных и эндокринных факторов, сопровождающих течение ИБС. При этом наиболее существенно у обследованных пациентов был изменён уровень ИЛ-12, ИЛ-17A, ИЛ-18, TGF-β<sub>1</sub> и серотонина, что указывает на повышенную активацию у них макрофагов, Th<sub>17</sub>, а также тромбоцитов [14, 15].

Выраженные изменения касались также и регуляторов передачи рецепторных сигналов, в частности протеинкиназ FAK, JNK и ERK, а также фактора STAT3, содержание которого в основной группе было ниже, чем у практически здоровых лиц. Продукция таких факторов, как ИЛ-6,

ИЛ-13, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , у обследованных пациентов находилась на уровне практически здоровых лиц, а концентрация ИЛ-15 и РАИЛ-1 была ниже, чем в группе контроля. Повышение содержания в МНК пациентов с ИБС протеинкиназ ERK и JNK позволяет говорить об активации стресс-активируемого / митоген-активируемого сигнального пути, очевидно, вследствие избытка митогенов и недостаточной активности стресс-лимитирующих систем у обследованных больных [16, 17]. С учётом снижения содержания факторов STAT3 и STAT5, NF- $\kappa$ B провоспалительная активация МНК у обследованных больных, очевидно, обусловлена активностью фактора транскрипции AP-1 [18, 19]. Также в основной группе наблюдалось повышение уровня ТТГ, Т<sub>3</sub> и ЭФ, сочетавшееся со снижением продукции кортизола, ПГ Е<sub>2</sub> и NO, указывая на модификацию нейроэндокринных взаимосвязей у пациентов с ИБС.

Результаты анализа взаимосвязей между исследованными молекулярными маркерами показали, что изменение концентрации АТ II связано с изменением продукции ИЛ-13, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, ИФН- $\gamma$ , ФРФ, ТАП, ЭФ, кортизола и Т<sub>3</sub>. В МНК при этом изменялось содержание AMPK, JNK, ERK, STAT6. Высокий уровень АТ II характеризовался сильной отрицательной взаимосвязью с содержанием в МНК протеинкиназы AMPK, а также продукцией ЭФ, ТТГ и ИФН- $\gamma$ . Напротив, уровни JNK и STAT6 были положительно взаимосвязаны с содержанием АТ II в подгруппе с высокой его продукцией. Низкая концентрация АТ II характеризовалась отрицательной взаимосвязью с содержанием протеинкиназ JNK, ERK, продукцией ТТГ и положительной — с уровнем STAT6. В группе контроля тоже наблюдалась отрицательная корреляция продукции АТ II с содержанием JNK.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли АТ II в формировании стресс-индуцированных клеточных реакций, в большей степени связанных с активацией JNK-зависимых механизмов в макрофагах, а также Т-лимфоцитах. Анализ особенностей цитокинового профиля в зависимости от уровня АТ II позволяет говорить о том, что изучаемый фактор не приводит к дополнительной стимуляции Т-хелперов 1-го типа и Th<sub>17</sub>, не проявляя, таким образом, провоспалительной активности у пациентов с ИБС [20, 21].

Оказывая влияние на внутриклеточный уровень протеинкиназы AMPK, АТ II участвует в регуляции энергетического баланса МНК. При этом дефицит AMPK может определять снижение функциональной активности отдельных клеточных субпопуляций Т-лимфоцитов, приводя к нарушению баланса иммунологической реактивности у пациентов с ИБС [22, 23].

Полученные результаты свидетельствуют о значительном изменении характера взаимосвязей между АТ II, ТТГ и Т<sub>3</sub> в группе практически здоровых лиц и пациентов с ИБС, что указывает на потенциальную возможность АТ II оказывать влияние на продукцию ТТГ (и тем самым на

метаболические процессы) за счёт изменения концентрации гормонов щитовидной железы. При этом, оказывая влияние на уровень тиреоидных гормонов, АТ II способствует изменению иммунологической реактивности через изменение внутриклеточного содержания протеинкиназы ERK [24]. Увеличение концентрации кортизола на фоне высокой продукции АТ II позволяет говорить о его влиянии на стресс-лимитирующие механизмы у пациентов с ИБС [25–28]. Возможно, что подобные эффекты определяются его прямым влиянием на аденокортикоциты сетчатой зоны надпочечников [29, 30]. Взаимосвязи АТ II с указанными факторами позволяют говорить о его вовлечённости в нейроэндокринную регуляцию метаболических процессов и возможном влиянии на реализацию адаптивных механизмов контроля патогенеза ИБС со стороны нервной системы [31–33].

Результаты нашего исследования указывают на важную роль АТ II в регуляции иммунонейроэндокринных взаимосвязей у пациентов с ИБС. При этом АТ II у таких больных выступает в роли фактора, модулирующего провоспалительную и метаболическую активность МНК цельной крови.

## Ограничения исследования

В ходе исследования выявлены ограничения, связанные с невозможностью предварительного расчёта оптимального объёма выборки для описания всех особенностей иммунонейроэндокринных взаимосвязей, что затрудняет экстраполяцию результатов исследования на всю когорту пациентов с СН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов со стабильной ИБС имеет место повышенная провоспалительная активность ИКК и тромбоцитов, сопровождающаяся дефицитом внутриклеточных стресс-лимитирующих систем. Установлено, что компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оказывают значимое влияние на функциональную активность ИКК и продукцию ими провоспалительных цитокинов, факторов роста и пролиферацию эндотелия и соединительной ткани. Показана важная роль АТ II в модуляции иммунонейроэндокринных взаимосвязей, заключающаяся в регуляции внутриклеточного энергетического баланса в МНК цельной крови. Характер установленных взаимосвязей между исследованными молекулярными регуляторами позволяет рассматривать АТ II в качестве фактора, обеспечивающего адаптивное сопряжение иммунных и нейроэндокринных механизмов в соответствии с особенностями функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИБС. Эффективная профилактика прогрессирования стенокардии должна учитывать необходимость коррекции у таких пациентов состояния вазоактивных механизмов регуляции артериального давления.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Не указан.

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Satou R., Penrose H., Navar L.G. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure // *Curr Hypertens Rep.* 2018. Vol. 20, N 12. P. 100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0
3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Санкт-Петербург: Фолиант, 2018.
4. Caroccia B., Vanderriele P.E., Seccia T.M., et al. Aldosterone and cortisol synthesis regulation by angiotensin-(1-7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the human adrenal cortex // *J Hypertens.* 2021. Vol. 39, N 8. P. 1577–1585. doi: 10.1097/HJH.0000000000002816
5. Гейн С.В., Баева Т.А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность // *Проблемы эндокринологии.* 2020. Т. 66, № 1. С. 78–86. doi: 10.14341/probl10364
6. Кунельская Н.Л., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Уровень β-эндорфина, хронический стресс и депрессия при вестибулярной патологии // *Вестник оториноларингологии.* 2015. Т. 80, № 1. С. 12–16. doi: 10.17116/otorino201580112-16
7. Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Терехов И.В. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца // *Клиническая медицина.* 2017. Т. 95, № 3. С. 238–244. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244
8. Dittel L.J., Dittel B.N., Brod S.A. Ingested (oral) adrenocorticotrophic hormone inhibits IL-17 in the central nervous system in the mouse model of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis // *Immunohorizons.* 2022. Vol. 6, N 7. P. 497–506. doi: 10.4049/immunohorizons.2200023
9. Priyadarshini S., Pradhan B., Griebel P., Aich P. Cortisol regulates immune and metabolic processes in murine adipocytes and macrophages through HTR2c and HTR5a serotonin receptors // *Eur J Cell Biol.* 2018. Vol. 97, N 7. P. 483–492. doi: 10.1016/j.ejcb.2018.07.004
10. Aladio J.M., Costa D., Matsudo M., et al. Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome // *Curr Probl Cardiol.* 2021. Vol. 46, N 3. P. 100623. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100623
11. Kobiec T., Otero-Losada M., Chevalier G., et al. The Renin-angiotensin system modulates dopaminergic neurotransmission: a new player on the scene // *Front Synaptic Neurosci.* 2021. N 13. P. 638519. doi: 10.3389/fnsyn.2021.638519
12. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018. Т. 25, № 3. С. 51–55. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-51-55
13. Терехов И.В., Солодудин К.А., Никифоров В.С., Ломоносов А.В. Использование радиоволнового зондирования водосодержащих сред миокарда у больных с артериальной гипертензией // *Российский кардиологический журнал.* 2013. Т. 18, № 5. С. 40–43. doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-40-43
14. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Terekhov I.V., Bondar' S.S. Relationship between the contents of cyclins, cyclin-dependent kinases, and their inhibitors in whole blood mononuclear leukocytes during the postclinical stage of community-acquired pneumonia under the influence of 1-GHz microwaves // *Bull Exp Biol Med.* 2017. Vol. 163, N 5. P. 623–626. doi: 10.1007/s10517-017-3864-1
15. Терехов И.В., Солодудин К.А., Никифоров В.С., и др. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови // *Физиотерапевт.* 2013. № 1. С. 26–32.
16. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Никифоров В.С., и др. Роль антиоксидантов в регуляции воспалительного ответа клеток цельной крови на фоне их стимуляции митогенами и липополисахаридом // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2022. Т. 25, № 4. С. 29–39. doi: 10.29296/25877313-2022-04-05
17. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., и др. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии // *Consilium Medicum.* 2018. Т. 20, № 11. С. 61–65. doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091
18. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии // *Артериальная гипертензия.* 2018. Т. 24, № 2. С. 206–216. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216
19. Xue H.M., Sun W.T., Chen H.X., et al. Targeting IRE1α-JNK-c-Jun/AP-1-sEH Signaling Pathway Improves Myocardial and Coronary Endothelial Function Following Global Myocardial Ischemia / Reperfusion // *Int J Med Sci.* 2022. Vol. 19, N 9. P. 1460–1472. doi: 10.7150/ijms.74533
20. Feng B., Lin L., Li L., et al. Glucocorticoid induced group 2 innate lymphoid cell over activation exacerbates experimental colitis // *Front Immunol.* 2022. N 13. P. 863034. doi: 10.3389/fimmu.2022.863034
21. Yu T., Gan S., Zhu Q., et al. Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24 // *Nat Commun.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 4353. doi: 10.1038/s41467-019-12384-2
22. Liu G., Chen Y., Wang Y., et al. Angiotensin II enhances group 2 innate lymphoid cell responses via AT1a during airway inflammation // *J Exp Med.* 2022. Vol. 219, N 3. P. e20211001. doi: 10.1084/jem.20211001

23. Rao E., Zhang Y., Zhu G., et al. Deficiency of AMPK in CD8+ T cells suppresses their anti-tumor function by inducing protein phosphatase-mediated cell death // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, N 10. P. 7944–7958. doi: 10.18632/oncotarget.3501
24. Suarez J., Scott B.T., Suarez-Ramirez J.A., et al. Thyroid hormone inhibits ERK phosphorylation in pressure overload-induced hypertrophied mouse hearts through a receptor-mediated mechanism // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010. Vol. 299, N 6. P. C1524–C1529. doi: 10.1152/ajpcell.00168.2010
25. Yang H., Xia L., Chen J., et al. Stress-glucocorticoid-TSC2D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity // *Nat Med*. 2019. Vol. 25, N 9. P. 1428–1441. doi: 10.1038/s41591-019-0566-4
26. Dong J., Li J., Cui L., et al. Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways // *BMC Vet Res*. 2018. Vol. 14, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s12917-018-1360-0
27. Yeager M.P., Guyre C.A., Sites B.D., et al. The stress hormone cortisol enhances interferon- $\gamma$ -mediated proinflammatory responses of human immune cells // *Anesth Analg*. 2018. Vol. 127, N 2. P. 556–563. doi: 10.1213/ANE.0000000000003481
28. Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., и др. Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии // *КардиоСоматика*. 2020. Т. 11, № 3. С. 16–21. doi: 10.26442/22217185.2020.3.200408
29. Benigni A., Cassis P., Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging // *EMBO Mol Med*. 2010. Vol. 2, N 7. P. 247–257. doi: 10.1002/emmm.201000080
30. Pállinger E., Csaba G. A hormone map of human immune cells showing the presence of adrenocorticotrophic hormone, triiodothyronine and endorphin in immunophenotyped white blood cells // *Immunology*. 2008. Vol. 123, N 4. P. 584–589. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02731.x
31. Singh M.R., Vigh J., Amberg G.C. Angiotensin-II Modulates GABAergic Neurotransmission in the Mouse Substantia Nigra // *eNeuro*. 2021. Vol. 8, N 2. ENEURO.0090-21.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0090-21.2021
32. Pilozi A., Carro C., Huang X. Roles of  $\beta$ -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 22, N 1. P. 338. doi: 10.3390/ijms22010338
33. Severino P., D'Amato A., Pucci M., et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 21. P. 8118. doi: 10.3390/ijms21218118

## REFERENCES

1. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(12):100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0
3. Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. St.Petersburg: Foliant; 2018 (In Russ).
4. Caroccia B, Vanderriele PE, Seccia TM, et al. Aldosterone and cortisol synthesis regulation by angiotensin-(1-7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the human adrenal cortex. *J Hypertens*. 2021;39(8):1577–1585. doi: 10.1097/HJH.0000000000002816
5. Gein SV, Baeva TA. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):78–86. (In Russ). doi: 10.14341/probl10364
6. Kunelskaya NL, Guseva AL, Chistov SD. The level of  $\beta$ -endorphin, chronic stress, and depression associated with vestibular pathology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(1):12–16. (In Russ). doi: 10.17116/otorino201580112-16
7. Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar' SS, Terekhov IV. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary heart disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(3):238–244. (In Russ). doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244
8. Dittel LJ, Dittel BN, Brod SA. Ingested (Oral) Adrenocorticotrophic Hormone Inhibits IL-17 in the Central Nervous System in the Mouse Model of Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Immunohorizons*. 2022;6(7):497–506. doi: 10.4049/immunohorizons.2200023
9. Priyadarshini S, Pradhan B, Griebel P, Aich P. Cortisol regulates immune and metabolic processes in murine adipocytes and macrophages through HTR2c and HTR5a serotonin receptors. *Eur J Cell Biol*. 2018;97(7):483–492. doi: 10.1016/j.ejcb.2018.07.004
10. Aladio JM, Costa D, Matsudo M, et al. Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100623. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100623
11. Kobiec T, Otero-Losada M, Chevalier G, et al. The Renin-Angiotensin System Modulates Dopaminergic Neurotransmission: A New Player on the Scene. *Front Synaptic Neurosci*. 2021;(13):638519. doi: 10.3389/fnsyn.2021.638519
12. Gordeeva EK, Kade AK. Correction of cytokine and hormonal imbalance in the treatment of angina pectoris. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(3):51–55. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-51-55
13. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Lomonosov AV. Radiometry of water-containing myocardial tissue in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(5):40–43. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-40-43
14. Zilov VG, Khadartsev AA, Terekhov IV, Bondar' SS. Relationship between the Contents of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and Their Inhibitors in Whole Blood Mononuclear Leukocytes during the Postclinical Stage of Community-Acquired Pneumonia under the Influence of 1-GHz Microwaves. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):623–626. doi: 10.1007/s10517-017-3864-1
15. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, et al. Features of the biological effect of low-intensity microwave irradiation under conditions of antigenic stimulation of whole blood mononuclears. *Physiotherapist*. 2013;(1):26–32. (In Russ).
16. Logatkina AV, Bondar SS, Nikiforov VS, et al. Features of the effect of antioxidant status on the production of cytokines and pro-inflammatory molecules under stimulation of human whole blood cells with mitogen and lipopolysaccharide. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(4):29–39. (In Russ). doi: 10.29296/25877313-2022-04-05
17. Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS, et al. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF- $\kappa$ B and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):61–65. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091
18. Khadartsev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy. *Arterial Hypertension*. 2018;24(2):206–216. (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216

19. Xue HM, Sun WT, Chen HX, et al. Targeting IRE1 $\alpha$ -JNK-c-Jun/AP-1-sEH Signaling Pathway Improves Myocardial and Coronary Endothelial Function Following Global Myocardial Ischemia / Reperfusion. *Int J Med Sci.* 2022;19(9):1460–1472. doi: 10.7150/ijms.74533
20. Feng B, Lin L, Li L, et al. Glucocorticoid induced group 2 innate lymphoid cell overactivation exacerbates experimental colitis. *Front Immunol.* 2022;(13):863034. doi: 10.3389/fimmu.2022.863034
21. Yu T, Gan S, Zhu Q, et al. Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24. *Nat Commun.* 2019;10(1):4353. doi: 10.1038/s41467-019-12384-2
22. Liu G, Chen Y, Wang Y, et al. Angiotensin II enhances group 2 innate lymphoid cell responses via AT1a during airway inflammation. *J Exp Med.* 2022;219(3):e20211001. doi: 10.1084/jem.20211001
23. Rao E, Zhang Y, Zhu G, et al. Deficiency of AMPK in CD8<sup>+</sup> T cells suppresses their anti-tumor function by inducing protein phosphatase-mediated cell death. *Oncotarget.* 2015;6(10):7944–7958. doi: 10.18632/oncotarget.3501
24. Suarez J, Scott BT, Suarez-Ramirez JA, et al. Thyroid hormone inhibits ERK phosphorylation in pressure overload-induced hypertrophied mouse hearts through a receptor-mediated mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;299(6):C1524–C1529. doi: 10.1152/ajpcell.00168.2010
25. Yang H, Xia L, Chen J, et al. Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. *Nat Med.* 2019;25(9):1428–1441. doi: 10.1038/s41591-019-0566-4
26. Dong J, Li J, Cui L, et al. Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):30. doi: 10.1186/s12917-018-1360-0
27. Yeager MP, Guyre CA, Sites BD, et al. The Stress Hormone Cortisol Enhances Interferon- $\gamma$ -Mediated Proinflammatory Responses of Human Immune Cells. *Anesth Analg.* 2018;127(2):556–563. doi: 10.1213/ANE.0000000000003481
28. Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, et al. Relationship between the expression of angiotensin II receptors type 1 and vasoactive regulators in arterial hypertension. *Cardiosomatics.* 2020;11(3):16–21. (In Russ). doi: 10.26442/22217185.2020.3.200408
29. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010;2(7):247–257. doi: 10.1002/emmm.201000080
30. Pállinger E, Csaba G. A hormone map of human immune cells showing the presence of adrenocorticotrophic hormone, triiodothyronine and endorphin in immunophenotyped white blood cells. *Immunology.* 2008;123(4):584–589. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02731.x
31. Singh MR, Vigh J, Amberg GC. Angiotensin-II Modulates GABAergic Neurotransmission in the Mouse Substantia Nigra. *eNeuro.* 2021;8(2):ENEURO.0090-21.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0090-21.2021
32. Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of  $\beta$ -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):338. doi: 10.3390/ijms22010338
33. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8118. doi: 10.3390/ijms21218118

## ОБ АВТОРАХ

**Парфенюк Владимир Корнеевич,**

д-р мед. наук, профессор кафедры;

ORCID: 0000-0003-1329-4178;

eLibrary SPIN: 8154-2179;

e-mail: parfenyk0111@mail.ru

**Логаткина Анна Владимировна,** аспирант;

ORCID: 0000-0002-3397-136X;

eLibrary SPIN: 5365-6058;

e-mail: Logatkina\_a@mail.ru

**Бондарь Станислав Станиславович,** врач-терапевт;

ORCID: 0000-0003-2749-8366;

eLibrary SPIN: 6644-6951;

e-mail: stos34@mail.ru

**\* Терехов Игорь Владимирович,** канд. мед. наук, доцент

кафедры; адрес: Россия, 248023, Калуга, ул. Степана Разина, д. 26;

ORCID: 0000-0002-6548-083X;

eLibrary SPIN: 2798-1551;

e-mail: trft@mail.ru

**Никифоров Виктор Сергеевич,**

д-р мед. наук, профессор кафедры;

ORCID: 0000-0001-7862-0937;

eLibrary SPIN: 4652-0981;

e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

## AUTHORS INFO

**Vladimir K. Parfenyuk,** MD, Dr Sci. (Med.), department professor;

ORCID: 0000-0003-1329-4178;

eLibrary SPIN: 8154-2179;

e-mail: parfenyk0111@mail.ru

**Anna V. Logatkina,** graduate student;

ORCID: 0000-0002-3397-136X;

eLibrary SPIN: 5365-6058;

e-mail: Logatkina\_a@mail.ru

**Stanislav S. Bondar,** therapist;

ORCID: 0000-0003-2749-8366;

eLibrary SPIN: 6644-6951;

e-mail: stos34@mail.ru

**\* Igor V. Terekhov,** MD, Cand Sci. (Med.), associate professor;

address: 26 Stepana Razina Str., 248023, Kaluga, Russia;

ORCID: 0000-0002-6548-083X;

eLibrary SPIN: 2798-1551;

e-mail: trft@mail.ru

**Viktor S. Nikiforov,** MD, Dr Sci. (Med.), department professor;

ORCID: 0000-0001-7862-0937;

eLibrary SPIN: 4652-0981;

e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS607383>

# Среднеотдалённые результаты процедуры Ozaki у больных с двустворчатым аортальным клапаном: ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование в параллельных группах

В.В. Базылев, А.Б. Воеводин, В.А. Карнахин, И.Д. Потопальский

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Альтернативой пластическим операциям на двустворчатом аортальном клапане (ДАК) может служить протезирование створок аутоперикардом по методике Ozaki. Процедура характеризуется превосходными гемодинамическими результатами в краткосрочном и отдалённом периоде наблюдения у пациентов с трёхстворчатым аортальным клапаном (ТАК). Однако остаётся открытым вопрос об отдалённых результатах процедуры и частоте реопераций у больных с ДАК.

**Цель.** Оценить среднеотдалённые результаты процедуры Ozaki у пациентов с ДАК.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование в параллельных группах. С января 2015 по 1 октября 2023 года в клинике выполнено 809 процедур Ozaki. В работу включены 540 больных с изученными среднеотдалёнными результатами в сроки до 5 лет. Выполнялись как изолированное протезирование аортального клапана, так и сочетанные операции с аортокоронарным шунтированием и/или коррекцией порока митрального и трикуспидального клапана.

**Результаты.** Летальность в среднеотдалённые сроки составила 5,7% ( $n=3$ ) в группе с ДАК и 7,3% ( $n=36$ ) — в группе с ТАК. Повторная операция по поводу аортальной недостаточности понадобилась 16 (2,9%) больным: 1 (1,9%) пациенту в группе с ДАК и 15 (3,3%) — в группе с ТАК. Свобода от реопераций у больных с ДАК после процедуры Ozaki в сроки до 5 лет составила 95,4%, в группе с ТАК — 92,6%. Пиковый градиент давления на аортальном клапане в среднеотдалённом периоде в группе с ДАК составил  $16 \pm 7,3$ , в группе с ТАК —  $16,4 \pm 10,9$ . Через 5 лет после операции средний градиент на аортальном клапане не превышал 10 мм рт.ст.

**Заключение.** Операция Ozaki у больных с ДАК — эффективная и безопасная процедура в среднеотдалённом периоде наблюдения.

**Ключевые слова:** операция Ozaki; неокуспидализация аортального клапана; двустворчатый аортальный клапан; трёхстворчатый аортальный клапан.

## Как цитировать:

Базылев В.В., Воеводин А.Б., Карнахин В.А., Потопальский И.Д. Среднеотдалённые результаты процедуры Ozaki у больных с двустворчатым аортальным клапаном: ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование в параллельных группах // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 4. С. 247–255. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS607383>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS607383>

# Midterm outcomes of the Ozaki procedure in patients with a bicuspid aortic valve: retrospective single-center, non-randomized, parallel-group study

Vladlen V. Bazylev, Andrey B. Voevodin, Vadim A. Karnakhin, Ivan D. Potopalskiy

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** An alternative to plastic surgery on the bicuspid aortic valve (BAV) can be replacement of the leaflets with autopericardium using the Ozaki technique. The procedure is characterized by excellent hemodynamic results in the short and long term in patients with tricuspid aortic valve (TAV). However, the question remains about the long-term results of the procedure and the frequency of reoperations in patients with BAV.

**OBJECTIVE:** To analyze the midterm outcomes of the Ozaki procedure in patients with BAV.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective single-center, non-randomized, parallel-group study was conducted. Since January 2015 to October 1, 2023, the clinic performed 809 Ozaki procedures. The work included 540 patients with studied midterm and long-term outcomes for up to 5 years. Both isolated aortic valve replacement and combined operations with coronary artery bypass grafting and (or) correction of mitral and tricuspid valve defects were performed.

**RESULTS:** Midterm mortality was 5.7% ( $n=3$ ) in the group with BAV and 7.3% ( $n=36$ ) in the group with TAV. Reoperation for aortic regurgitation was required in 16 patients (2.9%): 1 patient (1.9%) in BAV group and 15 (3.3%) in TAV group. Freedom from reoperations in patients with BAV after the Ozaki procedure for up to 5 years was 95.4%, in the group with TAV — 92.6%. The peak gradient on the aortic valve in the group with BAV was  $16\pm 7.3$ , in TAV group —  $16.4\pm 10.9$ . 5 years after surgery, the mean gradient on the aortic valve does not exceed 10 mm Hg.

**CONCLUSION:** The Ozaki operation in patients with BAV is an effective and safe procedure in the midterm follow-up period.

**Keywords:** Ozaki; neocuspidation of the aortic valve; bicuspid aortic valve; tricuspid aortic valve.

## To cite this article:

Bazylev VV, Voevodin AB, Karnakhin VA, Potopalskiy ID. Midterm outcomes of the Ozaki procedure in patients with a bicuspid aortic valve: retrospective single-center, non-randomized, parallel-group study. *Cardiosomatics*. 2023;14(4):247–255. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS607383>

## ОБОСНОВАНИЕ

Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) — это врождённое заболевание с генетической предрасположенностью, к которому приводит неполное расхождение зачатков полулунных клапанов в процессе эмбриогенеза. Несмотря на успехи в реконструктивной хирургии ДАК, показания к ней весьма ограничены. Реконструкция изменённых створок в отдалённом периоде сопровождается значительным снижением выживаемости и увеличением частоты реоперативных вмешательств [1]. Альтернативой пластическим операциям может послужить протезирование створок аутоперикардом по методике Ozaki [2]. Процедура характеризуется превосходными гемодинамическими результатами в краткосрочном и отдалённом периоде наблюдения у больных с трёхстворчатым аортальным клапаном (ТАК) [3]. Однако остаётся открытым вопрос об отдалённых результатах процедуры и частоте реопераций у больных с ДАК. Также операция может сопровождаться техническими сложностями в связи с необходимостью трикуспидализации двустворчатого клапана и формированием неокомиссур.

В доступной литературе обнаружено недостаточно материалов по эффективности процедуры Ozaki у больных с ДАК. Среднеотдалённые результаты представлены только в работе самого Shigeyuki Ozaki в 2014 году [4].

**Цель исследования** — оценить среднеотдалённые результаты процедуры Ozaki у больных с ДАК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование в параллельных группах.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** больные с пороком аортального клапана, которым выполнялась процедура Ozaki.

**Критерии не включения:**

- больные с повторным вмешательством на сердце;
- срок менее 1 года после операции.

**Критерии исключения:** в ходе данного исследования больные не исключались.

### Условия проведения

Исследование проводили на базе клиники ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (ФГБУ ФЦССХ, Пенза) в период с января 2015 по октябрь 2023 года.

### Описание медицинского вмешательства

Все оперативные вмешательства выполняли в условиях искусственного кровообращения и нормотермии.

Доступ осуществляли через срединную стернотомию или J-министернотомию (4%). Интраоперационно проводили чреспищеводную эхокардиографию для оценки анатомии аортального клапана («Vivid 7 Pro», General Electric, США) взрослыми мультисекционными датчиками с частотой сканирования 5,0, 6,5 и 7,0 МГц и шириной головки датчика 7 и 9 мм. После стернотомии осуществляли взятие аутоперикарда, который в дальнейшем подвергали специальной обработке по методике Ozaki и очищали от фрагментов тканей [2]. После иссечения нативных створок аортального клапана и декальцинации измеряли межкомиссуральное расстояние с помощью шаблонов Ozaki [2]. Выкроенные аутоперикардальные створки имплантировали по линии фиброзного кольца аортального клапана с фиксацией комиссур П-образными швами на внешних тefлоновых прокладках.

ДАК обычно состоит из 2 створок разного размера. Большая створка имеет центральный шов или гребень, который является результатом слияния аномальных створок. Морфологические варианты двустворчатого клапана различаются в зависимости от того, какие створки спаяны, при этом наиболее распространённый тип подразумевает слияние правой и левой коронарной створки. В редких случаях створки симметричны, или шов отсутствует (так называемый истинный двустворчатый клапан). При выполнении процедуры неокоспидализации АК по методике Ozaki у пациентов с двустворчатым клапаном этапы хирургического доступа, подготовки аутоперикарда, подключения искусственного кровообращения, кардиopleгии и доступа к аортальному клапану выполняются так же, как и при трёхстворчатом клапане. После иссечения створок и декальцинации фиброзного кольца необходимо определить взаимное расположение комиссур. В случае, когда имеется 3 комиссуры, производится измерение расстояний между ними шаблонами по методике Ozaki. Если размеры сопоставимы, или различие в каждой паре не превышает 2 мм, подготовка и имплантация неостворок осуществляются согласно оригинальной методике [2]. Однако в значительной части случаев расстояние между комиссурой, образованной спаянными створками, и противоположными комиссурами меньше, чем расстояние между истинными комиссурами, на 3 мм и более. В подобных случаях мы формировали 1 или 2 дислоцированные неокомиссуры таким образом, чтобы размеры неостворок не различались более, чем на 2 мм, как это описано выше. В случаях истинного ДАК при отсутствии третьей комиссуры также формировали 2 неокомиссуры, исходя из описанного выше принципа. При этом линия шва неостворок (частично) и неокомиссуры фактически формировались со стенкой синуса Вальсальвы, а не с фиброзным кольцом аортального клапана. Технически шов и комиссуры формировались по оригинальной методике с использованием тех же принципов, шовного и синтетического материала, что и при ТАК.

## Исходы исследования

**Основной исход исследования:** число летальных исходов болезни.

**Дополнительные исходы исследования:** свобода от реопераций на аортальном клапане в сроки до 5 лет, средний и максимальный градиент давления на аортальном клапане в среднесрочные сроки по данным эхокардиографии.

## Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на 2 группы:

- больные с ДАК ( $n=52$ );
- пациенты с ТАК ( $n=488$ ).

В 80% случаев ДАК соответствовал 1-му типу по классификации Н. Sievers [5].

## Методы регистрации исходов

В среднесрочные сроки определяли статус больного и выполняли трансторакальное эхокардиографическое исследование. Для оценки гемодинамических параметров использовали ультразвуковые диагностические системы «Vivid 9», «Vivid 7 Dimension», «Vivid 7 Pro» (General Electric, США) с изменяемой частотой датчиками от 1,5/3 до 2,3/4,6 МГц для торакальных исследований. Обследование проводили по стандартному протоколу эхокардиографического исследования в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двумерной эхокардиографии и доплеровских исследований при Американской ассоциации по эхокардиографии.

## Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ ФЦССХ (протокол № 57 от 18.05.2023).

## Статистический анализ

Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения SPSS v. 29 (IBM, США) MedCalc (Ostend, Бельгия) и GraphPad Prism 8 (Dotmatics, США). Проведена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, графически — с помощью квантильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали в формате среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), в случае распределения, отличного от нормального, — в виде медианы и интерквартильного размаха [ $Me$  ( $Q1-Q3$ )]. Критический уровень значимости принят равным 0,05. Количественные переменные оценивали с помощью теста Стьюдента при нормальном распределении, в остальных случаях использовали критерий Манна–Уитни. Качественные переменные оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Свободу от клинически значимого события оценивали методом Каплана–Мейера в отдалённые сроки наблюдения. Клинически значимым событием считались повторная операция по поводу недостаточности аортального клапана или летальный случай.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

С января 2015 по октябрь 2023 года в клинике выполнено 809 процедур Ozaki. В работу включены данные 540 больных с изученными среднеотдалёнными результатами в сроки до 5 лет. У остальных пациентов среднеотдалённые результаты ещё не получены по причине малого срока после оперативного вмешательства. Выполнялись как изолированное протезирование аортального клапана, так и сочетанные операции с аортокоронарным шунтированием и/или коррекцией порока митрального и трикуспидального клапана. Средний возраст больных составил  $56,3 \pm 12,8$  года в группе с ДАК и  $59,6 \pm 11,5$  года — в группе с ТАК. В обеих группах большую часть пациентов составляли мужчины. В большинстве случаев выполнялись сочетанные операции. Клинико-демографические характеристики пациентов по группам представлены в табл. 1.

### Основные результаты исследования

Медиана времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда в группе с ДАК составила 129 (109–157) и 101 (86–118) мин соответственно, в группе с ТАК — 127 (102–148) и 98 (81–113) мин соответственно. Летальность в период госпитализации в группе с ДАК — 1,9% ( $n=1$ ), в группе с ТАК — 2,2% ( $n=11$ ). Основные причины смерти — полиорганная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Отдалённые результаты изучены в сроки до 5 лет. Летальность в среднеотдалённые сроки составила 5,7% ( $n=3$ ) в группе с ДАК и 7,3% ( $n=36$ ) — в группе с ТАК. Повторная операция по поводу аортальной недостаточности понадобилась 16 больным (2,9%): 1 (1,9%) пациенту — в группе с ДАК и 15 (3,3%) — в группе с ТАК. В 3 (18%) случаях причиной дисфункции створок послужил инфекционный эндокардит. В остальных случаях рецидивы аортальной недостаточности были обусловлены пролапсом правой или некоронарной створки.

Кумулятивная функция летальности в отдалённом периоде по группам представлена на рис. 1.

Выживаемость в группе с ДАК в сроки до 5 лет составила 83%, в группе с ТАК — 78% ( $p > 0,05$ ). Причинами летальности в среднеотдалённые сроки послужили новая коронавирусная инфекция, инсульт, инфаркт, пневмония, печёночная недостаточность, онкология. В 1 (0,2%) случае произошёл тромбоз протеза митрального клапана. Летальных случаев по причине дисфункции аортального клапана зарегистрировано не было.

Кумулятивная функция распределения свободы от повторных операций по группам представлена на рис. 2.

Свобода от реопераций у больных с ДАК после процедуры Ozaki в сроки до 5 лет составила 95,4% в группе с ТАК — 92,6% ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

| Показатель                            | М±SD, Ме (Q1–Q3), абс. (%)<br>(n=52) | М±SD, Ме (Q1–Q3), абс. (%)<br>(n=488) | p    |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------|
|                                       | М±SD                                 | М±SD                                  |      |
| Возраст, лет                          | 56,3±12,8                            | 59,6±11,5                             | 0,8  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | 27,9±4,6                             | 28,5±5,5                              | 0,9  |
| Давление в ЛА, мм рт.ст.              | 36,9±13,6                            | 29,5±5,5                              | 0,6  |
| ФВ, %                                 | 57,3±13,8                            | 59,2±12,5                             | 0,9  |
| EuroScore II                          | 5,2±4,8                              | 3,74±8,7                              | 0,8  |
| Площадь отверстия АК, см <sup>2</sup> | 1,4±1,4                              | 1,03±0,8                              | 0,8  |
| ФКАК, мм                              | 23,0±2,4                             | 21,6±2,8                              | 0,7  |
| Размер синусов Вальсальвы, мм         | 33,3±5,1                             | 33,9±5,05                             | 0,9  |
| Размер синотубулярного гребня, мм     | 30,7±3,6                             | 29,5±4,9                              | 0,8  |
|                                       | Ме (Q1–Q3)                           | Ме (Q1–Q3)                            |      |
| Пиковый градиент, мм рт.ст.           | 76 (56–100,5)                        | 75 (54–97)                            | 0,7  |
| Средний градиент, мм рт.ст.           | 43 (31–58)                           | 40,1 (30–56,3)                        | 0,6  |
|                                       | Абс., %                              | Абс., %                               |      |
| Женщины                               | 22 (42)                              | 208 (42)                              | 1    |
| NYHA III/IV                           | 24 (4)                               | 234 (47)                              | 0,8  |
| ИМ до операции                        | 5 (9,5)                              | 71 (14,5)                             | 0,3  |
| Операция в анамнезе                   | 1 (1,9%)                             | 16 (3,2)                              | 0,5  |
| Болезнь периферических артерий        | 1 (1,9)                              | 29 (5,9)                              | 0,2  |
| Диабет                                | 6 (11,5)                             | 102 (20,9)                            | 0,1  |
| ФП                                    | 13 (25)                              | 81 (16)                               | 0,3  |
| Стеноз АК                             | 45 (86,5)                            | 449 (92)                              | 0,18 |
| Эндокардит                            | 3 (5,7)                              | 16 (3,5)                              | 0,3  |
| Ишемическая болезнь                   | 27 (51)                              | 267 (54)                              | 0,7  |
| Митральная регургитация II–III        | 6 (11,5)                             | 49 (10,9)                             | 0,7  |
| Трикуспидальная регургитация II–III   | 1 (1,9)                              | 24 (4,9)                              | 0,3  |
| Изолированная операция                | 17 (32,7)                            | 177 (36,2)                            | 0,6  |
| Сочетанная операция                   | 35 (67,3)                            | 311 (63,8)                            | 0,6  |

*Примечание.* ИМТ — индекс массы тела, ЛА — лёгочная артерия, ФВ — фракция выброса, ФКАК — фиброзное кольцо аортального клапана, NYHA — классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, АК — аортальный клапан. Статистически значимых различий между группами по клинико-демографическим характеристикам не выявлено.

*Note.* ИМТ — body mass index, ЛА — pulmonary artery, ФВ — ejection fraction, ФКАК — aortic valve annulus, NYHA — New York Heart Association classification of heart failure, ИМ — heart attack, ФП — atrial fibrillation, АК — aortic valve. There is no statistically significant difference between the groups in clinical and demographic characteristics.

Пиковый градиент давления на аортальном клапане в среднеотдалённом периоде в группе с ДАК составил  $16\pm 7,3$ , в группе с ТАК —  $16,4\pm 10,9$ . Динамика максимального и среднего градиента давления на аортальном клапане после операции Ozaki представлена на рис. 3 и 4.

Максимальный градиент на аортальном клапане в группах с ДАК и ТАК оказался сопоставимым и

оставался низким в среднеотдалённом периоде наблюдения.

Статистически значимых различий между группами ДАК и ТАК по средним градиентам на аортальном клапане выявлено не было. Через 5 лет после операции Ozaki средний градиент на аортальном клапане после операции Ozaki не превышал 10 мм рт.ст.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В ФГБУ ФЦССХ (Пенза) изучены среднесрочные результаты у 540 пациентов после процедуры Ozaki. ДАК диагностирован у 52 человек. В большинстве случаев выполнялись сочетанные операции. Выживаемость в группе с ДАК в сроки до 5 лет составила 82,6%, в группе с ТАК — 78,4%. Свобода от повторных вмешательств у пациентов с ДАК после операции Ozaki в сроки до 5 лет составила 95,4%, в группе с ТАК — 92,6%.

### Обсуждение основного результата исследования

ДАК является наиболее распространённым врождённым пороком сердца человека и встречается у взрослого населения с частотой 1–2% [6]. В дополнение к осложнениям, связанным с клапаном, таким как аортальный стеноз и аортальная регургитация, у людей с ДАК часто развивается дилатация корня и восходящей аорты, что может привести к образованию аневризмы, расслоению или разрыву аорты [7]. Механические протезы аортального клапана требуют пожизненной антикоагулянтной терапии, а биологические протезы характеризуются высокими показателями дегенерации и необходимостью в реоперации по замене протеза [8]. Несмотря на сомнения в возможности успешного реконструктивного хирургического лечения ДАК, ряд авторов ещё до появления процедуры Ozaki представляли обнадеживающие результаты лечения [9].

Операция Ozaki применяется при широком спектре заболеваний аортального клапана у взрослых пациентов и характеризуется великолепными гемодинамическими характеристиками на аортальном клапане сразу после процедуры [10, 11]. Процедура сопровождается низкой частотой осложнений, таких как тромбозмембранные события, кровотечения, эндокардиты и повторные операции [11–14].

При нормальном строении аортального клапана операция Ozaki стандартизирована, но при ДАК воспроизводимость техники может вызывать затруднения. Отсутствие стандартизации может отразиться и на результатах хирургического лечения. В доступной литературе нами обнаружено 2 работы по оценке результатов процедуры Ozaki у больных с ДАК. В 2014 году результаты протезирования створок ДАК аутоперикардом представили сам S. Ozaki и соавт. на материале 102 пациентов [4]. По сообщению авторов, интраоперационно при формировании неокомиссур они ориентировались на ложную комиссуру и использовали оригинальные шаблоны для определения размеров створок. Свобода от реоперации составила 99% в сроки наблюдения до 5 лет. Повторная операция выполнена 1 больному по причине недостаточности аортального клапана на фоне инфекционного эндокардита. Пиковый градиент на неоклапане в среднесрочные сроки не превышал 20 мм рт.ст. В 2022 году непосредственные результаты хирургического лечения ДАК представили

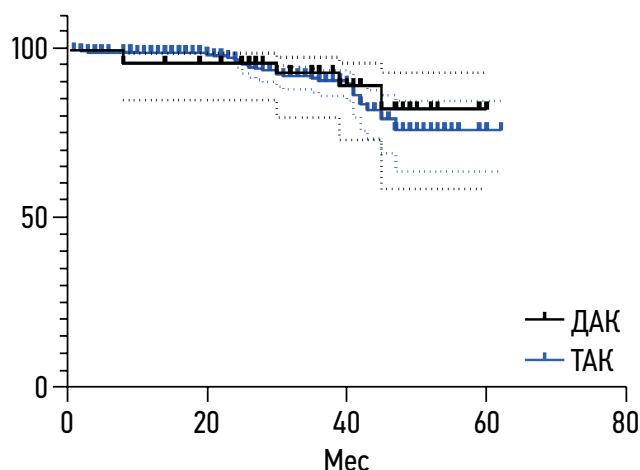


Рис. 1. Кумулятивная функция летальности после процедуры Ozaki по группам ( $82,6 \pm 4,1\%$  — ДАК,  $78,4 \pm 1,3\%$  — ТАК, Cox-Mantel — 0,1).

Примечание (здесь и на рис. 2–4). ДАК — двустворчатый аортальный клапан, ТАК — трёхстворчатый аортальный клапан.

Fig. 1. Cumulative mortality function after the Ozaki procedure by group ( $82,6 \pm 4,1\%$  — ДАК,  $78,4 \pm 1,3\%$  — ТАК, Cox-Mantel — 0,1). Note (here and Fig. 2–4). ДАК — bicuspid aortic valve, ТАК — tricuspid aortic valve.

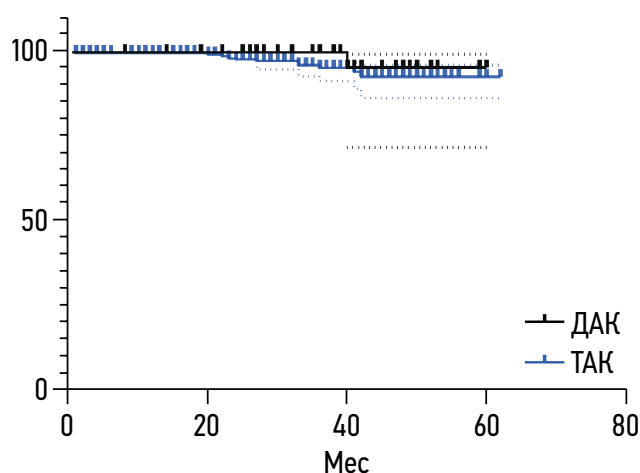
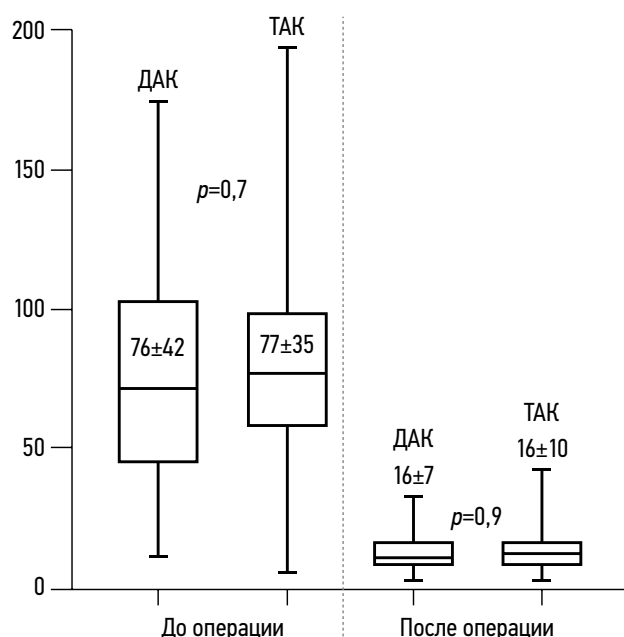


Рис. 2. Кумулятивная функция распределения свободы от реопераций после процедуры Ozaki по группам ( $95,4 \pm 1,3\%$  — ДАК,  $92,6 \pm 0,9\%$  — ТАК, Cox-Mantel — 0,6).

Fig. 2. Cumulative distribution function of freedom from reoperation after the Ozaki procedure by group ( $95,4 \pm 1,3\%$  — ДАК,  $92,6 \pm 0,9\%$  — ТАК, Cox-Mantel — 0,6).

A. Prinzing и соавт. [15]. В исследовании приняли участие 22 человека с тяжёлой аортальной регургитацией. Одному пациенту во время госпитализации выполнена повторная операция, причиной которой послужила выраженная аортальная регургитация, вызванная разрывом неостворки в положении левого коронарного синуса. Клапан был заменён механическим протезом. Пиковый градиент на момент выписки в среднем составил 10 мм рт.ст.

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными S. Ozaki и соавт. Техника операции при ДАК, основанная на формировании неокомиссур по методике Ozaki (ориентир — ложная комиссура, совпадение уровня нативных



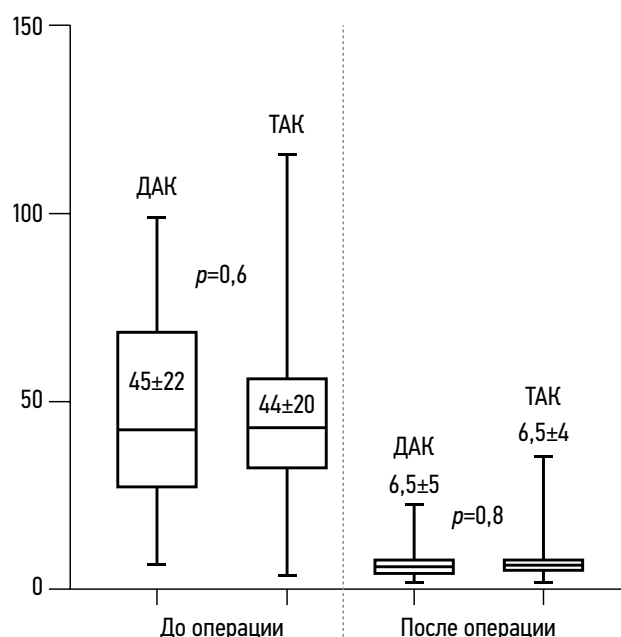
**Рис. 3.** Пиковый градиент давления на аортальном клапане после процедуры Ozaki по группам до операции и в среднеотдалённом периоде.

**Fig. 3.** Peak pressure gradient across the aortic valve after the Ozaki procedure by group before surgery and in the mid-term period.

и неокомиссур), позволяет достигнуть низкой частоты реопераций в среднеотдалённом периоде. Трикуспидализация ДАК даёт возможность восстановить нормальную гемодинамику на аортальном клапане, что подтверждается низкими пиковыми и средними градиентами через 5 лет после вмешательства, не превышающими 20 мм рт.ст.

### Ограничения исследования

Согласно формуле для оценки размера выборки, число больных, необходимое для исследования, составляет 261, однако авторами были включены 540 человек. Ограничения, связанные с сопоставимостью групп, с показателями и методами измерения отсутствовали. Учитывая небольшое число работ на тему выполнения процедуры Ozaki при



**Рис. 4.** Средний градиент давления на аортальном клапане после процедуры Ozaki по группам до операции и в среднеотдалённом периоде.

**Fig. 4.** Middle pressure gradient across the aortic valve after the Ozaki procedure by group before surgery and in the mid-term period.

ДАК, требуются дальнейшие исследования с большим сроком наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что операция Ozaki у больных с ДАК — эффективная и безопасная процедура в среднеотдалённом периоде наблюдения. Свобода от реопераций у больных с ДАК после процедуры Ozaki в сроки до 5 лет составила 95,4%. Выживаемость у больных с ДАК после процедуры Ozaki в сроки до 5 лет оказалась равной 82,6%. Пиковый градиент давления на аортальном клапане в среднеотдалённом периоде был равен  $16\pm7,3$ , а средний градиент давления —  $6,5\pm5$ .

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). В.В. Базылев, В.А. Карнахин — концепция и дизайн работы; В.А. Карнахин, А.Б. Воеводин, И.Д. Потопальский — сбор и анализ данных; В.А. Карнахин — статистическая обработка данных; В.А. Карнахин, И.Д. Потопальский — написание текста статьи; В.В. Базылев, А.Б. Воеводин — исправление текста статьи. Утверждение окончательного варианта рукописи — все авторы.

**Источник финансирования.** Не указан.

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** V.V. Bazylev, V.A. Karnakhin — conception and study design; V.A. Karnakhin, A.B. Voevodin, I.D. Potopalskiy — data collection and analysis; V.A. Karnakhin — statistical analysis; V.A. Karnakhin, I.D. Potopalskiy — drafting the article; V.V. Bazylev, A.B. Voevodin — critical revision of the article. Final approval of the version to be published: all authors. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Kerchove L., Mastrobuoni S., Froede L., et al. Variability of repairable bicuspid aortic valve phenotypes: towards an anatomical and repair-oriented classification // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019. N ezz033. doi: 10.1093/ejcts/ezz033. Epub ahead of print.
2. Kawase I., Ozaki S., Yamashita H., et al. Aortic valve reconstruction of unicuspid aortic valve by tricuspidization using autologous pericardium // *Ann Thorac Surg*. 2012. Vol. 94, N 4. P. 1180–1184. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.016
3. Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Комаров Р.Н., и др. Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 4S. С. 4157. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4157
4. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., et al. Reconstruction of bicuspid aortic valve with autologous pericardium — usefulness of tricuspidization // *Circ J*. 2014. Vol. 78, N 5. P. 1144–1151. doi: 10.1253/circj.cj-13-1335
5. Sievers H.H., Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007. Vol. 133, N 5. P. 1226–1233. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.039
6. Fernández B., Soto-Navarrete M.T., López-García A., et al. Bicuspid Aortic Valve in 2 Model Species and Review of the Literature // *Vet Pathol*. 2020. Vol. 57, N 2. P. 321–331. doi: 10.1177/0300985819900018
7. Verma R., Cohen G., Colbert J., Fedak P.W.M. Bicuspid aortic valve associated aortopathy: 2022 guideline update // *Curr Opin Cardiol*. 2023. Vol. 38, N 2. P. 61–67. doi: 10.1097/HCO.0000000000001020
8. Jamieson W.R., Miyagishima R.T., Munro A.I., et al. The Carpentier-Edwards supra-annular porcine bioprosthesis: clinical performance to 8 years of a new generation porcine bioprosthesis // *J Card Surg*. 1991. Vol. 6, N 4, Suppl. P. 562–567. doi: 10.1111/jocs.1991.6.4s.562
9. Badiu C.C., Bleiziffer S., Eichinger W.B., et al. Are bicuspid aortic valves a limitation for aortic valve repair? // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011. Vol. 40, N 5. P. 1097–1104. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.02.008
10. Baird C.W., Marathe S.P., Del Nido P.J. Aortic valve neo-cuspidation using the Ozaki technique for acquired and congenital disease: where does this procedure currently stand? // *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. Vol. 36, Suppl. 1. P. 113–122. doi: 10.1007/s12055-019-00917-9
11. Krane M., Amabile A., Ziegelmüller J.A., et al. Aortic valve neocuspidization (the Ozaki procedure) // *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2021. N 2021. doi: 10.1510/mmcts.2021.060
12. Schneider U., Hofmann C., Schöpe J., et al. Long-term results of differentiated anatomic reconstruction of bicuspid aortic valves // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 12. P. 1366–1373. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3749
13. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up // *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2019. Vol. 27, N 4. P. 454. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904
14. Chan J., Basu A., Di Scenza G., et al. Understanding aortic valve repair through Ozaki procedure: A review of literature evidence // *J Card Surg*. 2022. Vol. 37, N 12. P. 5202–5206. doi: 10.1111/jocs.16846
15. Prinzing A., Böhm J., Sideris K., et al. AVNeo improves early haemodynamics in regurgitant bicuspid aortic valves compared to aortic valve repair // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022. Vol. 35, N 5. P. ivac226. doi: 10.1093/icvts/ivac226

## REFERENCES

1. de Kerchove L, Mastrobuoni S, Froede L, et al. Variability of repairable bicuspid aortic valve phenotypes: towards an anatomical and repair-oriented classification. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;ezz033. doi: 10.1093/ejcts/ezz033. Epub ahead of print.
2. Kawase I, Ozaki S, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction of unicuspid aortic valve by tricuspidization using autologous pericardium. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1180–1184. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.016
3. Chernov II, Enginoev ST, Komarov RN, et al. Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4157. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4157
4. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Reconstruction of bicuspid aortic valve with autologous pericardium — usefulness of tricuspidization. *Circ J*. 2014;78(5):1144–1151. doi: 10.1253/circj.cj-13-1335
5. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(5):1226–1233. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.039
6. Fernández B, Soto-Navarrete MT, López-García A, et al. Bicuspid Aortic Valve in 2 Model Species and Review of the Literature. *Vet Pathol*. 2020;57(2):321–331. doi: 10.1177/0300985819900018
7. Verma R, Cohen G, Colbert J, Fedak PWM. Bicuspid aortic valve associated aortopathy: 2022 guideline update. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38(2):61–67. doi: 10.1097/HCO.0000000000001020
8. Jamieson WR, Miyagishima RT, Munro AI, et al. The Carpentier-Edwards supra-annular porcine bioprosthesis: clinical performance to 8 years of a new generation porcine bioprosthesis. *J Card Surg*. 1991;6(4 Suppl):562–567. doi: 10.1111/jocs.1991.6.4s.562
9. Badiu CC, Bleiziffer S, Eichinger WB, et al. Are bicuspid aortic valves a limitation for aortic valve repair? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(5):1097–1104. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.02.008
10. Baird CW, Marathe SP, Del Nido PJ. Aortic valve neo-cuspidation using the Ozaki technique for acquired and congenital disease: where does this procedure currently stand? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36(Suppl 1):113–122. doi: 10.1007/s12055-019-00917-9
11. Krane M, Amabile A, Ziegelmüller JA, et al. Aortic valve neocuspidization (the Ozaki procedure). *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2021;2021. doi: 10.1510/mmcts.2021.060
12. Schneider U, Hofmann C, Schöpe J, et al. Long-term results of differentiated anatomic reconstruction of bicuspid aortic valves. *JAMA Cardiol*. 2020;5(12):1366–1373. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3749
13. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2019;27(4):454. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904
14. Chan J, Basu A, Di Scenza G, et al. Understanding aortic valve repair through Ozaki procedure: A review of literature evidence. *J Card Surg*. 2022;37(12):5202–5206. doi: 10.1111/jocs.16846
15. Prinzing A, Böhm J, Sideris K, et al. AVNeo improves early haemodynamics in regurgitant bicuspid aortic valves compared to aortic valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;35(5):ivac226. doi: 10.1093/icvts/ivac226

## ОБ АВТОРАХ

**Базылев Владлен Владленович**, д-р мед. наук, профессор, сердечно-сосудистый хирург, главный врач;  
ORCID: 0000-0001-6089-9722;  
eLibrary SPIN: 3153-8026;  
e-mail: cardio-penza@yandex.ru

**Воеводин Андрей Борисович**, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением;  
ORCID: 0000-0002-7078-1274;  
eLibrary SPIN: 7869-9962;  
e-mail: voevodin.ab@gmail.com

**Карнахин Вадим Александрович**, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;  
ORCID: 0000-0002-1815-7116;  
eLibrary SPIN: 5680-7893;  
e-mail: vkhin@mail.ru

**\* Потопальский Иван Дмитриевич**, сердечно-сосудистый хирург; адрес: Россия, Россия, 440071, Пенза, ул. Стасова, д. 6;  
ORCID: 0000-0001-6412-7893;  
eLibrary SPIN: 8457-4672;  
e-mail: potopalskiy.i@gmail.com

## AUTHORS INFO

**Vladlen V. Bazylev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, cardiovascular surgeon, chief physician;  
ORCID: 0000-0001-6089-9722;  
eLibrary SPIN: 3153-8026;  
e-mail: cardio-penza@yandex.ru

**Andrey B. Voevodin**, MD, Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, department head;  
ORCID: 0000-0002-7078-1274;  
eLibrary SPIN: 7869-9962;  
e-mail: voevodin.ab@gmail.com

**Vadim A. Karnakhin**, MD, Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon;  
ORCID: 0000-0002-1815-7116;  
eLibrary SPIN: 5680-7893;  
e-mail: vkhin@mail.ru

**\* Ivan D. Potopalskiy**, cardiovascular surgeon;  
address: 6 Stasova Str., 440071, Penza, Russia;  
ORCID: 0000-0001-6412-7893;  
eLibrary SPIN: 8457-4672;  
e-mail: potopalskiy.i@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

# Салусин- $\alpha$ и - $\beta$ в качестве новых биологических маркёров при сердечно-сосудистых заболеваниях: обзор литературы

А.М. Алиева<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, М.Х. Гызыева<sup>2</sup>, А.М. Рахаев<sup>3</sup>, И.А. Котикова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Россия;

<sup>3</sup> Главное бюро медико-социальной экспертизы, Нальчик, Россия

## АННОТАЦИЯ

Несмотря на значительные достижения медицины, сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всём мире. Важной задачей кардиологии являются поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров. В последние годы интерес учёных привлекают салусины. Салусины являются эндогенными биологически активными пептидами, которые впервые были идентифицированы в 2003 году. Проведённые к настоящему времени исследования продемонстрировали, что салусин- $\alpha$  и - $\beta$  играют важную роль в ремоделировании сосудов, при воспалении, артериальной гипертензии и атеросклеротических процессах. Салусин- $\alpha$  проявляет антиатерогенное действие, тогда как салусин- $\beta$  играет проатерогенную роль. Несмотря на разнообразные биологические, физиологические и патофизиологические аспекты салусинов, точный механизм их сердечно-сосудистых эффектов до конца не известен. Необходимы дальнейшие глубинные исследования роли салусинов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Регуляция концентрации и экспрессии салусина- $\alpha$  и - $\beta$ , возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения больных кардиологического профиля.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия; биологические маркёры, салусин- $\alpha$ ; салусин- $\beta$ .

## Как цитировать:

Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Гызыева М.Х., Рахаев А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Салусин- $\alpha$  и - $\beta$  в качестве новых биологических маркёров при сердечно-сосудистых заболеваниях: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т 14, № 4. С. 257–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

## Salusin- $\alpha$ and salusin- $\beta$ as new biological markers in cardiovascular diseases: literature review

Amina M. Alieva<sup>1</sup>, Elena V. Reznik<sup>1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Malika Kh. Gyzieva<sup>2</sup>, Alik M. Rakhaev<sup>3</sup>, Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia;

<sup>3</sup> Main Bureau of Medical and Social Expertise, Nalchik, Russia

### ABSTRACT

Despite significant advances in medicine, cardiovascular disease continues to be the leading cause of death worldwide. An important task in cardiology is the search and study of new cardiovascular biological markers. In recent years, salusins have attracted the interest of scientists. Salusins are endogenous biologically active peptides, which were first identified in 2003. Thus far, studies have demonstrated that salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  play important roles in vascular remodeling, inflammation, hypertension, and atherosclerotic processes. Salusin- $\alpha$  exhibits an antiatherogenic effect, whereas salusin- $\beta$  plays a proatherogenic role. Despite the diverse biological, physiological, and pathophysiological aspects of salusins, the exact mechanism of their cardiovascular effects is not fully known. Further in-depth studies of the role of salusins in cardiovascular diseases are required. The regulation of the concentration and expression of salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  may prove to be a promising strategy for the treatment of patients with cardiac diseases.

**Keywords:** cardiovascular diseases; atherosclerosis; ischemic heart disease; arterial hypertension; biological markers; salusin- $\alpha$ , salusin- $\beta$ .

### To cite this article:

Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, Gyzieva MKh, Rakhaev AM, Kotikova IA, Nikitin IG. Salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  as new biological markers in cardiovascular diseases: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(4):257–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

## ОБОСНОВАНИЕ

Ведущими причинами смертности населения в Российской Федерации более чем в 50% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), при этом чаще всего пациенты умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Важной задачей современной кардиологии являются поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров, способных помогать ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводящегося лечения, выступать в качестве прогностического маркёра возможных неблагоприятных клинических исходов и значимого критерия стратификации риска [3–6]. В последние годы интерес исследователей активно привлекают салусины. Салусины — это эндогенные биоактивные пептиды, впервые обнаруженные М. Shichiri и соавт. в 2003 году [7]. Салусин-α проявляет антиатерогенное действие, а салусин-β играет проатерогенную роль [8, 9]. Некоторые эффекты салусина-α и -β схематично показаны на рис. 1.

**Цель работы** — рассмотреть салусин-α и -β в качестве новых диагностических и прогностических маркёров при сердечно-сосудистой патологии.

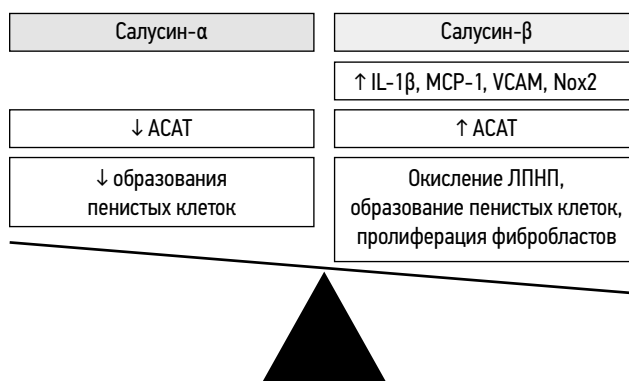
## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен анализ источников литературы, имеющих отношение к роли салусина-α и -β при сердечно-сосудистой патологии. Мы провели оценку релевантных публикаций в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), ПИНЦ, Google Scholar, Science Direct с 10.08.2003 до 08.08.2023 (глубина поиска составила 20 лет). При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркёры», «сердечно-сосудистые заболевания», «салусин», «biological markers», «cardiovascular diseases», «salusin». После удаления абстрактных статей, препринтов и неполнотекстовых публикаций было отобрано 59 источников из 102 как наиболее соответствующих тематике исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Биологические аспекты салусина-α и -β

Салусин-α состоит из 28 аминокислот, салусин-β — из 20 [8, 9]. Препросалусин имеет 242 аминокислотных остатка и генерирует 216-аминокислотный просалусин после удаления N-концевого 26-го аминокислотного сигнала пептида [10]. Протеолитический процессинг просалусина на C-конце приводит к биосинтезу 2 родственных пептидов, обозначаемых как салусин-α и салусин-β [10]. Салусин-β содержит больше гидрофобных аминокислотных остатков, чем салусин-α; каждый из них обладает различными физико-химическими свойствами [10]. Салусины экспрессируются в нервной ткани, эндотелии, мышцах, печени, лёгких, почках, костном мозге, лимфатических



**Рис. 1.** Эффекты салусина-α и салусина-β.

*Примечание.* ACAT — ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза-1, IL-1β — интерлейкин-1β, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1, VCAM — молекула клеточной адгезии, Nox2 — никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза 2, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

**Fig. 1.** Effects of salusin-α and salusin-β.

*Note.* ACAT — acyl-CoA cholesterol acyltransferase-1, IL-1β — interleukin-1β, MCP-1 — monocyte chemotactic protein-1, VCAM — cell adhesion molecule, Nox2 — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, ЛПНП — low density lipoproteins.



**Рис. 2.** Эффекты салусина-β.

*Примечание.* TNF-α — фактор некроза опухоли α, ЛПС — липополисахариды, NAD(P)H — никотинамидадениндинуклеотидфосфат, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, ERK — киназы, регулируемые внеклеточными сигналами, JNK — C-Jun N-концевая киназа, IL-1β — интерлейкин-1β, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, ACAT — ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза-1, VCAM-1 — молекула клеточной адгезии-1, NF-κB — ядерный фактор каппа-В.

**Fig. 2.** Effects of salusin-β.

*Note.* TNF-α — tumor necrosis factor alpha, ЛПС — lipopolysaccharides, NAD(P)H — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, MAPK — mitogen-activated protein kinase, ERK — extracellular signal-regulated kinases, JNK — C-Jun N-terminal kinase, IL-1β — interleukin-1β, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1, ACAT — acyl-CoA cholesterol acyltransferase-1, VCAM-1 — cell adhesion molecule-1, NF-κB — nuclear factor kappa B.

узлах, селезёнке, тимусе, надпочечниках, тонком кишечнике, желудке, слюнных железах, яичках, а также в атеросклеротических бляшках [8–11].

Салусин-β увеличивает активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ, NADPH)-оксидазы и выработку активных форм кислорода (АФК, ROS) [11]. Кроме того, он активирует высвобождение воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 1β, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF) α (рис. 2) [11].

Согласно данным Т. Коуа и соавт., салусин-β индуцирует экспрессию IL-1β, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и NADP-оксидазы 2 (Nox2) в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC). Кроме того, салусин-β стимулирует адгезию моноцитов THP-1 к HUVEC посредством индукции VCAM-1. Также эти исследователи обнаружили, что инфузия антисыворотки против салусина-β мышам с дефицитом рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ослабляла индукцию VCAM-1, MCP-1 и IL-1 β, а также транслокацию ядерного фактора каппа-В (NF-κB) в эндотелиальных клетках аорты. Эти данные объясняют некоторые механизмы, лежащие в основе мощных проатеросклеротических эффектов, индуцированных салусином-β [12].

Салусин-α подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и индуцирует TNF-α-воспалительные реакции [13]. Салусин-β, но не салусин-α, способствует воспалению сосудов у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (АпоЕ) при участии пути ингибитора фактора транскрипции NF-κB (I-κBα) / NF-κB [14]. Нокдаун салусина-β защищает клетки от воспаления, вызванного гипергликемией, а также от окислительного стресса, апоптоза и уменьшает накопление липидов за счёт подавления микрорибонуклеиновой кислоты (miRNA)-155-5p [15]. В условиях гипергликемии салусин-β способствует воспалению и апоптозу при участии сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [16].

Т. Ху и соавт. установили, что блокада салусина-β уменьшает ремоделирование лёгочных сосудов, инфильтрацию макрофагов и экспрессию провоспалительных цитокинов и активность NF-κB в лёгких. Кроме того, салусин-β индуцирует клеточную адгезию за счёт активации пути NF-κB и стимулирования экспрессии провоспалительных цитокинов; этот эффект подавлялся ингибитором NF-κB N-ацетил-L-цистеином (NAC) [17].

Согласно данным С. Zhou и соавт., в клетках HUVEC салусин-β повышал уровни IL-6, TNF-α, VCAM-1 и MCP-1, способствовал деградации I-κBα и активации NF-κB, а также увеличивал фосфорилирование C-Jun N-концевой киназы (JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы p38. Эти эффекты подавлялись ингибитором p38 MAPK SB203580 и/или ингибитором JNK SP600125. Напротив, салусин-α уменьшал продукцию белка VCAM-1, но не оказывал никакого влияния на экспрессию матричной РНК VCAM-1, TNF-α, IL-6, MCP-1, I-κBα, NF-κB, p-JNK или p38 MAPK. Таким образом, согласно данным этих исследователей, салусин-β способен стимулировать

воспалительные реакции через пути p38 MAPK-NF-κB и JNK-NF-κB [18].

Н. Li и соавт. установили, что нокдаун салусина-β значительно снижает содержание провоспалительных цитокинов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, активность MAPK и NF-κB, а также уровни АФК у стареющих гипертензивных мышей с сердечной недостаточностью (CH) [19].

Салусин-α и -β оказывают противоположные эффекты на образование пенистых клеток. Так, салусин-α подавляет, в то время как салусин-β стимулирует образование пенистых клеток и экспрессию ацетил-КоА-ацетилтрансферазы (ACAT-1) [10, 20]. Регуляция экспрессии ACAT-1 опосредована через путь гуанин-нуклеотид-связывающий белок (G-protein) / киназа c-Src / протеинкиназа C (PKC) / MAPK [20]. Н. Sun и соавт. показали, что салусин-β индуцирует образование пенистых клеток и адгезию моноцитов посредством miRNA / Nox2 / NF-κB-опосредованной экспрессии ACAT-1 и VCAM-1 [21].

Салусин-β благоприятствует пролиферации гладкомышечных клеток через путь циклического аденозинмонофосфата (сAMP)-протеинкиназы А (PKA) / рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) / белка, связывающего элемент ответа сAMP (CREB) / киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK) [22]. Салусин-β способствует фиброзу сосудов при участии трансформирующего фактора роста (TGF) β1 [22]. Подавление салусина-β в гладкомышечных клетках, выделенных от крыс с лёгочной гипертензией (ЛГ), уменьшает интенсивность пролиферации, а также миграцию, фиброз, кальцификацию клеток и активность NADP-оксидазы и уровень АФК; сверхэкспрессия салусина-β оказывает противоположное влияние [23]. Салусин-α ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток при участии пути Akt (протеинкиназа В альфа) / мишени рапамицина (mTOR) [24].

Y. Pan и соавт. установили, что нокдаун салусина-β улучшал эндотелий-зависимую сосудистую релаксацию, а также снижал артериальное давление (АД) и уменьшал вазоконстрикцию при спонтанной артериальной гипертензии (АГ), что достигалось за счёт усиления активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и высвобождения оксида азота (NO) при одновременном ингибировании образования NADP-оксидазы и АФК. Нокдаун салусина-β улучшал функцию сосудов, предотвращал развитие и прогрессирование васкулопатии при гипертензии [25].

Согласно данным Н. Li и соавт., у гипертензивных крыс экспрессия салусина-β была значимо повышена по сравнению с нормотензивными крысами. Центральная блокада салусина-β снижала АД, уровни циркулирующего норадреналина (NA), уменьшала гипертрофию сердца и улучшала его функциональное состояние. Также блокада салусина-β значительно снижала уровень провоспалительных цитокинов, активность NF-κB, концентрацию АФК [26].

Результаты S. Sun и соавт. показали, что повышенная активность салусина-β приводит к ослаблению эндотелий-зависимой вазодилатации у крыс со спонтанной АГ путём

активации образования АФК, ингибирования eNOS и подавления высвобождения NO [27].

Нокдаун салусина- $\beta$  нормализует уровни NA и ангиотензина II (AngII) в плазме крови у крыс со спонтанной АГ, а также ослабляет клеточную пролиферацию и фиброз в гладкомышечных клетках сосудов [28]. Салусин- $\beta$  стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов посредством активации генов раннего ответа (c-Myc и Fos) [29].

Y. Pan и соавт. выявили, что повышенный уровень салусина- $\beta$  у крыс с ЛГ играл важную роль в снижении эндотелий-зависимой вазодилатации и участвовал в прогрессировании ЛГ посредством стимуляции продукции NADP-оксидазы и ингибирования высвобождения eNOS-NO [30].

Нокдаун гена салусина- $\beta$  ослабляет кардиальный симпатический афферентный рефлекс (cardiac sympathetic afferent reflex, CSAR), уменьшает степень ремоделирования миокарда, улучшает сердечную функцию, снижает активность NADP-оксидазы и уровень АФК, а также повышает концентрацию NO у крыс с СН [31, 32]. Эффекты нокдауна гена салусина- $\beta$  у крыс с СН значительно ослабляются при предварительной обработке ингибитором NOS метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) [33].

Согласно данным X. Huang и соавт., инъекция салусина- $\beta$  в паравентрикулярное ядро (PVN) крысам с гипертонией и ожирением увеличивала активность симпатических нервов, иннервирующих почки, среднее давление и частоту сердечных сокращений дозозависимым образом. Кроме того, салусин- $\beta$  в PVN ускорял ядерную транслокацию субъединицы p65 NF- $\kappa$ B и деградацию I  $\kappa$ B- $\alpha$ .

C. Zhou и соавт. анализировали экспрессию салусина- $\beta$  в сосудистых тканях мышей с дефицитом рецепторов ЛПНП [LDLR (-/-)] и оценивали влияние салусина- $\beta$  на развитие атеросклероза у этих мышей. Экспрессия салусина- $\beta$  была повышена у мышей LDLR (-/-). Подкожная инъекция салусина- $\beta$  значимо усугубляла атеросклеротические поражения и увеличивала отложения липидов в артериях у мышей LDLR (-/-). Более того, салусин- $\beta$  значительно повышал концентрацию ЛПНП в сыворотке крови. Эти результаты свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия салусина- $\beta$  способствует прогрессированию атеросклероза у мышей LDLR (-/-) за счёт повышения уровня ЛПНП в крови. Согласно данным этого исследования, салусин- $\beta$  можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для профилактики и лечения атеросклероза [34].

M. Nagashima и соавт. исследовали влияние салусина- $\alpha$  и - $\beta$  на образование атеросклеротических бляшек *in vivo* у мышей с дефицитом аполипопротеина-E (ApoE-/-). Четырёхнедельная инфузия салусина- $\beta$  привела фактически к двукратному увеличению образования пенистых клеток, усиленной активизации рецепторов-«мусорщиков» (SR) и ACAT-1. Напротив, салусин- $\alpha$  снижал уровни общего холестерина в сыворотке крови на 15% и образование пенистых клеток на 68%, что было связано с подавлением ACAT-1. Это исследование предоставило доказательства

того, что салусин- $\beta$  ускоряет развитие атеросклеротических поражений, связанных с активацией SR и ACAT-1 у мышей ApoE-/-, в то время как салусин- $\alpha$  оказывает антиатеросклеротическое действие, снижая содержание общего холестерина в сыворотке крови и интенсивность экспрессии ACAT-1 [35].

H. Sun и соавт. изучали роль салусина- $\beta$  в прогрессировании кальцификации сосудов. Нокдаун гена салусина- $\beta$  значительно снижал кальцификацию сосудов, тогда как чрезмерная экспрессия салусина- $\beta$  усугубляла её как *in vitro*, так и *in vivo*. Сверхэкспрессия салусина- $\beta$  способствовала формированию остеохондрогенного фенотипа гладкомышечных клеток, увеличивала интенсивность экспрессии субъединиц NADP-оксидазы и продукцию АФК. Авторы сделали вывод, что салусин- $\beta$  усиливает кальцификацию сосудов путём активации NADP/ROS-опосредованного подавления белка клотто (klotho) [36].

H. Zhang и соавт. продемонстрировали, что для ингибирования синтеза липидов в клетках HepG2 салусин- $\alpha$  стимулировал рецептор 2 адипонектина (AdipoR2), что, в свою очередь, активировало сигнальный путь, включающий рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR $\alpha$ ) / аполипопротеин A5 (ApoA5) / белок 1, связывающий регуляторный элемент стерола (SREBP-1c) [37].

Результаты исследования M. Zhao и соавт. показали, что салусин- $\beta$  способствует воспалению при диабетической кардиомиопатии посредством передачи сигналов Nox2/ROS/NF- $\kappa$ B; нокдаун гена салусина- $\beta$  уменьшал сердечную дисфункцию, окислительный стресс и воспаление при этой патологии [38].

M. Esfahani и соавт. оценивали влияние салусина- $\beta$  на IL-6, IL-8, IL-18 (воспалительные цитокины) и IL-1Ra (противовоспалительный цитокин) в клетках HUVEC. Салусин- $\beta$  увеличивал экспрессию mPNC и уровень белка IL-6, IL-8 и IL-18, снижал уровень mPNC и белка IL-1Ra в HUVEC. Сигнальный путь NF- $\kappa$ B был вовлечён в повышающий регуляторный эффект салусина- $\beta$  на экспрессию mPNC провоспалительных цитокинов. Предварительная обработка ингибитором NF- $\kappa$ B Bay 11-7082 не оказывала влияния на действие салусина- $\beta$  на экспрессию IL-1Ra. Таким образом, описанные результаты показали, что салусин- $\beta$  может потенциально использоваться в качестве терапевтической мишени при атеросклерозе [39].

### Данные клинических исследований, посвящённых изучению роли салусина- $\alpha$ и - $\beta$ при сердечно-сосудистых заболеваниях

Предположено, что в соответствии со своей функцией салусин- $\alpha$  и - $\beta$  связаны с ССЗ и сахарным диабетом (СД). У пациентов с АГ наблюдается более низкий уровень салусина- $\alpha$  [40]. У больных с коронарным атеросклерозом салусин- $\alpha$  и (в большей степени) салусин- $\beta$  ассоциируются со степенью стеноза коронарных артерий [41]. При СД 2-го типа отмечены значительно более высокие уровни

салусина- $\beta$  и более низкие — салусина- $\alpha$  по сравнению со здоровыми людьми [42]. Салусин- $\beta$  положительно коррелирует с уровнем глюкозы сыворотки крови натощак и концентрацией гликированного гемоглобина, в то время как салусин- $\alpha$  отрицательно коррелирует с теми же параметрами [42]. При изучении связи салусина- $\alpha$  с показателями сердечно-сосудистого риска (используя алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2 и объединённое когортное уравнение PCE), было обнаружено, что этот биологический маркер обладает значительной силой в прогнозировании риска развития ССЗ [43].

J. Liu и соавт. оценивали связь салусина- $\beta$  в сыворотке крови с наличием и тяжестью ИБС (278 пациентов и 126 здоровых лиц контрольной группы). Уровень салусина- $\beta$  в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых людей ( $4,34 \pm 1,40$  против  $3,81 \pm 0,99$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ). Содержание салусина- $\beta$  в сыворотке крови оказалось независимо связано с наличием ИБС (отношение шансов, ОШ=1,439, 95% доверительный интервал, 95 % ДИ, 1,176–1,760;  $p < 0,01$ ). Концентрация салусина- $\beta$  положительно коррелировала с коронарным кальциевым индексом ( $r=0,316$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, уровень салусина- $\beta$  в сыворотке крови связан с наличием и степенью тяжести ИБС, и салусин- $\beta$  может служить потенциальным лабораторным биомаркером при этом заболевании [44].

A. Arkan и соавт. также анализировали взаимосвязь между тяжестью ИБС и содержанием салусинов в сыворотке крови. Исследование включило 55 лиц с нормальной коронарной ангиографией (контрольная группа), 35 человек со степенью стеноза коронарных артерий  $< 50\%$  (1-я группа), 37 лиц со стенозом одной коронарной артерии  $> 50\%$  (2-я группа) и 41 человека с сужением 2 и более коронарных артерий на 50% и более (3-я группа). Статистически значимой разницы в концентрации салусина- $\alpha$  в сыворотке крови между группами зафиксировано не было. Уровень салусина- $\beta$  в сыворотке крови оказался значительно ниже в контрольной группе по сравнению с другими 3 группами. Не было отмечено и статистически значимой разницы в содержании салусина- $\beta$  и - $\alpha$  при сравнении 3 групп больных, страдающих ИБС [45].

A. Yildirim и соавт. изучали ассоциации концентраций салусина- $\beta$  в сыворотке крови и эктазии коронарной артерии (ЭКА, САЕ). В исследование был включён 71 пациент с ЭКА (возраст  $59,3 \pm 11$  года, 67,7% мужчин) и 72 здоровых добровольцев (возраст  $57,1 \pm 10,2$  года, 69,4% мужчин). Среднее значение сывороточного салусина- $\beta$  было статистически значимо выше в группе ЭКА по сравнению с контрольной группой (интерквартильный размах, ИКР, 415–51,7 пг/мл против ИКР 365–55,8 пг/мл;  $p < 0,001$ ). Пороговое значение салусина- $\beta \geq 393$  пг/мл имело чувствительность 78,9% и специфичность 75,0% для прогнозирования ЭКА (площадь под кривой, AUC=0,822;  $p < 0,001$ ). Концентрация салусина- $\beta$  в сыворотке крови (ОШ=1,011;  $p=0,002$ ) оказалась независимым предиктором ЭКА. Таким образом, это исследование выявило достоверную и независимую связь

между уровнем салусина- $\beta$  в сыворотке крови и наличием ЭКА [46].

A. Akyuz и соавт. изучали связь между феноменом замедленного коронарного кровотока (Coronary Slow Flow Phenomenon, CSFP) и содержанием салусина- $\beta$  в крови. В исследование были включены 39 пациентов с CSFP, а контрольную группу ( $n=42$ ) составили люди с нормальной коронарной ангиографией. Группы сравнения были сопоставимы по индексу массы тела, систолическому АД (САД), наличию СД, гиперлипидемии, курения. Высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) ( $2,80 \pm 1,2$  против  $2,21 \pm 1,2$  мг/дл;  $p=0,011$ ), салусин- $\beta$  [1205 (330–2092) против 162 (29–676) пг/мл;  $p < 0,001$ ], степень антеградного кровотока (TIMI frame count, TFC) левой передней нисходящей коронарной артерии ( $29 \pm 9$  против  $19,7 \pm 3,7$ ;  $p < 0,001$ ), TFC огибающей коронарной артерии ( $25 \pm 10$  против  $15 \pm 3,2$ ;  $p < 0,001$ ), TFC правой коронарной артерии ( $28 \pm 7,1$  против  $13 \pm 3,3$ ;  $p < 0,001$ ) и средний TFC ( $28 \pm 4,4$  против  $16 \pm 3,7$ ;  $p < 0,001$ ) были значительно выше в группе CSFP. В одно- и многомерном регрессионном анализе в качестве предиктора CSFP выступил уровень салусина- $\beta$  в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ). Наблюдалась статистически значимая корреляция между уровнем салусина- $\beta$  в сыворотке крови и средними значениями TFC ( $r=0,564$ ;  $p < 0,001$ ) [47].

S. Alpsoy и соавт. определяли концентрации салусина- $\alpha$  и - $\beta$  у 88 человек с недавно диагностированной АГ. На основании типа суточных кривых АД (по данным амбулаторного суточного мониторинга АД) больные были распределены на группы дипперов ( $n=41$ , 1-я группа) и нон-дипперов ( $n=47$ , 2-я группа). 2-я группа по сравнению с 1-й продемонстрировала более низкие уровни салусина- $\alpha$  ( $1818,71 \pm 221,67$  против  $1963 \pm 200,75$  пг/мл;  $p=0,002$ ) и более высокое содержание салусина- $\beta$  ( $576,24 \pm 68,15$  против  $516,13 \pm 90,7$  пг/мл;  $p=0,001$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ позволил установить, что салусин- $\alpha$  (ОШ=0,474, 95% ДИ 0,262–0,986;  $p=0,001$ ), салусин- $\beta$  (ОШ=2,550, 95% ДИ 2,123–2,991;  $p=0,018$ ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) (ОШ=2,620, 95% ДИ 2,124–2,860;  $p=0,011$ ) являются независимыми предикторами АГ с недостаточным снижением ночного АД у нон-дипперов [48].

S. Fujie и соавт. оценивали скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке артериального русла (cfPWV), САД и диастолическое АД (ДАД), уровень салусина- $\alpha$  в сыворотке крови у молодых людей (20–39 лет,  $n=45$ ) и лиц среднего и старшего возраста (40–80 лет,  $n=60$ ). Кроме того, было проведено исследование, в котором 36 молодых людей и 40 человек среднего и старшего возраста прошли 8-недельную аэробную тренировку. Содержание салусина- $\alpha$  в сыворотке крови было ниже у лиц среднего и старшего возраста по сравнению с молодыми людьми и отрицательно коррелировало с возрастом, САД, ДАД и cfPWV. Физические упражнения повышали уровень салусина- $\alpha$  в сыворотке крови у лиц среднего и старшего возраста. Отмечены отрицательные

корреляции между вызванными физической нагрузкой изменениями сывороточного салусина- $\alpha$  и сfPWV, САД и ДАД. Результаты исследования показали, что пожилой возраст связан с низким содержанием салусина- $\alpha$ ; уровень салусина- $\alpha$  можно повысить с помощью физических упражнений. Важно отметить, что увеличение концентрации салусина- $\alpha$  при физической нагрузке коррелировало с улучшением показателей жёсткости артерий и снижением АД [49].

Исследование W. Zhang и соавт. было направлено на анализ влияния комбинированной гипотензивной терапии (фелодипин + эналаприл) на содержание салусина- $\beta$  в сыворотке крови (110 пациентов с гипертонической болезнью и ИБС). Комбинированная терапия более эффективно снижала АД по сравнению с монотерапией одним только фелодипином ( $p < 0,05$ ). Также отмечено статистически значимое снижение уровня салусина- $\beta$  в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии ( $p < 0,05$ ) [50].

Целью работы S. Genc Elden и соавт. было изучение роли атеросклероза в патогенезе внезапной потери слуха. Определяли концентрацию салусина- $\alpha$  и - $\beta$  в сыворотке крови при этой патологии. В исследование были включены 52 пациента с диагнозом «Внезапная тугоухость» (основная группа) и 50 здоровых лиц (контрольная группа). Исследуемую группу пациентов разделили на подгруппу выздоровления (1-я подгруппа) и подгруппу без выздоровления (2-я подгруппа). Медиана уровня салусина- $\beta$  оказалась значительно выше в основной группе по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). Кроме того, медиана концентрации салусина- $\beta$  была значительно выше во 2-й подгруппе и оказалась неблагоприятным прогностическим фактором ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на основании результатов, полученных в этом исследовании, можно предполагать, что содержание салусина- $\beta$  повышено у пациентов с внезапной потерей слуха и его можно расценивать как неблагоприятный прогностический фактор [51].

M. Yassien и соавт. определяли концентрацию салусина- $\beta$  в сыворотке крови у 65 пациентов с СД 2-го типа с атеросклерозом и дисфункцией ЛЖ. Уровень салусина- $\beta$  в сыворотке крови был значительно повышен у пациентов с СД 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми (контрольная группа;  $p < 0,001$ ). Салусин- $\beta$  положительно коррелировал с показателями ожирения, атерогенными липопротеинами, индексом инсулинорезистентности ( $r=0,280$ ;  $p < 0,001$ ) и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ СА) ( $r=0,411$ ;  $p < 0,001$ ). Отмечена положительная корреляция салусина- $\beta$  с показателями гипертрофии ЛЖ и фракцией выброса ЛЖ [52].

M. Nazari и соавт. опубликовали исследование, касающееся женщин с избыточной массой тела или ожирением. У них наблюдали значительное увеличение содержания салусина- $\alpha$  при интервальных тренировках средней и высокой интенсивности. Кроме того, имело место значимое снижение уровня триглицеридов и общего

холестерина, а также незначительное снижение концентрации салусина- $\beta$ , ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности [53].

В своем поперечном исследовании S. Sipahi и соавт. определяли уровень салусинов в крови, ТКИМ СА и скорость пульсовой волны (СПВ) у 180 пациентов, находящихся на гемодиализе, и у 90 здоровых добровольцев (группа контроля). Средние концентрации салусина- $\alpha$  и - $\beta$  у пациентов, находящихся на гемодиализе, составили  $726,4 \pm 578,7$  и  $1,0804 \pm 757,1$  пг/мл соответственно, а у здоровых добровольцев —  $325,8 \pm 303,7$  и  $268,1 \pm 409,0$  пг/мл соответственно. Наблюдали отрицательную корреляцию между содержанием салусина- $\alpha$  и ТКИМ СА (пациенты, находящиеся на гемодиализе —  $r=-0,330$ ;  $p < 0,0001$ ; группа контроля —  $r=-0,223$ ;  $p=0,035$ ) и СПВ (пациенты, находящиеся на гемодиализе —  $r=-0,210$ ;  $p=0,005$ ; группа контроля —  $r=-0,378$ ;  $p < 0,0001$ ) в обеих группах. У пациентов, находящихся на гемодиализе, имела место положительная корреляция между соотношением салусин- $\beta$  / салусин- $\alpha$  и ТКИМ СА ( $r=0,190$ ;  $p=0,012$ ) и СПВ ( $r=0,155$ ;  $p=0,041$ ) [54].

Работ, касающихся анализа эффектов салусинов в педиатрической популяции, мало, но существующие данные подтверждают выводы, полученные при обследовании взрослых людей [55]. Так, уровень салусина- $\beta$  был выше у детей и подростков с эссенциальной АГ, чем у здоровых лиц; кроме того, он положительно коррелировал с индексом массы тела и содержанием триглицеридов сыворотки крови [56, 57]. Концентрация салусина- $\alpha$  отрицательно коррелировала с ДАД, однако не было обнаружено существенных различий в уровнях маркера между детьми с нормальной и избыточной массой тела [58]. Также установлено положительное влияние на концентрацию салусина- $\alpha$  аэробных высокоинтенсивных интервальных тренировок [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире существуют высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразно создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Представленный обзор литературы указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки эффектов салусинов. Установлено, что салусины играют важную роль в развитии ремоделирования сосудов, при воспалении, гипертензии и атеросклеротических процессах. Кроме того, они связаны с гипергликемией и нарушениями липидного обмена. Ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможность использования этих биомаркеров в качестве дополнительных лабораторных инструментов диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и интенсивности экспрессии салусинов, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск источников литературы, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы; Е.В. Резник — редактирование текста рукописи; Н.В. Теплова — редактирование текста рукописи, научное консультирование; А.М. Рахаев — научное консультирование; М.Х. Гызыева, И.А. Котикова — сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; И.Г. Никитин — научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Не указан.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. Москва: Росстат, 2019.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.
3. Алиева А.М. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2017. № 1. С. 26–31.
4. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
5. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение ко-пептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность // Терапия. 2022. № 1. С. 60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
7. Shichiri M., Ishimaru S., Ota T., et al. Salusins: Newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities // Nat Med. 2003. Vol. 9, N 9. P. 1166–1172. doi: 10.1038/nm913
8. Janecka A., Stefanowicz J. Use of salusin  $\beta$  for predicting atherosclerosis and components of the metabolic syndrome // Adv Clin Exp Med. 2023. doi: 10.17219/acem/166535. Epub ahead of print.
9. Chen M.X., Deng B.Y., Liu S.T., et al. Salusins: advance in cardiovascular disease research // J Pharm Pharmacol. 2023. Vol. 75, N 3. P. 363–369. doi: 10.1093/jpp/rgac087
10. Sato K., Watanabe R., Itoh F., et al. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases // Int J Hypertens. 2013. N 2013. P. 965140. doi: 10.1155/2013/965140
11. Watanabe T., Sato K., Itoh F., et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases // J Am Soc Hypertens. 2011. Vol. 5, N 5. P. 359–365. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.003
12. Koya T., Miyazaki T., Watanabe T., et al. Salusin- $\beta$  accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- $\kappa$ B

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** A.M. Alieva — creation of the idea of the manuscript, search for literary sources, writing the article, checking critical intellectual content, final editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work; E.V. Reznik — editing the text of the manuscript; N.V. Teplova — editing the text of the manuscript, scientific consulting; A.M. Rakhaev — scientific consulting; M.Kh. Gyzyeva, I.A. Kotikova — collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript; I.G. Nikitin — scientific consulting, approval of the final version of the manuscript.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

- signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012. Vol. 303, N 1. P. H96–H105. doi: 10.1152/ajpheart.00009.2012
13. Esfahani M., Saidijam M., Goodarzi M.T., et al. Salusin- $\alpha$  Attenuates Inflammatory Responses in Vascular Endothelial Cells // Biochemistry (Mosc). 2017. Vol. 82, N 11. P. 1314–1323. doi: 10.1134/S0006297917110098
14. Zhou C.H., Liu L., Liu L., et al. Salusin- $\beta$  not salusin- $\alpha$  promotes vascular inflammation in ApoE-deficient mice via the I- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B pathway // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 3. P. e91468. doi: 10.1371/journal.pone.0091468
15. Chen H., Jin G. Downregulation of Salusin- $\beta$  protects renal tubular epithelial cells against high glucose-induced inflammation, oxidative stress, apoptosis and lipid accumulation via suppressing miR-155-5p // Bioengineered. 2021. Vol. 12, N 1. P. 6155–6165. doi: 10.1080/21655979.2021.1972900
16. Wang H., Zhang M., Zhou H., et al. Salusin- $\beta$  Mediates High Glucose-Induced Inflammation and Apoptosis in Retinal Capillary Endothelial Cells via a ROS-Dependent Pathway in Diabetic Retinopathy // Diabetes Metab Syndr Obes. 2021. N 14. P. 2291–2308. doi: 10.2147/DMSO.S301157
17. Xu T., Zhang Z., Liu T., et al. Salusin- $\beta$  contributes to vascular inflammation associated with pulmonary arterial hypertension in rats // J Thorac Cardiovasc Surg. 2016. Vol. 152, N 4. P. 1177–1187. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.056
18. Zhou C.H., Pan J., Huang H., et al. Salusin- $\beta$ , but not salusin- $\alpha$ , promotes human umbilical vein endothelial cell inflammation via the p38 MAPK/JNK-NF- $\kappa$ B pathway // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 9. P. e107555. doi: 10.1371/journal.pone.0107555
19. Li H.B., Yu X.J., Bai J., et al. Silencing salusin  $\beta$  ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-relative MAPK/NF- $\kappa$ B pathways in the paraventricular nucleus // Int J Cardiol. 2019. N 280. P. 142–151. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.020
20. Qian K., Feng L., Sun Y., et al. Overexpression of Salusin- $\alpha$  Inhibits Vascular Intimal Hyperplasia in an Atherosclerotic Rabbit Model // Biomed Res Int. 2018. N 2018. P. 8973986. doi: 10.1155/2018/8973986

21. Sun H.J., Zhao M.X., Liu T.Y., et al. Salusin- $\beta$  induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NF $\kappa$ B pathway // *Sci Rep*. 2016. N 6. P. 23596. doi: 10.1038/srep23596
22. Sun H.J., Liu T.Y., Zhang F., et al. Salusin- $\beta$  contributes to vascular remodeling associated with hypertension via promoting vascular smooth muscle cell proliferation and vascular fibrosis // *Biochim Biophys Acta*. 2015. Vol. 1852, N 9. P. 1709–1718. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.05.008
23. Wang X., Chen A., Hu R., et al. Salusin- $\beta$ , a TOR2A gene product, promotes proliferation, migration, fibrosis, and calcification of smooth muscle cells and accelerates the imbalance of vasomotor function and vascular remodeling in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats // *Front Pharmacol*. 2022. N 13. P. 928834. doi: 10.3389/fphar.2022.928834
24. Gao S., Xu L., Zhang Y., et al. Salusin- $\alpha$  Inhibits Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cell via Akt/mTOR Signaling // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 50, N 5. P. 1740–1753. doi: 10.1159/000494792
25. Pan Y., Sun S., Wang X., et al. Improvement of Vascular Function by Knockdown of Salusin- $\beta$  in Hypertensive Rats via Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species Signaling Pathway // *Front Physiol*. 2021. N 12. P. 622954. doi: 10.3389/fphys.2021.622954
26. Li H.B., Qin D.N., Cheng K., et al. Central blockade of salusin  $\beta$  attenuates hypertension and hypothalamic inflammation in spontaneously hypertensive rats // *Sci Rep*. 2015. N 5. P. 11162. doi: 10.1038/srep11162
27. Sun S., Zhang F., Pan Y., et al. A TOR2A Gene Product: Salusin- $\beta$  Contributes to Attenuated Vasodilatation of Spontaneously Hypertensive Rats // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. Vol. 35, N 1. P. 125–139. doi: 10.1007/s10557-020-06983-1
28. Ren X.S., Ling L., Zhou B., et al. Silencing salusin- $\beta$  attenuates cardiovascular remodeling and hypertension in spontaneously hypertensive rats // *Sci Rep*. 2017. N 7. P. 43259. doi: 10.1038/srep43259
29. Xu X.L., Zeng Y., Zhao C., et al. Salusin- $\beta$  induces smooth muscle cell proliferation by regulating cyclins D1 and E expression through MAPKs signaling pathways // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015. Vol. 65, N 4. P. 377–385. doi: 10.1097/FJC.0000000000000209
30. Pan Y., Chen A., Wang X., et al. Salusin- $\beta$  contributes to endothelial dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertensive rats // *Biomed Pharmacother*. 2022. N 155. P. 113748. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113748
31. Xu Y., Fei X., Fu H., et al. Upregulated expression of a TOR2A gene product-salusin- $\beta$  in the paraventricular nucleus enhances sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats with chronic heart failure induced by coronary artery ligation // *Acta Physiol (Oxf)*. 2023. Vol. 238, N 4. P. e13987. doi: 10.1111/apha.13987
32. Huang X., Wang Y., Ren K. Deleterious effect of salusin- $\beta$  in paraventricular nucleus on sympathetic activity and blood pressure via NF- $\kappa$ B signaling in a rat model of obesity hypertension // *Pharmazie*. 2015. Vol. 70, N 8. P. 543–548.
33. Xu Y., Pan Y., Wang X., et al. Knockdown of Salusin- $\beta$  Improves Cardiovascular Function in Myocardial Infarction-Induced Chronic Heart Failure Rats // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. N 2021. P. 8896226. doi: 10.1155/2021/8896226
34. Zhou C.-H., Liu L.-L., Wu Y.-Q., et al. Enhanced expression of salusin- $\beta$  contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice // *Can J Physiol Pharmacol*. 2012. Vol. 90, N 4. P. 463–471. doi: 10.1139/y2012-022
35. Nagashima M., Watanabe T., Shiraishi Y., et al. Chronic infusion of salusin- $\alpha$  and - $\beta$  exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 212, N 1. P. 70–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.027
36. Sun H., Zhang F., Xu Y., et al. Salusin- $\beta$  Promotes Vascular Calcification via Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate/Reactive Oxygen Species-Mediated Klotho Downregulation // *Antioxid Redox Signal*. 2019. Vol. 31, N 18. P. 1352–1370. doi: 10.1089/ars.2019.7723
37. Zhang H., Yang C., Wang S., et al. Overexpression of salusin- $\alpha$  upregulates AdipoR2 and activates the PPAR $\alpha$ /ApoA5/SREBP-1c pathway to inhibit lipid synthesis in HepG2 cells // *Int J Mol Med*. 2023. Vol. 51, N 5. P. 41. doi: 10.3892/ijmm.2023.5244
38. Zhao M.X., Zhou B., Ling L., et al. Salusin- $\beta$  contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy // *Cell Death Dis*. 2017. Vol. 8, N 3. P. e2690. doi: 10.1038/cddis.2017.106
39. Esfahani M., Saidijam M., Najafi R., et al. The effect of salusin- $\beta$  on expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) // *ARYA Atheroscler*. 2018. Vol. 14, N 1. P. 1–10. doi: 10.22122/arya.v14i1.1602
40. Watanabe T., Suguro T., Sato K., et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients // *Hypertens Res*. 2008. Vol. 31, N 3. P. 463–468. doi: 10.1291/hyres.31.463
41. Wang Y., Wang S., Zhang J., et al. Salusin- $\beta$  is superior to salusin- $\alpha$  as a marker for evaluating coronary atherosclerosis // *J Int Med Res*. 2020. Vol. 48, N 2. P. 300060520903868. doi: 10.1177/0300060520903868
42. Argun D., Argun F., Borku Uysal B. Evaluation of salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  levels in patients with type 2 diabetes mellitus and determination of the impact of severity of hyperglycemia on salusin levels // *Ir J Med Sci*. 2021. Vol. 190, N 4. P. 1403–1411. doi: 10.1007/s11845-021-02674-4
43. Yilmaz E., Kurt D., Aydin E., et al. A New Marker for Determining Cardiovascular Risk: Salusin Alpha // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N 10. P. e30340. doi: 10.7759/cureus.30340
44. Liu J., Ren Y.G., Zhang L.H., et al. Serum salusin- $\beta$  levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease // *J Investig Med*. 2015. Vol. 63, N 4. P. 632–635. doi: 10.1097/JIM.0000000000000184
45. Arkan A., Atukeren P., Ikitimur B., et al. The importance of circulating levels of salusin- $\alpha$ , salusin- $\beta$ , and heregulin- $\beta$ 1 in atherosclerotic coronary arterial disease // *Clin Biochem*. 2021. N 87. P. 19–25. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.10.003
46. Yildirim A., Kucukosmanoglu M. Relationship between Serum Salusin Beta Levels and Coronary Artery Ectasia // *Acta Cardiol Sin*. 2021. Vol. 37, N 2. P. 130–137. doi: 10.6515/ACS.202103\_37(2).20200910A
47. Akyüz A., Aydin F., Alpsoy S., et al. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow // *Anatol J Cardiol*. 2019. Vol. 22, N 4. P. 177–184. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.43247
48. Alpsoy S., Dogan B., Ozkaramanli Gur D., et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension // *Clin Exp Hypertens*. 2021. Vol. 43, N 1. P. 42–48. doi: 10.1080/10641963.2020.1797086
49. Fujie S., Hasegawa N., Sanada K., et al. Increased serum salusin- $\alpha$  by aerobic exercise training correlates with improvements in arterial stiffness in middle-aged and older adults // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 2. P. 1201–1212. doi: 10.18632/aging.102678
50. Zhang W., Zhang J., Jin F., Zhou H. Efficacy of felodipine and enalapril in the treatment of essential hypertension with coronary artery disease and the effect on levels of Salusin- $\beta$ , Apelin, and PONI

gene expression in patients // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022. Vol. 67, N 6. P. 174–180. doi: 10.14715/cmb/2021.67.6.24

51. Genç Elden S., Yılmaz M.S., Altındış M., et al. The role of serum salusin alpha and beta levels and atherosclerotic risk factors in idiopathic sudden hearing loss pathogenesis // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022. Vol. 279, N 3. P. 1311–1316. doi: 10.1007/s00405-021-06804-7

52. Yassien M., Fawzy O., Mahmoud E., Khidr E.G. Serum salusin-β in relation to atherosclerosis and ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Syndr*. 2020. Vol. 14, N 6. P. 2057–2062. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.025

53. Nazari M., Minasian V., Hovsepian S. Effects of Two Types of Moderate- and High-Intensity Interval Training on Serum Salusin-α and Salusin-β Levels and Lipid Profile in Women with Overweight/Obesity // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020. N 13. P. 1385–1390. doi: 10.2147/DMSO.S248476

54. Sipahi S., Genc A.B., Acikgoz S.B., et al. Relationship of salusin-alpha and salusin-beta levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis // *Singapore Med J*. 2019. Vol. 60, N 4. P. 210–215. doi: 10.11622/smedj.2018123

55. Močnik M., Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin-α and -β, Uromodulin, and Adropin // *Children (Basel)*. 2022. Vol. 9, N 1. P. 102. doi: 10.3390/children9010102

56. Kolakowska U., Kuroczycka-Saniutycz E., Wasilewska A., Olański W. Is the serum level of salusin-β associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population? // *Pediatr Nephrol*. 2015. Vol. 30, N 3. P. 523–531. doi: 10.1007/s00467-014-2960-y

57. Kolakowska U., Kuroczycka-Saniutycz E., Olanski W., Wasilewska A. Correlation of salusin beta with hs-CRP and ADMA in hypertensive children and adolescents // *Curr Pharm Des*. 2018. Vol. 24, N 30. P. 3551–3557. doi: 10.2174/1381612824666180607124531

58. Dervişoğlu P., Elmas B., Kösecik M., et al. Salusin-α levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity // *Cardiol Young*. 2019. Vol. 29, N 10. P. 1225–1229. doi: 10.1017/S1047951119001173

59. Paahoo A., Tadibi V., Behpoor N. Effectiveness of continuous aerobic versus high-intensity interval training on atherosclerotic and inflammatory markers in boys with overweight/obesity // *Pediatr Exerc Sci*. 2021. Vol. 33, N 3. P. 132–138. doi: 10.1123/pes.2020-0138

## REFERENCES

1. Healthcare in Russia. 2019: Statistical book. Moscow: Rosstat; 2019. (In Russ).

2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2020. (In Russ).

3. Alieva AM. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2017;(1):26–31. (In Russ).

4. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113

5. Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209

6. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Therapy*. 2022;(1):60–70. (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70

7. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, et al. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med*. 2003;9(9):1166–1172. doi: 10.1038/nm913

8. Janecka A, Stefanowicz J. Use of salusin β for predicting atherosclerosis and components of the metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2023. doi: 10.17219/acem/166535. Epub ahead of print.

9. Chen MX, Deng BY, Liu ST, et al. Salusins: advance in cardiovascular disease research. *J Pharm Pharmacol*. 2023;75(3):363–369. doi: 10.1093/jpp/rgac087

10. Sato K, Watanabe R, Itoh F, et al. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens*. 2013;(2013):965140. doi: 10.1155/2013/965140

11. Watanabe T, Sato K, Itoh F, et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):359–365. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.003

12. Koya T, Miyazaki T, Watanabe T, et al. Salusin-β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF-

κB signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(1):H96–H105. doi: 10.1152/ajpheart.00009.2012

13. Esfahani M, Saidijam M, Goodarzi MT, et al. Salusin-α Attenuates Inflammatory Responses in Vascular Endothelial Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(11):1314–1323. doi: 10.1134/S0006297917110098

14. Zhou CH, Liu L, Liu L, et al. Salusin-β not salusin-α promotes vascular inflammation in ApoE-deficient mice via the I-κBα/NF-κB pathway. *PLoS One*. 2014;9(3):e91468. doi: 10.1371/journal.pone.0091468

15. Chen H, Jin G. Downregulation of Salusin-β protects renal tubular epithelial cells against high glucose-induced inflammation, oxidative stress, apoptosis and lipid accumulation via suppressing miR-155-5p. *Bioengineered*. 2021;12(1):6155–6165. doi: 10.1080/21655979.2021

16. Wang H, Zhang M, Zhou H, et al. Salusin-β Mediates High Glucose-Induced Inflammation and Apoptosis in Retinal Capillary Endothelial Cells via a ROS-Dependent Pathway in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;(14):2291–2308. doi: 10.2147/DMSO.S301157

17. Xu T, Zhang Z, Liu T, et al. Salusin-β contributes to vascular inflammation associated with pulmonary arterial hypertension in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(4):1177–1187. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.056

18. Zhou CH, Pan J, Huang H, et al. Salusin-β, but not salusin-α, promotes human umbilical vein endothelial cell inflammation via the p38 MAPK/JNK-NF-κB pathway. *PLoS One*. 2014;9(9):e107555. doi: 10.1371/journal.pone.0107555

19. Li HB, Yu XJ, Bai J, et al. Silencing salusin β ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-relative MAPK/NF-κB pathways in the paraventricular nucleus. *Int J Cardiol*. 2019;(280):142–151. doi: 10.1016/j.ijcard.2018

20. Qian K, Feng L, Sun Y, et al. Overexpression of Salusin-α Inhibits Vascular Intimal Hyperplasia in an Atherosclerotic Rabbit Model. *Biomed Res Int*. 2018;(2018):8973986. doi: 10.1155/2018/8973986

21. Sun HJ, Zhao MX, Liu TY, et al. Salusin-β induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NFκB pathway. *Sci Rep*. 2016;(6):23596. doi: 10.1038/srep23596

22. Sun HJ, Liu TY, Zhang F, et al. Salusin- $\beta$  contributes to vascular remodeling associated with hypertension via promoting vascular smooth muscle cell proliferation and vascular fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(9):1709–1718. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.05.008
23. Wang X, Chen A, Hu R, et al. Salusin- $\beta$ , a TOR2A gene product, promotes proliferation, migration, fibrosis, and calcification of smooth muscle cells and accelerates the imbalance of vasomotor function and vascular remodeling in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. *Front Pharmacol*. 2022;(13):928834. doi: 10.3389/fphar.2022.928834
24. Gao S, Xu L, Zhang Y, et al. Salusin- $\alpha$  Inhibits Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cell via Akt/mTOR Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(5):1740–1753. doi: 10.1159/000494792
25. Pan Y, Sun S, Wang X, et al. Improvement of Vascular Function by Knockdown of Salusin- $\beta$  in Hypertensive Rats via Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species Signaling Pathway. *Front Physiol*. 2021;(12):622954. doi: 10.3389/fphys.2021.622954
26. Li HB, Qin DN, Cheng K, et al. Central blockade of salusin  $\beta$  attenuates hypertension and hypothalamic inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep*. 2015;(5):11162. doi: 10.1038/srep11162
27. Sun S, Zhang F, Pan Y, et al. A TOR2A Gene Product: Salusin- $\beta$  Contributes to Attenuated Vasodilatation of Spontaneously Hypertensive Rats. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(1):125–139. doi: 10.1007/s10557-020-06983-1
28. Ren XS, Ling L, Zhou B, et al. Silencing salusin- $\beta$  attenuates cardiovascular remodeling and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep*. 2017;(7):43259. doi: 10.1038/srep43259
29. Xu XL, Zeng Y, Zhao C, et al. Salusin- $\beta$  induces smooth muscle cell proliferation by regulating cyclins D1 and E expression through MAPKs signaling pathways. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(4):377–385. doi: 10.1097/FJC.0000000000000209
30. Pan Y, Chen A, Wang X, et al. Salusin- $\beta$  contributes to endothelial dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertensive rats. *Biomed Pharmacother*. 2022;(155):113748. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113748
31. Xu Y, Fei X, Fu H, et al. Upregulated expression of a TOR2A gene product-salusin- $\beta$  in the paraventricular nucleus enhances sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats with chronic heart failure induced by coronary artery ligation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;238(4):e13987. doi: 10.1111/apha.13987
32. Huang X, Wang Y, Ren K. Deleterious effect of salusin- $\beta$  in paraventricular nucleus on sympathetic activity and blood pressure via NF- $\kappa$ B signaling in a rat model of obesity hypertension. *Pharmazie*. 2015;70(8):543–548.
33. Xu Y, Pan Y, Wang X, et al. Knockdown of Salusin- $\beta$  Improves Cardiovascular Function in Myocardial Infarction-Induced Chronic Heart Failure Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;(2021):8896226. doi: 10.1155/2021/8896226
34. Zhou CH, Liu LL, Wu YQ, et al. Enhanced expression of salusin- $\beta$  contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(4):463–471. doi: 10.1139/y2012-022
35. Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, et al. Chronic infusion of salusin-alpha and -beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):70–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.027
36. Sun H, Zhang F, Xu Y, et al. Salusin- $\beta$  Promotes Vascular Calcification via Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate/Reactive Oxygen Species-Mediated Klotho Downregulation. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(18):1352–1370. doi: 10.1089/ars.2019.7723
37. Zhang H, Yang C, Wang S, et al. Overexpression of salusin  $\alpha$  upregulates AdipoR2 and activates the PPAR $\alpha$ /ApoA5/SREBP 1c pathway to inhibit lipid synthesis in HepG2 cells. *Int J Mol Med*. 2023;51(5):41. doi: 10.3892/ijmm.2023.5244
38. Zhao MX, Zhou B, Ling L, et al. Salusin- $\beta$  contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis*. 2017;8(3):e2690. doi: 10.1038/cddis.2017.106
39. Esfahani M, Saidijam M, Najafi R, et al. The effect of salusin- $\beta$  on expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *ARYA Atheroscler*. 2018;14(1):1–10. doi: 10.22122/arya.v14i1.1602
40. Watanabe T, Suguro T, Sato K, et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2008;31(3):463–468. doi: 10.1291/hyres.31.463
41. Wang Y, Wang S, Zhang J, et al. Salusin- $\beta$  is superior to salusin- $\alpha$  as a marker for evaluating coronary atherosclerosis. *J Int Med Res*. 2020;48(2):300060520903868. doi: 10.1177/0300060520903868
42. Argun D, Argun F, Borku Uysal B. Evaluation of salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  levels in patients with type 2 diabetes mellitus and determination of the impact of severity of hyperglycemia on salusin levels. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1403–1411. doi: 10.1007/s11845-021-02674-4
43. Yilmaz E, Kurt D, Aydin E, et al. A New Marker for Determining Cardiovascular Risk: Salusin Alpha. *Cureus*. 2022;14(10):e30340. doi: 10.7759/cureus.30340
44. Liu J, Ren YG, Zhang LH, et al. Serum salusin- $\beta$  levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Investig Med*. 2015;63(4):632–635. doi: 10.1097/JIM.0000000000000184
45. Arkan A, Atukeren P, Ikitimur B, et al. The importance of circulating levels of salusin- $\alpha$ , salusin- $\beta$ , and heregulin- $\beta$ 1 in atherosclerotic coronary arterial disease. *Clin Biochem*. 2021;(87):19–25. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.10.003
46. Yildirim A, Kucukosmanoglu M. Relationship between Serum Salusin Beta Levels and Coronary Artery Ectasia. *Acta Cardiol Sin*. 2021;37(2):130–137. doi: 10.6515/ACS.202103\_37(2).20200910A
47. Akyüz A, Aydin F, Alpsoy Ş, et al. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(4):177–184. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.43247
48. Alpsoy S, Dogan B, Ozkaramanli Gur D, et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(1):42–48. doi: 10.1080/10641963.2020.1797086
49. Fujie S, Hasegawa N, Sanada K, et al. Increased serum salusin- $\alpha$  by aerobic exercise training correlates with improvements in arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(2):1201–1212. doi: 10.18632/aging.102678
50. Zhang W, Zhang J, Jin F, Zhou H. Efficacy of felodipine and enalapril in the treatment of essential hypertension with coronary artery disease and the effect on levels of Salusin- $\beta$ , Apelin, and PON1 gene expression in patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022;67(6):174–180. doi: 10.14715/cmb/2021.67.6.24
51. Genç Elden S, Yılmaz MS, Altındış M, et al. The role of serum salusin alpha and beta levels and atherosclerotic risk factors in idiopathic sudden hearing loss pathogenesis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(3):1311–1316. doi: 10.1007/s00405-021-06804-7
52. Yassien M, Fawzy O, Mahmoud E, Khidr EG. Serum salusin- $\beta$  in relation to atherosclerosis and ventricular dysfunction in

patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2057–2062. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.025

**53.** Nazari M, Minasian V, Hovsepian S. Effects of Two Types of Moderate- and High-Intensity Interval Training on Serum Salusin- $\alpha$  and Salusin- $\beta$  Levels and Lipid Profile in Women with Overweight/Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;(13):1385–1390. doi: 10.2147/DMSO.S248476

**54.** Sipahi S, Genc AB, Acikgoz SB, et al. Relationship of salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis. *Singapore Med J*. 2019;60(4):210–215. doi: 10.11622/smedj.2018123

**55.** Močnik M, Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin- $\alpha$  and - $\beta$ , Uromodulin, and Adropin. *Children (Basel)*. 2022;9(1):102. doi: 10.3390/children9010102

**56.** Kolakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Wasilewska A, Olański W. Is the serum level of salusin- $\beta$  associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population? *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):523–531. doi: 10.1007/s00467-014-2960-y

**57.** Kolakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Olanski W, Wasilewska A. Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3551–3557. doi: 10.2174/1381612824666180607124531

**58.** Dervişoğlu P, Elmas B, Kösecik M, et al. Salusin- $\alpha$  levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity. *Cardiol Young*. 2019;29(10):1225–1229. doi: 10.1017/S1047951119001173

**59.** Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. Effectiveness of Continuous Aerobic Versus High-Intensity Interval Training on Atherosclerotic and Inflammatory Markers in Boys With Overweight/Obesity. *Pediatr Exerc Sci*. 2021;33(3):132–138. doi: 10.1123/pes.2020-0138

## ОБ АВТОРАХ

\* **Алиева Амина Магомедовна**, канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;  
ORCID: 0000-0001-5416-8579;  
eLibrary SPIN: 2749-6427;  
e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Резник Елена Владимировна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-7479-418X;  
eLibrary SPIN: 3494-9080;  
e-mail: elenaresnik@gmail.com

**Теплова Наталья Вадимовна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-7181-4680;  
eLibrary SPIN: 9056-1948;  
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

**Гызыева Малика Хасымовна**, студент;  
ORCID: 0009-0008-9105-1191;  
e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Рахаев Алик Магомедович**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-9601-1174;  
eLibrary SPIN: 5166-8100;  
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

**Котикова Ирина Александровна**, студент;  
ORCID: 0000-0001-5352-8499;  
eLibrary SPIN: 1423-7300;  
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

**Никитин Игорь Геннадиевич**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1699-0881;  
eLibrary SPIN: 3595-1990;  
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

## AUTHORS INFO

\* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
address: 1 Ostrovityanova Str., 117997, Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0001-5416-8579;  
eLibrary SPIN: 2749-6427;  
e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Elena V. Reznik**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0001-7479-418X;  
eLibrary SPIN: 3494-9080;  
e-mail: elenaresnik@gmail.com

**Natalia V. Teplova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-7181-4680;  
eLibrary SPIN: 9056-1948;  
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

**Malika Kh. Gyzyeva**, student;  
ORCID: 0009-0008-9105-1191;  
e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Alik M. Rakhaev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0001-9601-1174;  
eLibrary SPIN: 5166-8100;  
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

**Irina A. Kotikova**, student;  
ORCID: 0000-0001-5352-8499;  
eLibrary SPIN: 1423-7300;  
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

**Igor G. Nikitin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-1699-0881;  
eLibrary SPIN: 3595-1990;  
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS601825>

## Фенотип современного пациента с приобретёнными пороками клапанов сердца: обзор литературы

Е.В. Дрень, И.Н. Ляпина, Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

### АННОТАЦИЯ

В современных условиях приобретённые пороки сердца (ППС) являются одной из наиболее распространённых патологий среди болезней системы кровообращения с динамическим изменением фенотипа пациентов. Рост распространённости ППС в настоящее время наблюдается ввиду активного внедрения диагностических методов в кардиологии, отмечаются географические различия в генезе развития пороков сердца, а также меняется портрет пациентов в виде постарения этой когорты и присоединения коморбидной патологии. Целью обзора литературы было представить современные тенденции в изменении фенотипа пациента с ППС, изучить актуальные данные об эпидемиологии клапанной патологии, вкладе различных кардиоваскулярных факторов риска и коморбидности пациентов в течение заболевания. Представлены актуальные сведения об объёме выполняемых оперативных вмешательств по поводу ППС на основании данных российских, европейских, американских, австралийских и других исследований, а также информация о выживаемости и летальности пациентов и различия этих показателей в различных возрастных группах разных стран. Обзор будет полезен врачам для понимания современного портрета пациента с ППС, тенденций кардиоваскулярных факторов риска, оказывающих влияние на течение заболевания и прогноз больных с ППС.

**Ключевые слова:** приобретённые пороки сердца; эпидемиология; кардиоваскулярные факторы риска; хирургическое лечение.

### Как цитировать:

Дрень Е.В., Ляпина И.Н., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Фенотип современного пациента с приобретёнными пороками клапанов сердца: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т. 14. № 4. С. 269–282. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS601825>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS601825>

# Phenotype of a patient with valvular heart disease: literature review

Elena V. Dren', Irina N. Lyapina, Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

## ABSTRACT

Currently, valvular heart disease (VHD) is one of the most common pathologies among cardiovascular diseases, which changes dynamically depending on the phenotype of the patients. The prevalence of VHD is currently increasing because of the active implementation of diagnostic methods in cardiology. Geographical differences in the genesis of valvular heart defects are noted, and the patient picture also changes because of aging and the presence of comorbid pathologies. This literature review aimed to explore the current trends in the changing phenotype of patients with VHD and analyze current data on the epidemiology of valve pathology and the contributions of various cardiovascular risk factors and comorbidities to the disease course. The review also presented current data on the number of surgical interventions performed for VHD based on Russian, European, American, Australian, and other studies, data on patient survival and mortality, and differences in these indicators in age groups from different countries. This review will be useful for doctors to understand the modern portrait of a patient with VHD, trends in cardiovascular risk factors that influence the course of the disease, and prognosis in patients with VHD.

**Keywords:** valvular heart diseases; epidemiology; cardiovascular risk factors; surgical treatment.

## To cite this article:

Dren' EV, Lyapina IN, Pecherina TB, Barbarash OL. Phenotype of a patient with valvular heart disease: literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(4):269–282. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS601825>

Received: 02.10.2023

Accepted: 06.11.2023

Published online: 14.12.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Широкое распространение приобретённых пороков сердца (ППС) в настоящее время обусловлено успехами в области диагностики заболевания, активным внедрением трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), особенно в развитых странах мира [1]. Увеличение распространённости данной патологии отражается и в увеличении числа проведённых оперативных вмешательств по коррекции клапанных пороков во всём мире [2–4]. Наблюдается смена ревматического генеза клапанной патологии на дегенеративный, постарение популяции пациентов и, как правило, присоединение коморбидной патологии, оказывающей своё влияние на течение заболевания. Анализ кардиоваскулярных факторов риска у пациента с ППС является важным этапом в определении лечебной стратегии, а также в прогнозировании ближайших и отдалённых результатов лечения [5–7]. Представление современных данных о динамике фенотипа пациента с ППС представляется актуальным с позиции принятия мер по коррекции модифицируемых факторов риска, компенсации сопутствующей патологии, что может повлиять на периоперационное течение заболевания, эффективность кардиохирургического вмешательства и прогноз пациента.

**Цель работы** — рассмотреть современные тенденции в изменении фенотипа пациентов с ППС, изучить актуальные данные об эпидемиологии клапанной патологии, вклада различных кардиоваскулярных факторов риска и коморбидности пациентов в течение заболевания.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

За период с июля 2003 по июль 2023 год осуществлён поиск источников в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), Google Scholar, eLibrary (РИНЦ) по следующим ключевым словам: «valvular heart diseases», «valvular heart diseases epidemiology», «cardiovascular risk factors», «surgical treatment of valvular heart disease», «приобретённые пороки клапанов сердца», «эпидемиология приобретённых пороков сердца», «хирургическое лечение пороков клапанов сердца». Всего проанализировано 120 источников литературы (обзоры литературы, метаанализы, результаты пилотных исследований, регистры), из которых 46 было исключено по следующим причинам: малая выборка пациентов согласно результатам одноцентрового исследования; включение в анализ помимо пациентов с ППС лиц с врождёнными пороками сердца; включение пациентов, перенёвших коррекцию ППС в условиях гибридной операции с искусственным кровообращением (коронарное шунтирование, протезирование аорты по поводу её аневризмы и/или диссекции, септальные дефекты). В итоговый анализ вошло 74 источника.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Эпидемиология приобретённых пороков сердца

ППС — это заболевания, характеризующиеся поражением структуры клапанного аппарата сердца с последующим нарушением его функции и, как следствие, внутрисердечной гемодинамики. В последнее время отмечается рост сердечно-сосудистой заболеваемости, в структуре которой ППС занимают одно из лидирующих мест [8]. За последние 10 лет заболеваемость ППС заметно увеличилась в старших возрастных группах: на 4,4% — в группе 65–75 и на 11,7% — у лиц старше 75 лет [9]. По оценкам и прогнозам экспертов, число пациентов с ППС ещё более увеличится в ближайшие десятилетия [10].

По данным российских исследований 2015 года, распространённость ППС в популяции составляла 5–10 случаев на 1000 населения [11]. Для сравнения в 2003 году распространённость ППС по данным отчёта Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) была равна 240 тыс. человек, то есть 1,6 случаев на 1000 населения [12]. Вместе с тем показатели распространённости ППС в общей популяции колеблются от 1 до 5% [10, 13].

Безусловно, рост заболеваемости во многом связан с успехами в диагностике ППС. В настоящее время использование трансторакальной ЭхоКГ является наиболее перспективным методом выявления и дифференциальной диагностики клапанной патологии. Активное внедрение методов ЭхоКГ служит одним из условий ранней диагностики клапанного поражения [1]. Так, в 1993 году по данным официальных отчётов в лечебно-профилактических учреждениях РФ ежегодно проводилось около 60 млн лучевых исследований [14], в 2014 году — уже 318 млн исследований с преобладанием ультразвуковых (43%), а в 2016 — 326 млн [15]. Кроме того, только за период с 2012 по 2016 гг. [16] в РФ отмечен погодовой темп прироста показателя обеспеченности амбулаторными врачами функциональной и лучевой диагностики от 2,0 до 5,3%, что способствует более активному выявлению ППС.

Анализировать данные о распространённости ППС можно и на основании проведённых оперативных вмешательств. Увеличение заболеваемости ППС сопровождается закономерным ростом числа выполняемых хирургических вмешательств. Этому способствует активное освоение альтернативных открытой хирургии технологий миниинвазивной коррекции ППС с использованием транскатетерных технологий. Имеет место достаточно большое число операций по поводу ППС в развитых странах Европы (в Германии — 39,8 на 100 тыс. человек [17]) и в США (45,0 на 100 тыс. человек) [18]. По данным европейских исследователей, например, в Италии за период с 2017 по 2021 гг. увеличилось число миниинвазивных вмешательств на аортальном (АК) и митральном клапане (МК; данные из реестра Gruppo Italiano Studi Emodinamici): в 2017 году

транскатетерная имплантация АК (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) выполнена 5528, а к 2021 году — уже 10 103 пациентам в год; транскатетерная имплантация МК в 2017 году выполнена 1070, а в 2021 году — 1325 пациентам [2]. Американские исследователи также опубликовали данные о тенденциях в миниинвазивных вмешательствах у пациентов с ППС. Так, в исследовании Т. Sharma и соавт. [3] приводятся сведения об изменении структуры выполняемых вмешательств. За период с 2015 до 2021 гг. у пациентов с изолированным стенозом АК использование технологии TAVI выросло с 44,9 до 88% (142 953 пациента). Технология TAVI активно применяется не только в группе пациентов в возрасте от 80 лет и старше (коэффициент использования превысил 98% к 2021 году), но и у лиц в возрасте до 65 лет (за период с 2015 до 2021 гг. увеличение — в 2,7 раза), почти достигнув по частоте выполнения «открытой» хирургической коррекции порока: 47,5% TAVI против 52,5% открытой хирургической коррекции.

Увеличение числа выполняемых оперативных вмешательств по поводу ППС характерно и для отечественной сердечно-сосудистой хирургии. Так, по данным отчёта Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва), с 2015 по 2021 год наблюдается тенденция к увеличению частоты проведённых операций по поводу коррекции ППС (на 12,1%) [5].

Выживаемость пациентов с ППС определяется тяжестью порока, наличием коморбидной патологии и своевременностью его хирургической коррекции. По данным 2015 года [19], в США суммарная смертность от приобретённых пороков МК и АК среди умерших от болезней кровообращения в возрастной группе старше 50 лет составила 4,7% (26,5 на 100 тыс. населения для мужчин и 23,4 на 100 тыс. населения — для женщин), а в группе 30–49 лет — 0,6 на 100 тыс. населения для мужчин и 0,5 на 100 тыс. населения — для женщин. По данным европейских исследований на примере стеноза АК, наибольшая смертность зарегистрирована в Северной Америке — 3,6 на 100 тыс. человек (95% доверительный интервал, ДИ, 3,0–4,0), в Западной Европе — 4,0 на 100 тыс. человек (95% ДИ 3,4–4,5) и в Австралии — 3,2 (95% ДИ 2,6–3,6) на 100 тыс. человек [20]. Уровень смертности при наличии трикуспидальной недостаточности в США в период с 2013 по 2018 гг. увеличился на 25% [21]. В РФ, по данным исследования В.Ю. Семёнова и соавт. [19] от 2015 года, суммарная смертность от ППС МК и АК среди умерших от болезней кровообращения в возрастной группе старше 50 лет составила 0,65% (9,9 на 100 тыс. населения у мужчин и 10,9 на 100 тыс. — у женщин), что значительно ниже, чем в США. Однако в возрасте 30–49 лет коэффициент смертности выше в России: 1,8 у мужчин и 0,9 — у женщин (на 100 тыс. человек). Такие различия в уровне смертности от ППС между РФ и США авторы объясняют более низким уровнем выявляемости пороков в России, неправильным заполнением медицинских свидетельств о смерти в РФ,

где в качестве первопричины в старших возрастных группах чаще устанавливается ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также национальной спецификой определения показаний к операции.

По данным российских исследователей, 10-летняя выживаемость пациентов с малосимптомным течением ППС МК превышает 80%, тогда как при прогрессировании симптомов составляет около 60%. При бессимптомном течении митральной недостаточности 5-летняя смертность составляет 33% [13]. При пороках АК 5-летняя выживаемость при отсутствии хирургического лечения составляет 31% (что на 35% ниже, чем при проведении хирургического вмешательства) [22]. В настоящее время сложно проводить сравнительный анализ госпитальной летальности при ППС в кардиохирургических клиниках мира, поскольку эти показатели определяются тяжестью ППС, коморбидным фоном, характером вмешательств, опытом клиники, что не всегда указывается в отчётах официальной статистики и клинических исследованиях. В Китае в 2021 году [23] среди лиц, которым проводилась коррекция клапанной патологии, летальность зарегистрирована в 1,4% случаев. В США исследователи сообщили о госпитальной летальности при клапанной хирургии примерно от 8 до 20% в группе лиц старше 80 лет с более высоким уровнем при митральном ППС [10]. По данным европейского регистра от 2019 года, госпитальная летальность от ППС составляет 1,3% [8]. Госпитальная летальность при ППС, по данным японских исследователей за период с 2017 по 2019 гг., составила 9% среди пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью (СН) [24]. Результаты американского регистра от 2014 года представляют данные по летальности при коррекции тяжёлой митральной недостаточности 17% [25]. По данным австралийских исследователей [26], госпитальная летальность при протезировании МК была равна 11%. Госпитальная летальность в испанских клиниках у пациентов с пороком АК оказалась равной 8% [27]. Периоперационная летальность при миниинвазивной коррекции порока АК составляет 6–8% (по данным американского исследования) [28]. Госпитальная летальность при хирургической коррекции изолированного порока трикуспидального клапана (ТК) в США составляет 10% [29].

По данным официального отчёта за 2021 год, госпитальная летальность в общей популяции пациентов после коррекции ППС в РФ равна 3,51% [5]. Уровень послеоперационной летальности пациентов со стенозом АК при выполнении открытых кардиохирургических вмешательств в 2021 году был равен 3,17%, после коррекции приобретённого порока МК — 3,9%, при коррекции ППС с помощью рентгенэндоваскулярных операций — 1,83% [5].

Данные эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют географические и этнические различия в распространённости определённых типов порока сердца. Очевидно, что истинная распространённость клапанной патологии значительно выше, чем представлено в литературе [30]. Ограниченный доступ к экспертной ЭхоКГ,

особенно в развивающихся странах и для бедного населения развитых стран, вероятно, приводит к занижению показателей клапанных заболеваний [31]. Однако бремя ППС будет расти по мере того, как экспертная ЭхоКГ станет более доступной в развивающихся странах.

Самой распространённой клапанной патологией в настоящее время во всём мире является патология АК, число таких пациентов растёт с увеличением распространённости атеросклероза и дегенеративного поражения АК [8], заболеваемость коррелирует с возрастом и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, распространённость аортальных пороков сердца среди лиц пожилого и старческого возраста составляет около 10,7% [32].

Заболевания АК составляют 61% всех смертей среди пациентов с клапанными заболеваниями сердца по всему миру [20]. Самые высокие показатели распространённости и смертности от аортального стеноза достигаются в Северной Америке, Европе и Австралии. Это, вероятно, связано с распространённостью на этих территориях артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии, ожирения, а также большей продолжительности жизни, чем в странах развивающегося мира.

Результаты исследования Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease от 2005 и 2019 года [8, 33] свидетельствуют о том, что среди всех ППС наиболее часто встречается поражение АК: 44,3% согласно данным от 2005 года [8] и 46,5% по данным от 2019 года [33]. Очевидны возрастные различия в распространённости аортального стеноза: 0,2% — в возрасте 50–59, 1,3% — в возрасте 60–69, 3,9% — в возрасте 70–79 и 9,8% — в возрасте 80–89 лет [34]. Частота выявления аортального стеноза в популяции пациентов старше 75 лет в Европе, США и Тайване составляет 12,4%, а тяжёлого аортального стеноза — 3,4% [35]. В российской популяции среди лиц старше 70 лет распространённость аортального стеноза составляет 13,4% случаев, а частота встречаемости аортального стеноза в общей популяции — около 3–4% [36].

Аортальная недостаточность тоже находится в числе наиболее распространённых ППС с увеличением частоты её встречаемости в старших возрастных группах. У лиц старше 65 лет распространённость этой патологии в Великобритании составляет 1,6% [37], в Швеции — 1,8% [10], выявляется у 1,1% китайских граждан старше 60 лет [38]. Этот вид порока чаще развивается в результате атеросклеротического поражения, при двустворчатом клапане, ревматическом, инфекционном поражении или в результате дисплазии соединительной ткани [39].

Протезирование АК является наиболее часто выполняемой операцией на клапане сердца в мире [40]. Так, по данным испанского регистра, операция по замене АК была наиболее частой в 2014 году ( $n=4862$ ), с ежегодным приростом числа выполняемых процедур на 18,44% [41]. В Америке проводится более 50 тыс. протезирований по поводу аортального стеноза ежегодно [35]. В РФ протезирование АК также является самой часто выполняемой

процедурой среди пациентов с ППС в кардиохирургических клиниках страны [5].

Доля митральных пороков за период с 2003 по 2019 гг. согласно данным Европейского регистра (Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease), практически не изменилась и оказалась равной 24,3 и 25,8% соответственно, заняв 2-е место по распространённости [8, 42]. По данным американских исследователей, болезни МК составляют около 15% смертей среди болезней клапанов сердца [8]. Распространённость митрального стеноза в XXI веке снизилась, особенно в развитых странах, однако она по-прежнему остаётся важной причиной заболеваемости и смертности. На неё приходится около 10% заболеваний клапанов, особенно часто — среди молодых эмигрантов и пожилых людей [43].

Митральная недостаточность в 2021 году выявлена примерно у 24 млн человек во всём мире [10]. Распространённость митральной недостаточности увеличилась на 70% с 1990 по 2017 гг., а смертность снизилась приблизительно на 32% [44]. В Китае, по данным исследования X. Huang и соавт. [23], самым распространённым типом ППС на 2021 год являлась митральная недостаточность (79,1%). По данным российских исследователей, в 2019 году пороки МК занимали 2-е место по распространённости (34,3% среди пациентов с ППС) [13]. В кардиохирургических клиниках РФ частота протезирования МК среди протезирования других клапанов сердца за период с 2019 по 2021 гг. составляла от 35,2 до 36,9% [5]. Согласно европейским данным от 2019 года, хирургическая пластика клапана выполнена у 55,7% пациентов с недостаточностью МК [8].

Недостаточность ТК является наименее распространённой клапанной патологией, хотя она связана со значительно возросшей смертностью (до 42% за 3 года в одном из исследований) [45]. Так, в Великобритании около 2,7% пожилых людей имеют умеренную ТК [37], она встречается у 1,1% пациентов пожилого возраста в Китае [38], тогда как в США распространённость недостаточности ТК составляет около 0,55% [10]. По данным российских исследователей, распространённость тяжёлой трикуспидальной регургитации увеличивается с возрастом и достигает 4% у пациентов 75 лет и старше, причём несколько чаще выявляется у женщин [46]. Наблюдается тенденция и к более частому протезированию ТК за последние годы: в 2019 году — 3,1%, в 2020 — 3,3%, в 2021 — 3,6% [5]. Вероятно, трикуспидальная регургитация стала более распространённой в развитых странах из-за более широкого использования внутрисердечных кардиостимуляторов [47].

Наиболее частой комбинацией ППС, по данным 2021 года [23], оказалась митральная недостаточность в сочетании с трикуспидальной, за которой следовали аортальная недостаточность в сочетании с трикуспидальной и митральная недостаточность в сочетании с аортальной.

Характерная черта современного пациента с ППС — увеличение возраста [11], что, вероятно, обусловлено постарением населения и более активным использованием

трансторакальной ЭхоКГ. В большом регистровом исследовании с включением 7247 человек с ППС из 28 европейских стран [8] было показано, что в период с 2001 по 2017 гг. средний возраст пациентов с пороками увеличился с 64 до 71 года. При этом возраст пациентов с ППС определялся регионом проживания: пациенты Восточной Европы были моложе, Северной и Западной Европы — старше. В США за 35 лет наблюдения возраст оперируемых мужчин с ППС увеличился с 50 до 71, женщин — с 53 до 70 лет [48]. Закономерно, что доля пациентов с дегенеративным генезом порока увеличивается с возрастом (с 6,1% среди пациентов моложе 45 лет до 56,6% у лиц старше 75 лет) [23].

Постарение популяции пациентов с ППС и присущая пожилым пациентам коморбидная патология являются характерными чертами современного портрета пациента с ППС [8], определяя тяжесть клинических и морфологических проявлений порока. Летальность пациентов более возрастной группы, подвергающихся хирургической коррекции порока, как правило, выше, чем у молодых людей. Так, в своём исследовании J.M. Brown и соавт. [49] проанализировали результаты более 100 тыс. операций. Выяснилось, что летальность при изолированном протезировании АК у больных старше 70 лет составляет 4–9%, в то время как у пациентов моложе 70 лет — 1–3%. Возраст пациента с ППС служит важной характеристикой, определяющей риск осложнённого течения послеоперационного периода при коррекции порока.

Однако не все исследователи утверждают о различиях в летальности в разных возрастных группах. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании V. Bonnet и соавт. [50] изучали вклад возраста в особенности течения послеоперационного периода у пациентов с ППС МК ( $n=308$ ). Группа пациентов старше 80 лет чаще характеризовалась наличием дополнительной сердечно-сосудистой патологии — фибрилляции предсердий (ФП), ИБС, АГ, а также более тяжёлым функциональным классом СН ( $\geq$  II по классификации New York Heart Association, NYHA), наличием лёгочной гипертензии (для всех  $p < 0,05$ ); в рамках коморбидной патологии у пациентов старше 80 лет чаще присутствовала хроническая болезнь почек. Однако в частоте летальных исходов между группами значимых различий обнаружено не было (9,1% у лиц старше 80 лет против 5,7% у лиц младше 80 лет;  $p=0,282$ ), несмотря на большее число баллов по шкале Euroscore II в группе пациентов старшего возраста ( $12,4 \pm 7,8$  против  $5,9 \pm 6,2$ ;  $p < 0,001$ ).

## Этиология приобретённых пороков сердца

Изменение структуры ППС во многом определяется тенденциями в изменении основных причин возникновения пороков. В последние годы основными причинами ППС являются дегенеративное поражение клапанов с кальцинозом, тогда как ревматическая болезнь сердца (РБС) отходит на второй план. Подобная тенденция в большей степени характерна для развитых стран мира, в

то время как в развивающихся странах преобладающей причиной остаётся РБС [9, 10].

Около 33 млн человек имеют РБС, причём около 80% из них проживают именно в развивающихся странах [51]. По данным от 2015 года, каждый год на РБС приходилось около 275 тыс. смертей, 95% из которых — в странах с низким уровнем дохода [51]. Хотя в развивающихся странах наблюдается рост заболеваемости РБС, смертность снижается благодаря постепенному увеличению доступности антибиотиков, микробиологического тестирования и экспертной ЭхоКГ [10]. РБС также распространена среди бедного населения развитых стран, что требует перемен в области здравоохранения для устранения подобных различий среди разных слоёв населения [52].

По данным исследования D.A. Watkins и соавт., 1/5 всех людей с РБС в период 2015 года проживали в Китае; РБС стала причиной более 319 400 смертей в мире и около 70 тыс. смертей в Китае [53]. В дальнейшем, по данным X. Huang и соавт. [23], среди 9363 пациентов с ППС, госпитализированных в Китае, преобладающей этиологией явилось уже дегенеративное заболевание клапана, в то время как распространённость РБС значительно снизилась. Вероятно, это связано с улучшением профилактики и лечения острой ревматической лихорадки за последние десятилетия за счёт улучшения социально-экономического положения и условий жизни в Китае. Старение населения Китая предполагает, что распространённость дегенеративной ППС впоследствии будет продолжать расти [54].

При сравнении распространённости РБС как генеза порока МК на момент анализа в 2003 году, по данным европейского регистра Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, установлено, что митральный стеноз в 85,4% случаев имел ревматическую этиологию [42]. По данным европейского регистра от 2019 года, ревматизм в качестве генеза митрального стеноза встречался в 80% случаев [8]. Ревматизм как генез в общей популяции пациентов с ППС к 2019 году составлял 11,5% [8], а в 2003 году в популяции пациентов с ППС его доля была равна 21,6% [43]. Таким образом, за последние десятилетия дегенеративный ППС сменил РБС в качестве основной причины своего развития [10].

В развитых странах причиной ППС как МК, так и АК в большинстве случаев является дегенеративное поражение, особенно у пожилых людей [40]. По мере увеличения возраста и присоединения сердечно-сосудистых факторов риска дегенеративное поражение МК встречается с частотой от 8 до 15% [55]. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона также возросло число дегенеративных ППС [9, 10]. Если говорить о других странах, то наибольшая распространённость неревматического порока МК регистрируется в Японии, США, Норвегии (более 1000 человек на 100 тыс. населения), странах восточной Европы и Канаде (около 500–1000 на 100 тыс. населения); наименьшие показатели зарегистрированы в Африке и Западной Европе (менее 500 на 100 тыс.). Неревматический генез порока АК

преобладает в Румынии, Словении, Эстонии (более 1000 на 100 тыс. населения), тогда как наименьшие показатели — тоже в Африке, а также в Новой Зеландии [2].

Следует заметить, что в РФ в период с 2017 по 2021 гг. [5] общая заболеваемость хронической РБС значительно снизилась: с 159,7 до 95,4 случаев на 100 тыс. взрослого населения, в том числе связанным с РБС поражением сердечных клапанов — с 8,3 до 4,9 на 100 тыс. взрослых. Кроме этого, с 2017 по 2020 гг. среди взрослых на 41% реже регистрировали новые случаи РБС. В исследовании М.А. Сазоненкова и соавт. [56] в качестве ведущего звена развития порока МК выступал дегенеративный генез, 2-е место принадлежало преимущественно ревматическому пороку МК, на 3-м находился инфекционный эндокардит. Среди оперированных пациентов с ППС число вмешательств, связанных с РБС, снизилось с 3079 в 2018 до 2711 в 2021 году [5].

В нашей стране, по данным официального отчёта за 2021 год, основная причина клапанной патологии — дегенеративное поражение. В 2021 году доля пациентов, прооперированных по поводу дегенеративного поражения клапанного аппарата, выросла на 22,4% в сравнении с 2015 годом [5].

Распространённость инфекционного эндокардита в последнее время в развитых странах выросла, вероятно, из-за более широкого использования инвазивных лечебно-диагностических процедур [47]. В 2019 году в мире было зарегистрировано 1,1 млн случаев инфекционного эндокардита со смертностью около 66 тыс. человек. Распространённость этого заболевания в развитых странах варьирует от 5,7 до 35,8 случаев на 100 тыс. населения. При этом к 2019 году заболеваемость инфекционным эндокардитом увеличилась на 44% по сравнению с 1990 годом, а уровень смертности достиг 0,9 случаев на 100 тыс. населения [44]. В США за последние 10 лет также повысился уровень заболеваемости инфекционным эндокардитом, что связывают с эпидемией опиоидной зависимости и с более высокими показателями диагностики заболевания [57].

По данным российских исследователей, доля больных с инфекционным поражением МК, требующим хирургической коррекции, в период с 2015 по 2020 гг. увеличилась в 2 раза [56].

В настоящее время в целом большая часть случаев клапанной патологии во всём мире приходится на женский пол [58], при этом существуют половые особенности причин формирования ППС. В исследовании X. Huang и соавт. [23] представлены данные, свидетельствующие о превалировании ревматической этиологии ППС у женщин, в то время как дегенеративный порок в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин.

### Кардиоваскулярные факторы риска у пациентов с приобретёнными пороками сердца

Одна из главных фенотипических характеристик современного пациента с ППС — высокая «нагрузка»

коморбидной патологией, главная причина которой состоит в старении пациентов. Увеличение возраста пациентов с ППС ассоциируется с присоединением традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

Коморбидность для пациента с ППС — фактор, определяющий тяжесть заболевания и его прогноз, в том числе при проведении кардиохирургических вмешательств. В связи с этим анализ коморбидности у пациента с ППС является важным этапом в определении лечебной стратегии, а также в прогнозировании ближайших и отдалённых результатов.

Прежде всего дополнительный вклад в нарушение внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения и, как следствие, в более тяжёлое состояние пациентов с ППС ассоциирован с ФП. У больных с пороками МК ФП встречается в 30–84% случаев [59], она нередко осложняет течение ППС, ухудшая состояние пациента как минимум на 1 функциональный класс с увеличением риска развития тромбозомболических осложнений в 5 раз. Наличие у пациента сопутствующей ФП при бессимптомном пороке сердца увеличивает потребность в выполнении хирургической коррекции порока [60]. В послеоперационном периоде при наличии ФП у пациентов до вмешательства в 8 раз увеличивается риск её сохранения и в отдалённом периоде после операции, около 60–80% пациентов после коррекции порока МК продолжают иметь ФП, что определяет функциональный статус и качество их жизни [5].

В ряде публикаций продемонстрирована роль отдельных компонентов метаболического синдрома в течении заболевания пациентов с ППС [61, 62]. Метаболический синдром значительно утяжеляет клиническое течение ППС, способствует развитию сочетанных атеросклеротических поражений, особенно коронарных артерий, тем самым усиливая факторы риска хирургического лечения [61]. В 94% случаях у пациентов с приобретённым пороком МК встречается как минимум 2 составляющих метаболического синдрома: избыточная масса тела или ожирение, АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена [62].

Наиболее часто у пациентов с ППС с увеличением возраста выявляют АГ с её характерными осложнениями, поражающими органы-мишени, что способствует прогрессированию атеросклероза, развитию ИБС. Так, в публикации Ю.В. Никищенковой и соавт. [63] у пациентов с ППС со средним возрастом 74±14 года сопутствующая АГ была зарегистрирована у 92,3%, а атеросклероз различной локализации — у 37,4% человек. Известно, что АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД), дислипидемией и абдоминальным ожирением служит фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза [61]. По данным Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, 40% пациентов с поражением клапанов сердца имеют сопутствующую патологию коронарных артерий [64]. Частота сопутствующего атеросклероза коронарных артерий тесно связана с локализацией клапанного поражения: 26,4% при

митральном и 57,7% — при аортальном стенозе [65]. У лиц с митральной и аортальной недостаточностью коронарный атеросклероз встречается в 41,9 и 44,4% случаев соответственно [66]. Существуют данные о том, что у пациентов с аортальным стенозом утолщение комплекса интима–медиа как атрибут существующего или формирующегося атеросклероза встречается в 95,5% случаев (против 66,6% исследуемых без поражения клапана) [65]. Дисфункция эндотелия является спутником и СД, и хронической болезни почек, и нарушений липидного обмена и, по мнению исследователей, может выступать в качестве интегрального маркера высокого риска летального исхода и пациентов с хронической СН [61].

АГ также ассоциируется и с нарушением функции почек, что усугубляет течение заболевания ППС. Так, по данным исследования А.М. Караськова и соавт. [67], включавшего 140 пожилых пациентов с ППС, имеющих АГ, у 17,9% человек после операции развилась острая почечная недостаточность, в отличие от лиц с ППС, не имеющих АГ в анамнезе (4,6%;  $p=0,025$ ). В этом же исследовании пожилой возраст и АГ выступали основными предикторами развития стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

СД диагностируют у 18% лиц в возрасте 65–70 лет, а после 80 лет этот показатель достигает 40%. Более половины больных с СД имеют сопутствующую АГ, а 80% — ожирение различной степени выраженности [68]. СД во многих исследованиях определяется как фактор риска прогрессирования хронической СН у больных с ППС [68, 69]. По данным работы Т.В. Бараховской и соавт. [69], среди всех пациентов с ППС нарушение углеводного обмена имеет место у 41,6% человек в группе пациентов с дегенеративным пороком сердца и у 17,6% — в группе с ревматическим пороком сердца ( $p < 0,05$ ). Это, вероятно, связано с бóльшим возрастом пациентов, имеющих дегенеративный генез клапанной патологии.

Известно, что нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза являются одной из причин дегенеративного гемодинамически значимого поражения клапанов сердца, особенно пороков АК [6]. Коморбидным фоном при этом патологическом процессе выступают остеопения и остеопороз, кальцификация коронарных и брахиоцефальных артерий [70]. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена в каскаде аутовоспалительных реакций считаются одним из участников патологического процесса при формировании и прогрессировании ППС [6].

Избыточная масса тела и ожирение — ещё один фактор коморбидности у пациентов с ППС. В современном мире около 1/3 населения планеты страдают ожирением или имеют избыточную массу тела [7]. Вклад ожирения в ремоделирование сердца и клапанного аппарата на

настоящий момент представляется актуальным в связи с высокой распространённостью избыточной массы тела у пациентов с ППС. В исследовании Е.И. Семёновой и соавт. [61] среди 204 больных с ППС в возрасте старше 60 лет у 19,1% человек имелось ожирение свыше II стадии. Доказано, что ожирение наряду с такими факторами, как возраст, АГ, СД, является фактором риска развития кальциноза клапанного аппарата сердца [71].

Известно, что эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является активным эндокринным органом, секретирующим ряд биологически активных веществ, которые по мере увеличения объёма жировой ткани оказывают влияние на ремоделирование и функциональное изменение сердца, приводя к фиброзу, гипертрофии, диастолической СН, что также вносит свой вклад в течение заболевания у пациентов с ППС [72, 73]. Так, по результатам исследования S. Guler и соавт. [71], группа пациентов с кальцинозом МК по данным ЭхоКГ имела значительно большую толщину ЭЖТ по сравнению с контрольной группой ( $5,7 \pm 0,9$  мм против  $4,4 \pm 0,6$  мм;  $p < 0,001$ ), ЭЖТ положительно коррелировала с наличием кальциноза МК ( $p < 0,001$ ;  $r=0,597$ ). Толщина ЭЖТ также положительно коррелировала с возрастом ( $r=0,390$ ;  $p < 0,001$ ) и окружностью талии ( $r=0,237$ ;  $p=0,008$ ). В более раннем исследовании T.S. Alnabelsi и соавт. [74] тоже продемонстрирована корреляция между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью компьютерной томографии, и отложениями кальция на МК и АК.

Существующие данные о влиянии висцеральной жировой ткани на клапанный аппарат по большей части экспериментальные, поэтому требуется проведение дальнейших исследований по анализу вклада различных составляющих ожирения в современный портрет пациента с ППС [5, 72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания клапанного аппарата сердца являются возрастающей причиной глобальной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности с различными географическими и этническими особенностями. Изменение современного фенотипа пациента с ППС, представленное увеличением возраста на момент хирургической коррекции и полиморбидностью, диктует необходимость принятия мер, направленных на коррекцию ещё в дооперационном периоде модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска, компенсацию сопутствующей патологии, своевременность послеоперационной реабилитации, что, несомненно, может повлиять на периоперационное течение заболевания, эффективность кардиохирургического вмешательства, прогноз и служит залогом улучшения качества жизни пациента.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** Е.В. Дрень — поиск и анализ данных литературы, написание текста статьи; И.Н. Ляпина — разработка концепции, редактирование текста статьи; Т.Б. Печерина — проверка и утверждение текста статьи, финальная экспертиза работы; О.Л. Барбараш — разработка концепции, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, финальная экспертиза работы.

**Источник финансирования.** Не указан.

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** E.V. Dren' — literature search and analysis, writing an article; I.N. Lyapina — developing the concept of the article, article editing; T.B. Pecherina — checking and approving the text of the article, final examination of the work; O.L. Barbarash — developing the concept of the article, article editing, checking and approving the text of the article, final examination of the work.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е.В. Шляхто. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Santangelo G., Bursi F., Faggiano A., et al. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management // *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, N 6. P. 2178. doi: 10.3390/jcm12062178
3. Sharma T., Krishnan A.M., Lahoud R., et al. National trends in TAVR and SAVR for patients with severe isolated aortic stenosis // *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 80, N 21. P. 2054–2056. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.787
4. Голухова Е.З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2021 год и перспективы развития // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022. Т. 23, № 5. С. 5–111. doi: 10.24022/1810-0694-2022-235
5. van der Heijden C.A.J., Verheule S., Olsthoorn J., et al. Postoperative atrial fibrillation and atrial epicardial fat: Is there a link? // *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022. N 39. P. 100976. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100976
6. Деева Н.С., Шабалдин А.В., Антонова Л.В. Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, № 3. С. 141–151. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-141-151
7. Koenen M., Hill M.A., Cohen P., Sowers J.R. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction // *Circ Res*. 2021. Vol. 128, N 7. P. 951–968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
8. Iung B., Delgado V., Rosenhek R., et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease the EURObservational research programme valvular heart disease II survey. *Circulation*. 2019. Vol. 140, N 14. P. 1156–1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080
9. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2014. Vol. 129, N 3. P. e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
10. Aluru J.S., Barsouk A., Saginala K., et al. Valvular heart disease epidemiology // *Med Sci (Basel)*. 2022. Vol. 10, N 2. P. 32. doi: 10.3390/medsci10020032
11. Кардиология. Национальное руководство 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е.В. Шляхто. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
12. Джорджикиа Р.К., Харитонов Г.И. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения приобретенных пороков сердца // *Практическая медицина*. 2003. № 2. С. 25–26.
13. Рубаненко А.О., Дьячков В.А., Шукин Ю.В., и др. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 3. С. 26–36. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13003
14. Приказ Минздрава Российской Федерации № 283 от 30 ноября 1993 г. «О совершенствовании службы функциональной диагностики в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=71530>. Дата обращения: 10.11.2023.
15. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017. Т. 98, № 4. С. 219–226. doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226
16. Сачек О.И., Берестень Н.Ф., Толмачев Д.А., Осков Ю.И. Обеспеченность и укомплектованность амбулаторно-поликлинических отделений врачами функциональной диагностики в Российской Федерации, Федеральных округах и пилотных субъектах в 2012–2016 годах // *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 1, № 14. С. 7–12.
17. Beckmann A., Funkat A.K., Lewandowski J., et al. German heart surgery report 2015: the annual updated registry of the German society for thoracic and cardiovascular surgery // *The Thorac Cardiovasc Surg*. 2016. Vol. 64, N 6. P. 462–474. doi: 10.1055/s-0036-1592124
18. Хубулава Г.Г., Гуляев Н.И., Кравчук В.Н., и др. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018. Т. 60, № 1. С. 28–35. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-1-28-35
19. Семенов В.Ю., Самородская И.В., Ларина В.Н., Андреев Е.М. Показатели смертности от приобретенных пороков сердца за 15-летний период в Российской Федерации и Соединенных Штатах Америки и анализ факторов, влияющих на их формирование // *Креативная кардиология*. 2017. Т. 11, № 3. С. 235–246. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-235-246
20. Yadgir S., Johnson C.O., Aboyans V., et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017 // *Circulation*. 2020. Vol. 141, N 21. P. 1670–1680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391
21. Shariff M., Kumar A., Hirji S.A., et al. Ten Years Mortality Trends of Tricuspid Regurgitation in the United States, 2008 to 2018 // *Am J Cardiol*. 2021. N 140. P. 156–157. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.024
22. Pierard S., Seldrum S., de Meester C., et al. Incidence, determinants and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis // *Ann Thorac Surg*. 2011. Vol. 91, N 4. P. 1107–1112. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.052

23. Huang X., Dhruva S.S., Yuan X., et al. Characteristics, interventions and outcomes of patients with valvular heart disease hospitalised in China: a cross-sectional study // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, N 11. P. e052946. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052946
24. Izumi C., Matsuyama R., Yamabe K., et al. In-Hospital Outcomes of Heart Failure Patients with Valvular Heart Disease: Insights from Real-World Claims Data // *Clinicoecon Outcomes Res*. 2023. N 15. P. 349–360. doi: 10.2147/CEOR.S405079
25. Smith P.K., Puskas J.D., Ascheim D.D., et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 23. P. 2178–2188. doi: 10.1056/NEJMoa1410490
26. Virk S.A., Sriravindrarajah A., Dunn D., et al. A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation // *Ann Cardiothorac Surg*. 2015. Vol. 4, N 5. P. 400–410. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.09.06
27. Sabate M., Canovas S., Garcia E., et al. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010–2011 // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013. Vol. 66, N 12. P. 949–958. doi: 10.1016/j.rec.2013.07.003
28. Rodés-Cabau J., Dumont E., De LaRocheilière R., et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis // *Am J Cardiol*. 2008. Vol. 102, N 9. P. 1240–1246. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.061
29. Dreyfus J., Audureau E., Bohbot Y., et al. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, N 7. P. 654–662. doi: 10.1093/eurheartj/ehab679
30. Coffey S., Harper A.R., Cairns B.J., et al. Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease // *Heart*. 2017. Vol. 103, N 13. P. 1031–1035. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310718
31. Marangou J., Beaton A., Aliku T.O., et al. Echocardiography in Indigenous Populations and Resource Poor Settings // *Heart Lung Circ*. 2019. Vol. 28, N 9. P. 1427–1435. doi: 10.1016/j.hlc.2019.05.176
32. Kang D., Bash D., Chetcuti S., et al. Mortality predictors in patients referred for but not undergoing transcatheter aortic valve replacement // *Am J Cardiol*. 2015. Vol. 116, N 6. P. 919–924. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.014
33. lung B., Cachier A., Baron G., et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26, N 24. P. 2714–2720. doi: 10.1093/eurheartj/ehi471
34. Zhang H., El-Am E.A., Thaden J.J., et al. Atrial fibrillation is not an independent predictor of outcome in patients with aortic stenosis // *Heart*. 2020. Vol. 106, N 4. P. 280–286. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314996
35. Ancona R., Pinto S.C. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? // *e-Journal of Cardiology Practice*. 2020. Vol. 18, N 10. Режим доступа: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/epidemiology-of-aortic-valve-stenosis-as-and-of-aortic-valve-incompetence-ai>. Дата обращения: 10.11.2023.
36. Бокерия Л.А., Амирагов Р.А., Асатрян Т.В., и др. Аортальный стеноз. Клинические рекомендации. Москва: Минздрав России, 2020.
37. d'Arcy J.L., Coffey S., Loudon M.A., et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study // *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37, N 47. P. 3515–3522. doi: 10.1093/eurheartj/ehw229
38. Shu C., Chen S., Qin T., et al. Prevalence and correlates of valvular heart diseases in the elderly population in Hubei, China // *Sci Rep*. 2016. N 6. P. 27253. doi: 10.1038/srep27253
39. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines // *Circulation*. 2014. Vol. 129, N 23. P. 2440–2492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000029. Erratum in: *Circulation*. 2014. Vol. 129, N 23. P. e650.
40. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines // *Circulation*. 2021. Vol. 143, N 5. P. e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Erratum in: *Circulation*. 2021. Vol. 143, N 5. P. e229. Erratum in: *Circulation*. 2023. Vol. 148, N 8. P. e8.
41. Bustamante-Munguira J., Centella T., Polo L., Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2014. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular // *Cirugía Cardiovascular*. 2015. Vol. 22, N 6. P. 297–313. doi: 10.1016/j.circv.2015.09.008
42. lung B., Baron G., Butchart E.G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *Eur Heart J*. 2003. Vol. 24, N 13. P. 1231–1243. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x
43. Banovic M., DaCosta M. Degenerative mitral stenosis: from pathophysiology to challenging interventional treatment // *Curr Probl Cardiol*. 2019. Vol. 44, N 1. P. 10–35. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.03.004
44. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond // *J Am Coll Cardiol*. 2019. Vol. 74, N 20. P. 2529–2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
45. Prihadi E.A., van der Bijl P., Gursoy E., et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 39. P. 3574–3581. doi: 10.1093/eurheartj/ehy352
46. Комлев А.Е., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Акчурин Р.С. Диагностика и транскатетерные методы лечения трикуспидальной регургитации // *Кардиологический вестник*. 2022. Т. 17, № 2. С. 5–15. doi: 10.17116/Cardiobulletin2022170215
47. Riesenhuber M., Spannbauer A., Gwechenberger M., et al. Pacemaker lead-associated tricuspid regurgitation in patients with or without pre-existing right ventricular dilatation // *Clin Res Cardiol*. 2021. Vol. 110, N 6. P. 884–894. doi: 10.1007/s00392-021-01812-3
48. Vasques F., Lucenteforte E., Paone R., et al. Outcome of patients aged ≥80 years undergoing combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 40 studies // *Am Heart J*. 2012. Vol. 164, N 3. P. 410.e1–418.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.019
49. Brown J.M., O'Brien S.M., Wu C., et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009. Vol. 137, N 1. P. 82–90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.015
50. Bonnet V., Boisselier C., Saplaçan V., et al. The role of age and comorbidities in postoperative outcome of mitral valve repair: A propensity-matched study // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 25. P. 3938. doi: 10.1097/MD.0000000000003938

51. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385, N 9963. P. 117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
52. Барбараш О.Л., Одаренко Ю.Н., Кондюкова Н.В. Показатели качества жизни в оценке эффективности хирургического лечения у пациентов с приобретенными пороками сердца при использовании биологических и механических протезов клапанов сердца // *Креативная кардиология*. 2019. Т. 3, № 1. С. 28–39. doi: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-28-39
53. Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M., et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015 // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, N 8. P. 71322. doi: 10.1056/NEJMoa1603693
54. Arora S., Ramm C.J., Bahekar A.A., Vavalle J.P. Evaluating Health of Emerging Economies Through the Eyes of Heart Valve Disease in the Transcatheter Era // *Glob Heart*. 2017. Vol. 12, N 4. P. 301–304. doi: 10.1016/j.gheart.2017.01.016
55. Abramowitz Y., Jilaihawi H., Chakravarty T. Mitral Annulus Calcification // *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 66, N 17. P. 1934–1941. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.872
56. Сазоненков М.А., Исмаилов Х.Х., Эрнст Э.Э., и др. Оперированный порок митрального клапана. Структура этиологии и видов оперативных вмешательств за период 2015–2020 гг. в кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа // *Актуальные проблемы медицины*. 2020. Т. 43, № 4. С. 590–602. doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602
57. Habib G., Erba P.A., Iung B., et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study // *Eur Heart J*. 2019. Vol. 40, N 39. P. 3222–3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, N 22. P. 2091.
58. DesJardin, J.T., Chikwe J., Hahn R.T., et al. Sex Differences and Similarities in Valvular Heart Disease // *Circ Res*. 2022. Vol. 30, N 4. P. 455–473. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319914
59. Бокерия Л.А., Климчук И.Я. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению // *Анналы аритмологии*. 2015. Т. 12, № 4. С. 201–214. doi: 10.15275/annaritm.2015.4.2
60. Евтушенко В.В., Макогончук И.С., Евтушенко А.В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий // *Сибирский медицинский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017. Т. 32, № 3. С. 29–34. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34
61. Семенова Е.И., Железнев С.И., Семенов И.И., и др. Протезирование клапанов сердца у больных пожилого возраста. Факторы риска: ассоциированные заболевания // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2007. Т. 22, № 3. С. 97–100.
62. Charalampopoulos A., Lewis R., Hickey P., et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease // *Front Med (Lausanne)*. 2018. N 5. P. 174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174
63. Никищенкова Ю.В., Никифоров В.С., Желтышева Ж.А., и др. Приобретенные пороки сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения заболеваний у ветеранов Великой Отечественной войны в многопрофильном стационаре. Сб. науч. трудов. Вып. 7 / под ред. М.Ю. Кабанова. Санкт-Петербург: РГПУ им. А.И. Герцена, 2015. С. 136–141.
64. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35, N 37. P. 2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278
65. Петров В.С. Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца // *Медицинский совет*. 2019. Т. 12. С. 14–18. doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-14-18
66. Emren Z.Y., Emren S.V., Kılıçaslan B., et al. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease // *J Cardiothorac Surg*. 2014. N 9. P. 153. doi: 10.1186/s13019-014-0153-1
67. Караськов А.М., Железнев С.И., Семенова Е.И., и др. Артериальная гипертензия как фактор риска при оперативном лечении приобретенных пороков сердца у больных старше 60 лет // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007. Т. 2. С. 3–6.
68. Скопин И.И., Отаров А.М. Предоперационные факторы риска при протезировании аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2017. Т. 18, № 3. С. 243–255. doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-243-25
69. Бараховская Т.В., Суворова Е.А., Попова Е.С., Калягин А.Н. Сравнительный анализ течения, исходов, особенностей лечения дегенеративных и ревматических пороков сердца // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2017. Т. 150, № 3. С. 19–22.
70. Akiyoshi T., Ota H., Iijima K., et al. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification // *Atherosclerosis*. 2016. N 244. P. 51–58. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.005
71. Guler S., Varol E. The relation between echocardiographic epicardial fat thickness and mitral annular calcification // *Afr Health Sci*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 1657–1664. doi: 10.4314/ahs.v19i1.41
72. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Ельчанинова С.А., и др. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении // *CardioСоматика*. 2017. Т. 8, № 4. С. 36–40. doi: https://doi.org/10.26442/CS45386
73. Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. Т. 6, № 3. С. 155–165. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165
74. Alnabelsi T.S., Alhamshari Y., Mulki R.H., et al. Relation Between Epicardial Adipose and Aortic Valve and Mitral Annular Calcium Determined by Computed Tomography in Subjects Aged ≥65 Years // *Am J Cardiol*. 2016. Vol. 118, N 7. P. 1088–1093. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.012

## REFERENCES

- Shlyakhto EV, editor. *Cardiology. National Guide. 2nd edition, revised and expanded*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ).
- Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, et al. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *J Clin Med*. 2023;12(6):2178. doi: 10.3390/jcm12062178
- Sharma T, Krishnan AM, Lahoud R, et al. National Trends in TAVR and SAVR for Patients With Severe Isolated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(21):2054–2056. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.787
- Golukhova EZ. Report on the scientific and clinical activity of the Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery for 2021 and development prospects. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2022;23(S):5–111. (In Russ). doi: 10.24022/1810-0694-2022-23S
- van der Heijden CAJ, Verheule S, Olsthoorn J, et al. Postoperative atrial fibrillation and atrial epicardial fat: Is there a link? *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;39:100976. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100976
- Deeva NS, Shabaldin AV, Antonova LV. The role of calcium metabolism disorders in induction of hypersensitivity in cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(3):141–151. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-141-151
- Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. 2021;128(7):951–968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
- Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156–1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, et al. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022;10(2):32. doi: 10.3390/medsci10020032
- Shlyakhto EV, editor. *Cardiology. National Guide. 2nd edition, revised and expanded*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
- Georgikia RK, Kharitonov GI. Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of acquired heart defects. *Prakticheskaya meditsina*. 2003;(2):25–26. (In Russ).
- Rubanenko AO, D'yachkov VA, Shchukin YuV, et al. Acquired valvular heart diseases: clinical picture and diagnostics. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):26–36. (In Russ). doi: 10.24411/2309-1908-2019-13003
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 283 of 30 November 1993 «O sovershenstvovanii sluzhby funktsional'noi diagnostiki v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii». Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=71530>. Accessed: 10.11.2023. (In Russ).
- Tyurin IE. Radiology in the Russian Federation in 2016. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2017;98(4):219–226. (In Russ). doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226
- Sachek OI, Beresten' NF, Tolmachev DA, Oskov Yul. Provision and staffing of outpatient clinics by doctors of functional diagnostics in the Russian Federation, federal districts and pilot subjects in 2012–2016. *Medical Alphabet*. 2018;1(14):7–12. (In Russ).
- Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, et al. German heart surgery report 2015: the annual updated registry of the German society for thoracic and cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(6):462–474. doi: 10.1055/s-0036-1592124
- Khbulava GG, Gulyaev NI, Kravchuk VN, et al. Incidence of degenerative aortic stenosis in the patterns of valvular heart disease. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;60(1):28–35. (In Russ). doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-1-28-35
- Semenov VYu, Samorodskaya IV, Larina VN, Andreev EM. Mortality from acquired heart disease during a 15 year period in the Russian Federation and the United States and an analysis of the factors influencing their formation. *Kreativnaya kardiologiya*. 2017;11(3):235–246. (In Russ). doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-235-246
- Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670–1680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391
- Shariff M, Kumar A, Hirji SA, et al. Ten Years Mortality Trends of Tricuspid Regurgitation in the United States, 2008 to 2018. *Am J Cardiol*. 2021;140:156–157. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.024
- Pierard S, Seldrum S, de Meester C, et al. Incidence, determinants, and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1107–1112. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.052
- Huang X, Dhruva SS, Yuan X, et al. Characteristics, interventions and outcomes of patients with valvular heart disease hospitalised in China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052946. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052946
- Izumi C, Matsuyama R, Yamabe K, et al. In-Hospital Outcomes of Heart Failure Patients with Valvular Heart Disease: Insights from Real-World Claims Data. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2023;(15):349–360. doi: 10.2147/CEOR.S405079
- Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2178–2188. doi: 10.1056/NEJMoa1410490
- Virk SA, Sriravindrarajah A, Dunn D, et al. A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(5):400–410. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.09.06
- Sabate M, Canovas S, Garcia E, et al. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010–2011. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(12):949–958. doi: 10.1016/j.rec.2013.07.003
- Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRochellière R, et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1240–1246. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.061
- Dreyfus J, Audureau E, Bohbot Y, et al. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(7):654–662. doi: 10.1093/eurheartj/ehab679
- Coffey S, Harper AR, Cairns BJ, et al. Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease. *Heart*. 2017;103(13):1031–1035. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310718
- Marangou J, Beaton A, Aliku TO, et al. Echocardiography in Indigenous Populations and Resource Poor Settings. *Heart Lung Circ*. 2019;28(9):1427–1435. doi: 10.1016/j.hlc.2019.05.176

32. Kang D, Bach DS, Chetcuti S, et al. Mortality Predictors in Patients Referred for but Not Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2015;116(6):919–924. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.014
33. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714–2720. doi: 10.1093/eurheartj/ehi471
34. Zhang H, El-Am EA, Thaden JJ, et al. Atrial fibrillation is not an independent predictor of outcome in patients with aortic stenosis. *Heart*. 2020;106(4):280–286. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314996
35. Ancona R, Pinto SC. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? *e-Journal of Cardiology Practice*. 2020;(18):10. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/epidemiology-of-aortic-valve-stenosis-as-and-of-aortic-valve-incompetence-ai>. Accessed: 10.11.2023.
36. Bockeria LA, Amiragov RA, Asatryan TV, et al. *Aortic stenosis. Clinical recommendations*. Moscow: Minzdrav Rossii; 2020. (In Russ).
37. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515–3522. doi: 10.1093/eurheartj/ehw229
38. Shu C, Chen S, Qin T, et al. Prevalence and correlates of valvular heart diseases in the elderly population in Hubei, China. *Sci Rep*. 2016;(6):27253. doi: 10.1038/srep27253
39. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440–2492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000029. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(23):e650.
40. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(5):e229. Erratum in: *Circulation*. 2023;148(8):e8.
41. Bustamante-Munguira J, Centella T, Polo L, Hornero F. Cardiovascular surgery in Spain during 2014. The registry of the Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery. *Cirugía Cardiovascular*. 2015;22(6):297–313. (In Spanish). doi: 10.1016/j.circv.2015.09.008
42. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231–1243. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x
43. Banovic M, DaCosta M. Degenerative Mitral Stenosis: From Pathophysiology to Challenging Interventional Treatment. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(1):10–35. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.03.004
44. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529–2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
45. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J*. 2018;39(39):3574–3581. doi: 10.1093/eurheartj/ehy352
46. Komlev AE, Saidova MA, Imaev TE, Akchurin RS. Diagnosis and transcatheter treatment of tricuspid regurgitation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):5–15. (In Russ). doi: 10.17116/Cardiobulletin2022170215
47. Riesenhuber M, Spannauer A, Gwechenberger M, et al. Pacemaker lead-associated tricuspid regurgitation in patients with or without pre-existing right ventricular dilatation. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(6):884–894. doi: 10.1007/s00392-021-01812-3
48. Vasques F, Luceteforte E, Paone R, et al. Outcome of patients aged  $\geq 80$  years undergoing combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 40 studies. *Am Heart J*. 2012;164(3):410.e1–418.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.019
49. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):82–90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.015
50. Bonnet V, Boisselier C, Saplan V, et al. The role of age and comorbidities in postoperative outcome of mitral valve repair: A propensity-matched study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(25):e3938. doi: 10.1097/MD.0000000000003938
51. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
52. Barbarash OL, Odarenko YuN, Kondyukova NV. Quality of life indicators in evaluating the efficiency of surgical treatment in patients with acquired heart diseases undergoing bioprosthetic and mechanical heart valve replacement. *Kreativnaya kardiologiya*. 2019;3(1):28–39. (In Russ). doi: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-28-39
53. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713–722. doi: 10.1056/NEJMoa1603693
54. Arora S, Ramm CJ, Bahekar AA, Vavalle JP. Evaluating Health of Emerging Economies Through the Eyes of Heart Valve Disease in the Transcatheter Era. *Glob Heart*. 2017;12(4):301–304. doi: 10.1016/j.jgheart.2017.01.016
55. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, et al. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1934–1941. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.872
56. Sazonenkov MA, Ismatov HH, Ernst EE, et al. Operated mitral valve disease. The structure of the etiology and types of surgical intervention for the period 2015–2020 in the cardiac surgery department of Belgorod Regional Clinical Hospital. *Challenges in modern medicine*. 2020;43(4):590–602. (In Russ). doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602
57. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222–3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(22):2091.
58. DesJardin JT, Chikwe J, Hahn RT, et al. Sex Differences and Similarities in Valvular Heart Disease. *Circ Res*. 2022;130(4):455–473. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319914
59. Bockeria LA, Klimchuk IYa. Mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. Current state of the problem, approaches to diagnosis and complex surgical treatment. *Annaly aritologii*. 2015;12(4):201–214. (In Russ). doi: 10.15275/annaritmol.2015.4.2
60. Evtushenko VV, Makogonchuk IS, Evtushenko AV. Rules and principles of patient selection for surgical treatment of acquired heart diseases complicated by atrial fibrillation. *The Siberian Journal*

- of *Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(3):29–34. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34
61. Semenova EI, Zheleznev SI, Semenov II, et al. Cardiac valves' prosthetics in elderly patients. Risk factors: associated morbidity. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2007;22(3):97–100. (In Russ).
62. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;(5):174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174
63. Nikishchenkova YuV, Nikiforov VS, Zheltysheva ZhA, et al. Acquired heart defects in elderly and senile patients. *Current issues of clinical practice, diagnosis and treatment of diseases among veterans of the Great Patriotic War in a multidisciplinary hospital. Collection of scientific papers. Vol. 7*. Kabanov MYu, editor. St. Petersburg: RGPU im. A.I. Gertsena; 2015. P. 136–141. (In Russ).
64. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278
65. Petrov VS. Prevalence of endothelial dysfunction and dyslipidemia in patients with chronic rheumatic heart disease. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(12):14–18. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-14-18
66. Emren ZY, Emren SV, Kılıçaslan B, et al. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *J Cardiothorac Surg*. 2014;(9):153. doi: 10.1186/s13019-014-0153-1
67. Karas'kov AM, Zheleznev SI, Semenova EI, et al. Arterial hypertension as a risk factor in surgical treatment of acquired heart defects in patients over 60 years of age. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2007;(2):3–6. (In Russ).
68. Skopin II, Otarov AM. Preoperative risk factors in elderly patients undergoing aortic valve replacement. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2017;18(3):243–255. (In Russ). doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-243-25
69. Barakhovskaya TV, Suvorova EA, Popova ES, Kalyagin AN. The comparative analysis of the course, outputs and the features of treatment of degenerative and rheumatic heart diseases. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2017;150(3):19–22. (In Russ).
70. Akiyoshi T, Ota H, Iijima K, et al. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification. *Atherosclerosis*. 2016;(244):51–58. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.005
71. Guler S, Varol E. The relation between echocardiographic epicardial fat thickness and mitral annular calcification. *Afr Health Sci*. 2019;19(1):1657–1664. doi: 10.4314/ahs.v19i1.41
72. Gritsenko OV, Chumakova GA, Elchaninova SA, et al. Lipotoxicity damage of myocardium in obesity. *CardioSomatics*. 2017;8(4):36–40. (In Russ). doi: https://doi.org/10.26442/CS45386
73. Sinitskiy MY, Ponasenko AV, Gruzdeva OV. Genetic profile and secretome of adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(3):155–165. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165
74. Alnabelsi TS, Alhamshari Y, Mulki RH, et al. Relation Between Epicardial Adipose and Aortic Valve and Mitral Annular Calcium Determined by Computed Tomography in Subjects Aged ≥65 Years. *Am J Cardiol*. 2016;118(7):1088–1093. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.012

## ОБ АВТОРАХ

### \* Дрень Елена Владимировна,

аспирант, лаборант-исследователь;  
адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;  
ORCID: 0000-0002-5469-7638;  
eLibrary SPIN: 7469-2856;  
e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru

### Ляпина Ирина Николаевна, канд. мед. наук,

старший научный сотрудник;  
ORCID: 0000-0002-4649-5921;  
eLibrary SPIN: 4741-6753;  
e-mail: zaviirina@mail.ru

### Печерина Тамара Борзалиевна, д-р мед. наук,

заведующая лабораторией;  
ORCID: 0000-0002-4771-484X;  
eLibrary SPIN: 6780-9141;  
e-mail: tb.pechorina@gmail.com

### Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор,

академик РАН, директор института;  
ORCID: 0000-0002-4642-3610;  
eLibrary SPIN: 5373-7620;  
e-mail: barbol@kemcardio.ru

## AUTHORS INFO

### \* Elena V. Dren', graduate student, laboratory researcher;

address: 6 Sosnovyi blvd., 650002, Kemerovo, Russia;  
ORCID: 0000-0002-5469-7638;  
eLibrary SPIN: 7469-2856;  
e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru

### Irina N. Lyapina, MD, Cand. Sci. (Med.), senior researcher;

ORCID: 0000-0002-4649-5921;  
eLibrary SPIN: 4741-6753;  
e-mail: zaviirina@mail.ru

### Tamara B. Pecherina, MD, Dr. Sci. (Med.), laboratory head;

ORCID: 0000-0002-4771-484X;  
eLibrary SPIN: 6780-9141;  
e-mail: tb.pechorina@gmail.com

### Olga L. Barbarash, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Academician of RAS, head of institution;  
ORCID: 0000-0002-4642-3610;  
eLibrary SPIN: 5373-7620;  
e-mail: barbol@kemcardio.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

# Интерлейкин-38 и сердечно-сосудистая патология: обзор литературы

А.М. Алиева, И.Е. Байкова, Т.В. Пинчук, И.А. Котикова, И.Г. Никитин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Кардиоваскулярная патология — основная причина заболеваемости и смертности населения во всём мире. Важной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых биологических маркёров. Интерес учёных активно сосредоточен на изучении интерлейкина (IL) 38. IL-38 — противовоспалительный цитокин, член семейства IL-1. Целью нашей работы было проанализировать данные литературы, посвящённые изучению IL-38 в роли сердечно-сосудистого биологического маркёра. Проведён анализ источников литературы, включавший все релевантные публикации в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary (РИНЦ), Google Scholar, Science Direct. Глубина поиска составила 9 лет. Известно, что IL-38 обнаруживается в коже, сердце, плаценте, печени плода, селезёнке, тимусе и активированных В-клетках миндалин. Белок IL-38 идентифицируется в плазме и сыворотке крови и клеточных культурах человека методом иммуноферментного анализа. IL-38 регулирует иммунные и воспалительные реакции, связываясь со своими рецепторами и активируя нисходящие сигналы. Дефицит IL-38 связан с усилением системного воспаления при старении, сердечно-сосудистой патологии и метаболических заболеваниях. В настоящее время накоплено не так много клинических и экспериментальных данных в отношении влияния IL-38 на сердечно-сосудистую систему, но ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможность его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии IL-38, вероятно, окажется многообещающей стратегией для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркёры; интерлейкин-38.

## Как цитировать:

Алиева А.М., Байкова И.Е., Пинчук Т.В., Котикова И.А., Никитин И.Г. Интерлейкин-38 и сердечно-сосудистая патология: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т 14, № 4. С. 283–293. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

# Interleukin-38 and cardiovascular pathology: literature review

Amina M. Alieva, Irina E. Baykova, Tatiana V. Pinchuk, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## ABSTRACT

Cardiovascular pathology is a leading cause of morbidity and mortality. An important task of modern cardiology is the search and study of new biological markers. Scientists' interest is actively focused on the study of interleukin-38. Interleukin-38 is an anti-inflammatory cytokine and a member of the interleukin-1 family. This study aimed to analyze literature sources devoted to the study of interleukin-38 as a cardiovascular biological marker. Literature sources, including all relevant publications in PubMed (MEDLINE), RSCI, Google Scholar, and Science Direct, were analyzed. The search depth was 9 years. Interleukin-38 is found in the skin, heart, placenta, fetal liver, spleen, thymus, and activated B cells of the tonsils. Interleukin-38 protein is detected in human plasma, serum, and cell cultures by enzyme-linked immunosorbent assay. Interleukin-38 regulates immune and inflammatory responses by binding to its receptors and activating downstream signals. Its deficiency is associated with increased systemic inflammation in aging, cardiovascular diseases, and metabolic diseases. Currently, not much clinical and experimental data have been accumulated regarding the effect of interleukin-38 on the cardiovascular system; however, further studies are expected to demonstrate the possibility of its use as an additional laboratory tool for diagnosis and assessment of prognosis in patients with cardiac problems. Regulating the concentration and expression of interleukin-38 is a promising strategy for the treatment of cardiovascular diseases.

**Keywords:** cardiovascular diseases; biological markers; interleukin-38.

## To cite this article:

Alieva AM, Baykova IE, Pinchuk TV, Kotikova IA, Nikitin IG. Interleukin-38 and cardiovascular pathology: literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(4):283–293. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

Received: 06.11.2023

Accepted: 09.11.2023

Published online: 14.12.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина заболеваемости и смертности населения в развитых странах мира [1, 2]. Важной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным критерием оценки эффективности лечения, выступать в роли прогностического маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и значимого инструмента стратификации риска [4–6].

В настоящее время интерес учёных сосредоточен на анализе интерлейкина-38 (ИЛ-38, interleukin-38, IL-38) при различной патологии [7–9]. Интерлейкины — это группа цитокинов, в основном синтезируемая лейкоцитами [10]. Цитокины представляют собой небольшие растворимые секретируемые белки, которые участвуют в ауто-, пара- и эндокринной передаче сигналов, обеспечивая широкий спектр физиологических функций, включая регуляцию иммунитета, воспаления, пролиферацию и рост клеток [10]. IL-38 — противовоспалительный цитокин, член семейства IL-1 [10]. Семейство IL-1 можно разделить на 2 типа: про- (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$ ) и противовоспалительные (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-37 и IL-38; табл. 1) цитокины [9, 10].

IL-38 был впервые обнаружен *in silico* и клонирован Н. Lin и соавт. в 2001 году; его первоначально назвали IL-1HY2 / IL-1F10 [11]. Доказано изменение уровня IL-38 при таких воспалительных заболеваниях, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, первичный синдром Шегрена [7–9, 12].

**Цель работы** — проанализировать источники, посвящённые изучению IL-38 в роли сердечно-сосудистого биологического маркера.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Поиск статей осуществляли в октябре 2023 года.

Мы провели анализ источников литературы, включавший все релевантные публикации с 06.11.2014 до 25.10.2023 в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary (РИНЦ), Google Scholar, Science Direct. Глубина поиска составила 9 лет. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «интерлейкин-38», «biological markers», «cardiovascular diseases», «interleukin-38». Всего было отобрано 88 статей. После удаления абстрактов статей, препринтов и неполнотекстовых публикаций выбрано 50 источников как наиболее соответствующих тематике исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Характеристики интерлейкина-38

IL-38 обнаружен в коже, сердце, плаценте, печени плода, селезёнке, тимусе и активированных В-клетках миндалин [12]. IL-38 имеет молекулярную формулу  $C_{757}H_{1164}N_{198}O_{226}S_9$ , изоэлектрическую точку 4,94, период полураспада 7 ч [12]. Молекулярная масса IL-38 составляет около 17 кДа [9]. Он принадлежит к подсемейству IL-36, которое также содержит IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36Ra, и может взаимодействовать с различными рецепторами (R), ингибируя экспрессию провоспалительных факторов [9]. IL-38 имеет 37% гомологию с IL-1Ra и 43% гомологию с IL-36Ra [9]. У человека ген IL-38 содержит 5 экзонов, расположен на хромосоме 2q13–14.1 между генами, кодирующими IL-1Ra и IL-36Ra [7]. IL-38 состоит из 12  $\beta$ -нитей, соединённых 11 петлями, организованными в  $\beta$ -трилистную конфигурацию [8].

IL-38 регулирует иммунные и воспалительные реакции, связываясь со своими рецепторами и активируя нисходящие сигналы [9, 13]. Он конкурентно связывается с рецептором IL-36R вместе с IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\gamma$  и IL-36 $\beta$  [9, 13]. Кроме того, IL-38 связывается с рецептором IL-1R1 вместе с IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , тем самым ингибируя рекрутирование

Таблица 1. Члены семейства IL-1

Table 1. IL-1 family members

| Семейство IL-1                                  | Рецептор | Корецептор | Функция               |
|-------------------------------------------------|----------|------------|-----------------------|
| IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$                    | IL-1R1   | IL-1R3     | Провоспалительная     |
| IL-1-Receptor Antagonist                        | IL-1R1   | NA         | Противовоспалительная |
| IL-18                                           | IL-1R5   | IL-1R7     | Провоспалительная     |
| IL-33                                           | IL-1R4   | IL-1R3     | Провоспалительная     |
| IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ | IL-1R6   | IL-1R3     | Провоспалительная     |
| IL-36-Receptor Antagonist                       | IL-1R6   | NA         | Противовоспалительная |
| IL-37                                           | IL-1R5   | IL-1R8     | Противовоспалительная |
| IL-38                                           | IL-1R6   | IL-1R9     | Противовоспалительная |

Примечание. IL — интерлейкин, R — рецептор.

Note. IL — interleukin, R — receptor.

IL-1RAcP (вспомогательный белок рецептора IL-1) и MyD88 (ген первичного ответа миелоидной дифференцировки) и активацию нисходящих сигнальных путей, таких как NF-κB (ядерный фактор каппа В), ERK (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), JNK (C-Jun N-концевая киназа), P38 (митоген-активируемая протеинкиназа) [8, 13]. IL-18 связывается с IL-18Rα и IL-18Rβ для рекрутирования MyD88 и активации нисходящих сигнальных путей [8, 9, 13]. IL-18BP (IL-18-связывающий белок) и IL-37 конкурируют с IL-18 за связывание с IL-18Rα, что предотвращает связывание IL-18 и блокирует передачу сигналов [8, 9, 13].

У IL-38 отсутствует специфический сайт расщепления CASP-1 (каспаса-1), и для его биологической активации необходим N-концевой процессинг [14, 15]. L. Teufel и соавт. сообщили, что расщеплённый IL-38 уменьшал активность JNK и AP-1 (белок-активатор), что приводило к снижению продукции IL-6 макрофагами при стимуляции IL-1β и уменьшению дифференцировки лимфоцитов в Th<sub>17</sub> (Т-хелперы 17-го типа) [15]. Кроме того, показано, что IL-38 снижал активацию mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и, следовательно, провоспалительную продукцию цитокинов, а также индукцию тренированного иммунитета у мышей [16].

IL-38 ингибировал пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток за счёт снижения экспрессии ангиогенных факторов, снижал интенсивность экспрессии IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF) α, тем самым подавляя ангиогенез [9]. F. Van de Veerdonk и соавт. оценивали выработку цитокинов в Т-клетках памяти, индуцированных *Candida albicans* (диплоидный грибок — форма дрожжеподобных грибов), после добавления рекомбинантного IL-38 [17]. Отмечено снижение содержания IL-22 и IL-17 в Т-лимфоцитах на 37 и 39% соответственно, что сопровождалось значительным снижением интенсивности Th<sub>17</sub>-связанного ответа. Кроме того, IL-38 уменьшал выработку IL-8 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) примерно на 42%. IL-36Ra продемонстрировал такой же эффект и подавлял выработку IL-8 примерно на 73%. В целом эти данные свидетельствуют в пользу противовоспалительной роли IL-36Ra и IL-38 [17]. X. Yuan и соавт. сообщили, что IL-38 ингибировал выработку воспалительных цитокинов (TNF-α, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, IL-1β, IL-17) в липополисахарид (LPS)-индуцированных клетках THP1 (моноцитарная клеточная линия человека, полученная от пациента с острым моноцитарным лейкозом) [18]. Согласно данным Y. Na и соавт., IL-38 уменьшал воспаление кожи, регулируя γδТ-клетки (Т-лимфоциты, сочетающие в себе свойства клеток как врождённого, так и приобретённого иммунитета), и ограничивал выработку IL-17 [19]. IL-38, секретируемый апоптотическими клетками, ограничивал выработку цитокинов в макрофагах и тем самым регулировал последующие воспалительные реакции [18, 20]. На моделях сепсиса у мышей Y. Ge и соавт. обнаружили, что IL-38 был связан с усилением иммуносупрессивных реакций,

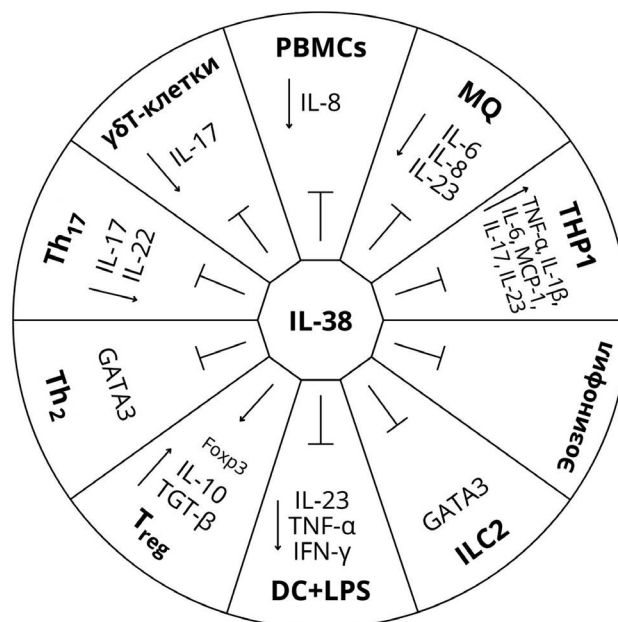


Рис. 1. Биологическая функция IL-38.

Примечание. DC — дендритные клетки, GATA-3 — транскрипционный фактор, FOXP3 (scurfin) — белок, вовлечённый в иммунные реакции, GLUT4 — глюкозный транспортер типа 4, IL — интерлейкин, LPS — липополисахарид, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MQ — макрофаг, PBMC — мононуклеарные клетки периферической крови, γδТ-клетки — Т-лимфоциты, сочетающие в себе свойства клеток как врождённого, так и приобретённого иммунитета, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, Th<sub>2</sub> — Т-хелперы 2-го типа, Th<sub>17</sub> — Т-хелперы 17-го типа, THP-1 — моноцитарная клеточная линия человека, полученная от пациента с острым моноцитарным лейкозом, TNF-α — фактор некроза опухоли α, T<sub>reg</sub> — регуляторные Т-клетки.

Fig. 1. Biological function of interleukin-38.

Note. DC — dendritic cells, GATA-3 — transcription factor, FOXP3 (scurfin) — protein involved in immune responses, GLUT4 — glucose transporter type 4, IL — interleukin, ILC2 — type 2 innate immune lymphoid cells, LPS — lipopolysaccharide, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1, MQ — macrophage, PBMC — peripheral blood mononuclear cells, γδT cells — T-lymphocytes combining the properties of both innate and acquired immunity cells, TGF-β — transforming growth factor β, Th<sub>2</sub> — type 2 T-helper cells, Th<sub>17</sub> — type 17 T-helper cells, THP-1 — human monocytic cell line derived from a patient with acute monocytic leukemia, TNF-α — tumor necrosis factor α, T<sub>reg</sub> — regulatory T-cells.

вероятно, за счёт повышения активности CD4 (клетки-хелперы) / CD25 (белок из группы дифференцировочных антигенов лейкоцитов) / T<sub>reg</sub> (регуляторные Т-клетки) [21]. При инфаркте миокарда (ИМ) у мышей воздействие на дендритные клетки (ДК, DC) LPS и IL-38 влияло на функции этих клеток за счёт уменьшения количества CD40 (TNFRSF5, член 5-го суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли) и CD86 (мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессированный на антигенпредставляющих клетках), а также IL-23, интерферона (IFN) γ и TNF-α [22]. Согласно сведениям X. Sun и соавт., при астме аллергического генеза IL-38 снижал накопление

эозинофилов и число  $Th_2$ ,  $Th_{17}$  и ILC2 (лимфоидные клетки врождённого иммунитета 2-го типа), но увеличивал долю  $T_{reg}$  [23]. У мышей с сепсисом IL-38 стимулировал и амплифицировал  $T_{reg}$ , но уменьшал пролиферацию эффекторных Т-клеток [21]. Перечисленные исследования в основном демонстрируют противовоспалительную роль IL-38, обусловленную связыванием с IL-36R или IL-1R1, однако несколько работ показали, что IL-38 выполнял как про-, так и противовоспалительную функцию в зависимости от дозы, типа рецептора и длины цитокина (полная или укороченная форма) [14]. Например, при использовании DC, полученных из моноцитов крови человека, IL-38, а также IL-36Ra увеличивали уровень LPS-индуцированного IL-6 в 2 раза [17]. Укорочение N-конца влияло на функцию IL-38, поскольку укороченный IL-38 проявлял более высокий уровень биологической активности по сравнению с полно-размерной формой [14, 19]. J. Mora и соавт. установили, что, хотя предшественник IL-38 и увеличивал продукцию IL-6 человеческими макрофагами, усечённая форма IL-38 способствовала снижению уровня IL-6 посредством влияния на фосфорилирование JNK и последующей активации AP-1 [14]. Пока не совсем понятно, почему IL-38 оказывает такое разнонаправленное влияние, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [7]. На рис. 1 схематично представлена биологическая функция IL-38.

В своём исследовании D. de Graaf и соавт. (2021) оценили противовоспалительные свойства IL-38 у мышей с артритом и системным воспалением. В DC костного мозга мышей предшественники IL-38 человека и мыши с усечением 2 N-концевых аминокислот подавляли LPS-индуцированный IL-6. Рекombинантный человеческий IL-38 был исследован на предмет иммуномодулирующего потенциала с использованием 4 мышиных моделей воспалительных заболеваний: артрит, индуцированный компонентами клеточной стенки (SCW); артрит, индуцированный кристаллами моноурата натрия (MSU); перитонит и системный эндотоксикоз. В каждой из этих моделей IL-38 значительно подавлял воспаление. При SCW и MSU отёк суставов, приток воспалительных клеток и синовиальные уровни IL-1 $\beta$  и IL-6 снизились на 50% и более. Эти супрессивные свойства IL-38 при SCW не зависели от противовоспалительного корецептора IL-1R8. При перитоните содержание IL-6 в плазме крови снизилось на 65–70%. В модели эндотоксикоза введение IL-38 подавляло выработку IL-6 и TNF- $\alpha$ . В культивированном костном мозге *ex vivo* LPS-индуцированные IL-6 и TNF- $\alpha$  снизились на 75–90%. В целом IL-38 проявлял широкие противовоспалительные свойства в моделях системного и местного воспаления и, следовательно, может оказаться эффективным вариантом для терапии [24].

Y. Ge и соавт. (2021) показали, что в перитонеальных макрофагах мышей LPS активировал IL-38 и его рецептор IL-36R, в результате чего IL-38 сместил макрофаги с фенотипа  $M_1$  на  $M_2$ . Более того, действия одного только IL-38 было достаточно для ингибирования апоптоза макрофагов и LPS-индуцированной активации доменов NLRP3

(криопирин). Эти эффекты были частично устранены снижением регуляции IL-38. Также, согласно полученным результатам, у мышей с сепсисом IL-38 заметно снижал концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и значимо улучшал выживаемость. И наоборот: блокада IL-38 приводила к летальности. В совокупности эти результаты позиционируют IL-38 как мощный иммуномодулятор, который уменьшает воспаление путём подавления апоптоза макрофагов и снижения активности NLRP3. Таким образом, IL-38 может помочь защитить органы от повреждений, связанных с сепсисом [25].

## Обнаружение в крови

Белок IL-38 обнаруживается в плазме и сыворотке крови и клеточных культурах человека методом иммуноферментного анализа [8, 15]. Однако IL-38 может связываться с плазменными факторами, и для сравнительных исследований требуется стандартизация обнаружения IL-38, например, путём сравнения с вестерн-блоттингом [8, 15]. Кроме того, следует изучить влияние растворимых корецепторов на IL-38, а также взаимодействия с другими циркулирующими белками [8, 15]. Согласно данным литературы, референсные значения IL-38 находятся в диапазоне от 30,0 до 1403,2 пг/мл [8, 15].

## Экспериментальные и клинические исследования, посвящённые изучению роли интерлейкина-38 при кардиоваскулярной патологии

D. De Graaf и соавт. (2021) сообщили, что концентрации IL-38 в плазме крови у 288 здоровых европейцев положительно коррелировали с числом циркулирующих В-клеток памяти. Концентрации IL-38 отрицательно коррелировали с возрастом ( $p=0,02$ ) и оставались стабильными у 48 пациентов в течение 12 мес. По сравнению с первичными кератиноцитами, экспрессия IL-38 в CD19 (В-лимфоцитарный антиген CD19 — белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов) из PBMC была ниже, в то время как клеточно-ассоциированная экспрессия IL-38 была сопоставима. *In vitro* IL-38 высвобождался из CD19 после стимуляции ритуксимабом. Внутривенное введение LPS у людей не привело к индуцированию циркулирующего IL-38 по сравнению со 100-кратной индукцией IL-6 и антагониста рецепторов IL-1. В когорте из 296 человек с индексом массы тела  $>27$  кг/м<sup>2</sup> и с высоким риском развития ССЗ концентрации IL-38 в плазме крови были значительно ниже, чем у здоровых людей ( $p < 0,0001$ ), самые низкие концентрации наблюдали у лиц с метаболическим синдромом ( $p < 0,05$ ). Содержание IL-38 также обратно коррелировало с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP;  $p < 0,01$ ), IL-6, IL-1Ra и лептина ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что относительный дефицит IL-38 связан с усилением системного воспаления при старении, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях [26].

Как известно, гиперлипидемия является фактором риска развития атеросклероза, приводящего к инфарктам, ишемической болезни сердца и ИМ [27]. Кроме того, гиперлипидемия ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и неалкогольной жировой болезнью печени. Каждое из этих состояний служит «драйвером» метаболического синдрома [27]. У пациентов с гиперлипидемией концентрации циркулирующего IL-38 и экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в PBMC были повышены, а более высокие концентрации IL-38 в плазме крови ассоциировались с большим снижением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после терапии статинами [28, 29].

N. Yang и соавт. (2018) обнаружили, что сывороточные уровни мРНК IL-38 и IL-38 в PBMC пациентов с гиперлипидемией были повышены. *In vitro* показано, что этот цитокин может ингибировать секрецию IL-6, CRP и IL-1 $\beta$  в PBMC у данной категории больных. Хотя уровень IL-38 повышался во время развития гиперлипидемии у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров, сверхэкспрессия IL-38, обусловленная аденоассоциированным вирусом, подавляла этот процесс. Более того, сверхэкспрессия исследуемого цитокина значительно снижала уровень общего холестерина (ОХ), ЛПНП и триглицеридов (ТГ). IL-38 также уменьшал интенсивность экспрессии таких провоспалительных факторов, как IL-1 $\beta$ , IL-6 и С-реактивный белок [29].

Ожирение тесно связано с субклиническим воспалением — подтипом системного воспалительного процесса, характеризующимся воспалительными реакциями низкой интенсивности [30]. Клинические данные убедительно продемонстрировали ассоциации между ожирением и уровнями провоспалительных цитокинов в крови [31]. IL-38 ингибировал дифференцировку преадипоцитов, усиливал экспрессию транскрипционного фактора GATA-3, снижал синтез ТГ и уменьшал размеры адипоцитов [9]. Кроме того, IL-38 подавлял высвобождение IL-1 $\beta$ , IL-6 и MCP-1 (монокитарный хемотаксический белок 1), а также уровни ОХ, ТГ и ЛПНП, тем самым улучшая метаболизм липидов и глюкозы и снижая риск развития ССЗ [9, 28, 32]. У мышей с ожирением перенос плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), кодирующей IL-38, привёл к уменьшению объёма жировой ткани, накоплению жира в печени и ИР [33]. Перенос гена IL-38 также способствовал снижению содержания таких воспалительных цитокинов, как IL-1 $\beta$ , MCP-1 и IL-6 [33]. Согласно данным Y. Li и соавт., IL-38 увеличивал интенсивность экспрессии мРНК транскрипционного фактора GATA-3, GLUT4 (глюкозный транспортёр типа 4) и ингибировал секрецию IL-1 $\beta$ , IL-6 и MCP-1 клетками 3T3-L1 [34]. Таким образом, в совокупности эти исследования показали, что IL-38 может быть использован как многообещающий инструмент для лечения ожирения и ИР.

Доказано, что воспаление тесно связано с патогенезом сахарного диабета 2-го типа (СД2) [35]. F. Gurau и соавт. (2021) оценивали уровни IL-38 в плазме крови у пациентов с СД2 и у здоровых людей. Концентрация IL-38 в плазме

крови была выше у пациентов с СД2, чем у здоровых лиц, и положительно коррелировала с соотношением талии и бёдер, концентрациями HbA<sub>1c</sub> (гликированный гемоглобин), мочевой кислоты, активностью печёночных ферментов, содержанием ТГ. Пациенты, страдающие диабетической нефропатией, имели самое высокое содержание IL-38 [36]. Y. Liu и соавт. (2020) обследовали детей с недавно диагностированным СД2 (группа контроля — здоровые дети). Более высокий уровень IL-38 был связан с ИР [37].

Как известно, хроническое воспаление, вызванное иммунными клетками и их медиаторами, характерно для атеросклероза [38]. Согласно сведениям X. Zhang и соавт., при атеросклерозе IL-38 подавлял активность MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), NK-кВ и других сигнальных путей, связанных с воспалением [39]. A. Esmailzadeh и соавт. продемонстрировали, что IL-38 блокировал сигнальные пути NK-кВ, AP-1 и уменьшал образование атероматозного ядра [40].

Установлено, что развитие ИМ влечёт за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции [41]. В своём исследовании Y. Wei и соавт. (2020) обнаружили, что экспрессия IL-38 повышалась у мышей с ИМ, вызванным перевязкой коронарной артерии (КА). Кроме того, авторы показали, что после инъекции рекомбинантного IL-38 мышам произошло улучшение функции сердца, ограничение воспалительной реакции, уменьшение повреждения миокарда и выраженности фиброза миокарда. Результаты *in vitro* показали, что IL-38 влиял на фенотип DC, а толерогенные DC, обработанные IL-38, ослабляли адаптивный иммунный ответ при совместном культивировании с CD4 Т-клетками. Таким образом, IL-38 оказывает защитное действие при ремоделировании желудочков после ИМ, возможно, за счёт влияния на DC. Кроме того, IL-38, возможно, обладает терапевтическим потенциалом в лечении ИМ [22].

Y. Zhong и соавт. (2015) определяли концентрацию IL-38 в плазме крови у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМнST) (при поступлении, через 24, 48 ч и спустя 7 дней). Уровни IL-38 в плазме крови и экспрессия гена IL-38 в PBMC были значительно повышены у пациентов с ИМнST по сравнению с контрольной группой и зависели от времени, достигая максимума через 24 ч. Кроме того, уровни IL-38 в плазме крови были значительно сниженными у пациентов, получавших реперфузионное лечение, по сравнению с контрольной группой. Было показано, что у пациентов с ИМнST содержание IL-38 положительно коррелировало с концентрациями С-реактивного белка, сТNI (сердечный тропонин I) и NT-proBNP (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) и слабоотрицательно коррелировало с фракцией выброса левого желудочка. Таким образом, результаты этого исследования указывают на то, что IL-38 является потенциально новым биомаркёром при ИМнST [42].

Реперфузионная терапия — важный этап при остром ИМ [43]. Однако она может привести к парадоксальной

дисфункции кардиомиоцитов, известной как ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) [43]. Y. Wei и соавт. (2023) временно лигировали КА у мышей C57BL/6 для индукции модели ИРП. Авторы обнаружили, что ИРП приводило к экспрессии эндогенного IL-38, который в основном продуцировался локально инфильтрирующими макрофагами. Сверхэкспрессия IL-38 у мышей C57BL/6 уменьшала воспалительное повреждение и апоптоз миокарда после ишемии-реперфузии миокарда. IL-38 ингибировал индуцированное LPS воспаление макрофагов *in vitro*. Кардиомиоциты, совместно культивированные с супернатантом макрофагов, обработанных IL-38, показали более низкую скорость апоптоза, чем контрольные [44].

Доказано, что местное воспаление играет весомую роль в патогенезе дегенеративного аортального стеноза [45]. Обнаружено, что IL-38 ингибировал остеогенную активность в аортальном клапане, подавляя NLRP3 и CASP-1 [46].

Показано, что IL-38 является независимым фактором инсульта и смерти у пациентов с фибрилляцией предсердий [47, 48]. В своё исследование J. Ma и соавт. (2023) включили 299 пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий. В течение среднего периода наблюдения (около 28 нед) более высокие уровни IL-38 были связаны со смертностью от всех причин ( $p < 0,05$ ) [47].

Макрофаги играют решающую роль в формировании аневризмы брюшной аорты (АБА) посредством воспалительной реакции и дегенерации внеклеточного матрикса [48, 49]. S. Kurose и соавт. (2023) изучали мышей C57BL/6J с АБА, индуцированной ангиотензином II. IL-38 снижал частоту образования АБА наряду со снижением накопления макрофагов M<sub>1</sub> и экспрессии матриксной металлопротеиназы (MMP)-2, MMP-9 в стенке АБА. Активность макрофагов, включая стимулированную продукцию оксида азота, MMP-2 и MMP-9, а также веретенообразные изменения значительно подавлялись IL-38. Кроме того, авторы обнаружили, что ингибирование фосфорилирования P38 снижало влияние IL-38 на регуляцию макрофагов, уменьшало частоту возникновения АБА, что свидетельствует в пользу того, что защитные эффекты IL-38 зависят от пути P38. Таким образом, IL-38 играет защитную функцию при данной патологии посредством регуляции накопления макрофагов в стенке аорты и модуляции воспалительного фенотипа. Использование IL-38 может стать новым методом лечения людей с АБА [49].

Большой интерес представляет работа F. Xu и соавт. (2018). Исследователи измеряли концентрации IL-38 в крови у взрослых и детей с сепсисом. Также использовали мышинные модели эндотоксемии, вызванной LPS, и сепсиса, индуцированного перевязкой и пункцией слепой кишки (CLP), оценивали влияние IL-38 на выживаемость, воспаление, повреждение тканей и бактериальный клиренс. Содержание IL-38 в сыворотке крови оказалось значительно повышено у взрослых и детей с сепсисом по сравнению со здоровыми взрослыми и детьми (группа контроля). При сепсисе повышенный уровень IL-38 отрицательно

коррелировал с числом лейкоцитов, содержанием IL-6 и TNF- $\alpha$ . Антитела против IL-38 ухудшали выживаемость, а рекомбинантный IL-38 улучшал выживаемость в мышинных моделях эндотоксемии, индуцированной LPS, и сепсиса, вызванного CLP. При сепсисе, индуцированном CLP, введение IL-38 снижало воспалительную реакцию, о чём свидетельствовали более низкие концентрации IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IL-27, CXCL1 (хемокиновый лиганд 1), CCL2 (хемокиновый лиганд 2), а также уменьшало повреждение тканей. Кроме того, IL-38 увеличивал бактериальный клиренс при полимикробном сепсисе, индуцированном CLP. Эти результаты позволяют предположить, что IL-38 уменьшает выраженность воспаления и увеличивает бактериальный клиренс при сепсисе; этот цитокин может стать новым инструментом для лечения сепсиса [50].

Таким образом, данные вышеперечисленных экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что IL-38 может быть использован в качестве потенциального биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире существуют высокие технологии для идентификации новых биомаркеров, вследствие чего необходимо создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Изменение содержания IL-38 обнаружено при многих воспалительных заболеваниях. Несмотря на то, что IL-38 предположительно играет защитную роль при воспалении, его регуляторный механизм и связанная с ним передача сигналов остаются в значительной степени неизвестными. Между тем IL-38 может стать терапевтическим методом для лечения воспалительных заболеваний.

На момент написания этой статьи накоплено не так много клинических и экспериментальных данных в отношении влияния IL-38 на сердечно-сосудистую систему, но уже сейчас можно сказать, что полученные сведения указывают на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки IL-38. В отечественной медицинской литературе данные об IL-38 практически отсутствуют, а единичные замечания имеют отношение либо к лабораторным методикам определения этого цитокина, либо к упоминаниям наряду с другими цитокинами в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Однако важность проведения дальнейших исследований, в том числе и на территории Российской Федерации, не вызывает сомнений. Результаты этих исследований позволят сделать окончательный вывод о возможности использования IL-38 в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и для оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и интенсивности экспрессии IL-38, вероятно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск источников литературы, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; И.Е. Байкова — кооперация авторского состава, редактирование текста статьи; Т.В. Пинчук — редактирование текста статьи; И.А. Котикова — поиск источников литературы; И.Г. Никитин — научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

**Источник финансирования.** Не указан.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 7. С. 3983. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3983
2. Алиева А.М., Голухова Е.З., Пинчук Т.В. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 6. С. 47–52. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52
3. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // Кардиология. 2021. Т. 61, № 5. С. 4–16. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
4. Жаткина М.В., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., и др. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 6. С. 4559. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4559
5. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы) // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
7. Haghsheenas M.R., Zamir M.R., Sadeghi M., et al. Clinical relevance and therapeutic potential of IL-38 in immune and non-immune-related disorders // Eur Cytokine Netw. 2022. Vol. 33, N 3. P. 54–69. doi: 10.1684/ecn.2022.0480
8. de Graaf D.M., Teufel L.U., Joosten L.A.B., Dinarello C.A. Interleukin-38 in Health and Disease // Cytokine. 2022. N 152. P. 155824. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155824
9. Chen W., Xi S., Ke Y., Lei Y. The emerging role of IL-38 in diseases: A comprehensive review // Immun Inflamm Dis. 2023. Vol. 11, N 8. P. e991. doi: 10.1002/iid3.991
10. Алиева А.М., Кисляков В.А., Воронкова К.В., и др. Интерлейкин 1 — биологический маркер при сердечной недостаточности // Архивъ внутренней медицины. 2022. Т. 12, № 6. С. 422–429. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429
11. Lin H., Ho A.S., Haley-Vicente D., et al. Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member // J Biol Chem. 2001. Vol. 276, N 23. P. 20597–20602. doi: 10.1074/jbc.M010095200

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** A.M. Alieva — conception, search for literary sources, text writing, and final editing of the manuscript; I.E. Baykova — collaboration of authors, text editing; T.V. Pinchuk — text editing; I.A. Kotikova — search for literary sources; I.G. Nikitin — scientific advice, approval of the final manuscript.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

12. Xia H.S., Liu Y., Fu Y., et al. Biology of interleukin-38 and its role in chronic inflammatory diseases // Int Immunopharmacol. 2021. N 95. P. 107528. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107528
13. Li Z., Ding Y., Peng Y., et al. Effects of IL-38 on Macrophages and Myocardial Ischemic Injury // Front Immunol. 2022. N 13. P. 894002. doi: 10.3389/fimmu.2022.894002
14. Mora J., Schlemmer A., Wittig I., et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses // J Mol Cell Biol. 2016. Vol. 8, N 5. P. 426–438. doi: 10.1093/jmcb/mjw006
15. Teufel L.U., de Graaf D.M., Netea M.G., et al. Circulating interleukin-38 concentrations in healthy adults // Front Immunol. 2022. N 13. P. 964365. doi: 10.3389/fimmu.2022.964365
16. de Graaf D.M., Teufel L.U., van de Veerdonk F.L., et al. IL-38 prevents induction of trained immunity by inhibition of mTOR signaling // J Leukoc Biol. 2021. Vol. 110, N 5. P. 907–915. doi: 10.1002/JLB.3A0220-143RRR
17. van de Veerdonk F.L., Stoeckman A.K., Wu G., et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist // Proc Natl Acad Sci U S A. 2012. Vol. 109, N 8. P. 3001–3005. doi: 10.1073/pnas.1121534109
18. Юань С.Л., Ли Ю., Пань С.Х. и др. Продукция рекомбинантного интерлейкина-38 человека и его ингибиторное действие на экспрессию провоспалительных цитокинов в клетках THP-1 // Молекулярная биология. 2016. Т. 50, № 3. С. 466–473. doi: 10.7868/S0026898416030137
19. Han Y., Mora J., Huard A., et al. IL-38 Ameliorates Skin Inflammation and Limits IL-17 Production from  $\gamma\delta$  T Cells // Cell Rep. 2019. Vol. 27, N 3. P. 835.e5–846.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.082
20. Zarrabi M., Nazarinia M., Rahimi Jaber A., et al. Elevated IL-38 Serum Levels in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis and Systemic Sclerosis Patients // Med Princ Pract. 2021. Vol. 30, N 2. P. 146–153. doi: 10.1159/000510915
21. Ge Y., Huang M., Wu Y., et al. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells // J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 2. P. 2027–2039. doi: 10.1111/jcmm.14902
22. Wei Y., Lan Y., Zhong Y., et al. Interleukin-38 alleviates cardiac remodelling after myocardial infarction // J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 1. P. 371–384. doi: 10.1111/jcmm.14741
23. Sun X., Hou T., Cheung E., et al. Anti-inflammatory mechanisms of the novel cytokine interleukin-38 in allergic asthma // Cell Mol Immunol. 2020. Vol. 17, N 6. P. 631–646. doi: 10.1038/s41423-019-0300-7

24. de Graaf D.M., Maas R.J.A., Smeekens S.P., et al. Human recombinant interleukin-38 suppresses inflammation in mouse models of local and systemic disease // *Cytokine*. 2021. N 137. P. 155334. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155334
25. Ge Y., Chen J., Hu Y., et al. IL-38 Alleviates Inflammation in Sepsis in Mice by Inhibiting Macrophage Apoptosis and Activation of the NLRP3 Inflammasome // *Mediators Inflamm*. 2021. N 2021. P. 6370911. doi: 10.1155/2021/6370911
26. de Graaf D.M., Jaeger M., van den Munckhof I.C.L., et al. Reduced concentrations of the B cell cytokine interleukin 38 are associated with cardiovascular disease risk in overweight subjects // *Eur J Immunol*. 2021. Vol. 51, N 3. P. 662–671. doi: 10.1002/eji.201948390
27. Mainieri F., La Bella S., Chiarelli F. Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, N 3. P. 809. doi: 10.3390/biomedicines11030809
28. Cao J., Hua L., Zhang S., et al. Serum interleukin-38 levels correlated with insulin resistance, liver injury and lipids in non-alcoholic fatty liver disease // *Lipids Health Dis*. 2022. Vol. 21, N 1. P. 70. doi: 10.1186/s12944-022-01676-0
29. Yang N., Song Y., Dong B., et al. Elevated interleukin-38 level associates with clinical response to atorvastatin in patients with hyperlipidemia // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 49, N 2. P. 653–661. doi: 10.1159/000493029
30. Юдаева А.Д., Стафеев Ю.С., Мичурина С.С., и др. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях // *Сахарный диабет*. 2023. Т. 26, № 1. С. 75–81. doi: 10.14341/DM12981
31. Jin X., Qiu T., Li L., et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases // *Acta Pharm Sin B*. 2023. Vol. 13, N 6. P. 2403–2424. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.012
32. Huang G., Li M., Tian X., et al. The Emerging Roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in Diabetes Mellitus and its Complications // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022. Vol. 22, N 10. P. 997–1008. doi: 10.2174/1871530322666220113142533
33. Xu K., Sun J., Chen S., et al. Hydrodynamic delivery of IL-38 gene alleviates obesity-induced inflammation and insulin resistance // *Biochem Biophys Res Commun*. 2019. Vol. 508, N 1. P. 198–202. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.114
34. Li Y., Chen S., Sun J., et al. Interleukin-38 inhibits adipogenesis and inflammatory cytokine production in 3T3-L1 preadipocytes // *Cell Biol Int*. 2020. Vol. 44, N 11. P. 2357–2362. doi: 10.1002/cbin.11428
35. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., и др. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. 2021. Т. 24, № 4. С. 334–341. doi: 10.14341/DM12746
36. Gurau F., Silvestrini A., Matakchione G., et al. Plasma levels of interleukin-38 in healthy aging and in type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. 2021. N 171. P. 108585. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108585
37. Liu Y., Chen T., Zhou F., et al. Interleukin-38 increases the insulin sensitivity in children with the type 2 diabetes // *Int Immunopharmacol*. 2020. N 82. P. 106264. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106264
38. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F., et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
39. Zhang X.H., Li Y., Zhou L., Tian G.P. Interleukin-38 in atherosclerosis // *Clin Chim Acta*. 2022. N 536. P. 86–93. doi: 10.1016/j.cca.2022.09.017
40. Esmailzadeh A., Pouyan S., Erfanmanesh M. Is Interleukin-38 a key player cytokine in atherosclerosis immune gene therapy? // *Med Hypotheses*. 2019. N 125. P. 139–143. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.048
41. Li T., Yan Z., Fan Y., et al. Cardiac repair after myocardial infarction: A two-sided role of inflammation-mediated // *Front Cardiovasc Med*. 2023. N 9. P. 1077290. doi: 10.3389/fcvm.2022.1077290
42. Zhong Y., Yu K., Wang X., et al. Elevated Plasma IL-38 Concentrations in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Their Dynamics after Reperfusion Treatment // *Mediators Inflamm*. 2015. N 2015. P. 490120. doi: 10.1155/2015/490120
43. Ягудин Т.А., Шабанова А.Т., Хонг-Ю Лиу. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда // *Креативная хирургия и онкология*. 2018. Т. 8, № 3. С. 216–224. doi: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224
44. Wei Y., Xing J., Su X., et al. IL-38 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting macrophage inflammation // *Immun Inflamm Dis*. 2023. Vol. 11, N 6. P. e898. doi: 10.1002/iid3.898
45. Yu Chen H., Dina C., Small A.M., et al. Dyslipidemia, inflammation, calcification, and adiposity in aortic stenosis: a genome-wide study // *Eur Heart J*. 2023. Vol. 44, N 21. P. 1927–1939. doi: 10.1093/eurheartj/ehad142
46. The E., de Graaf D.M., Zhai Y., et al. Interleukin 38 alleviates aortic valve calcification by inhibition of NLRP3 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022. Vol. 119, N 36. P. e2202577119. doi: 10.1073/pnas.2202577119
47. Ma J., Wu N., Yuan Z., et al. Prognostic value of interleukin-34 and interleukin-38 in patients with newly diagnosed atrial fibrillation // *Front Cardiovasc Med*. 2023. N 9. P. 1072164. doi: 10.3389/fcvm.2022.1072164
48. Wu Z., Luo C., Zheng B. Progress of Research into the Interleukin-1 Family in Cardiovascular Disease // *J Inflamm Res*. 2022. N 15. P. 6683–6694. doi: 10.2147/JIR.S390915
49. Kurose S., Matsubara Y., Yoshino S., et al. Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner // *Physiol Rep*. 2023. Vol. 11, N 2. P. e15581. doi: 10.14814/phy2.15581
50. Xu F., Lin S., Yan X., et al. Interleukin 38 Protects Against Lethal Sepsis // *J Infect Dis*. 2018. Vol. 218, N 7. P. 1175–1184. doi: 10.1093/infdis/jiy289

## REFERENCES

- Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3983
- Alieva AM, Golukhova EZ, Pinchuk TV. Heart rate variability in chronic heart failure (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(6):47–52. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52
- Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4–16. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
- Zhatkina MV, Metelskaya VA, Gavrilova NE, et al. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4559. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4559
- Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
- Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
- Haghsheenas MR, Zamir MR, Sadeghi M, et al. Clinical relevance and therapeutic potential of IL-38 in immune and non-immune-related disorders. *Eur Cytokine Netw*. 2022;33(3):54–69. doi: 10.1684/ecn.2022.0480
- de Graaf DM, Teufel LU, Joosten LAB, Dinarello CA. Interleukin-38 in Health and Disease. *Cytokine*. 2022;(152):155824. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155824
- Chen W, Xi S, Ke Y, Lei Y. The emerging role of IL-38 in diseases: A comprehensive review. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(8):e991. doi: 10.1002/iid3.991
- Alieva AM, Kislyakov VA, Voronkova KV, et al. Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(6):422–429. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429
- Lin H, Ho AS, Haley-Vicente D, et al. Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member. *J Biol Chem*. 2001;276(23):20597–20602. doi: 10.1074/jbc.M010095200
- Xia HS, Liu Y, Fu Y, et al. Biology of interleukin-38 and its role in chronic inflammatory diseases. *Int Immunopharmacol*. 2021;(95):107528. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107528
- Li Z, Ding Y, Peng Y, et al. Effects of IL-38 on Macrophages and Myocardial Ischemic Injury. *Front Immunol*. 2022;(13):894002. doi: 10.3389/fimmu.2022.894002
- Mora J, Schlemmer A, Wittig I, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(5):426–438. doi: 10.1093/jmcb/mjw006
- Teufel LU, de Graaf DM, Netea MG, et al. Circulating interleukin-38 concentrations in healthy adults. *Front Immunol*. 2022;(13):964365. doi: 10.3389/fimmu.2022.964365
- de Graaf DM, Teufel LU, van de Veerdonk FL, et al. IL-38 prevents induction of trained immunity by inhibition of mTOR signaling. *J Leukoc Biol*. 2021;110(5):907–915. doi: 10.1002/JLB.3A0220-143RRR
- van de Veerdonk FL, Stoeckman AK, Wu G, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(8):3001–3005. doi: 10.1073/pnas.1121534109
- Yuan XL, Li Y, Pan XH, et al. Production of recombinant human interleukin-38 and its inhibitory effect on the expression of proinflammatory cytokines in THP-1 cells. *Mol Biol (Mosk)*. 2016;50(3):466–473. (In Russ). doi: 10.7868/S0026898416030137
- Han Y, Mora J, Huard A, et al. IL-38 Ameliorates Skin Inflammation and Limits IL-17 Production from  $\gamma\delta$  T Cells. *Cell Rep*. 2019;27(3):835.e5–846.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.082
- Zarrabi M, Nazarinia M, Rahimi Jaber A, et al. Elevated IL-38 Serum Levels in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis and Systemic Sclerosis Patients. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):146–153. doi: 10.1159/000510915
- Ge Y, Huang M, Wu Y, et al. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Cell Mol Med*. 2020;24(2):2027–2039. doi: 10.1111/jcmm.14902
- Wei Y, Lan Y, Zhong Y, et al. Interleukin-38 alleviates cardiac remodelling after myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):371–384. doi: 10.1111/jcmm.14741
- Sun X, Hou T, Cheung E, et al. Anti-inflammatory mechanisms of the novel cytokine interleukin-38 in allergic asthma. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):631–646. doi: 10.1038/s41423-019-0300-7
- de Graaf DM, Maas RJA, Smeekens SP, et al. Human recombinant interleukin-38 suppresses inflammation in mouse models of local and systemic disease. *Cytokine*. 2021;(137):155334. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155334
- Ge Y, Chen J, Hu Y, et al. IL-38 Alleviates Inflammation in Sepsis in Mice by Inhibiting Macrophage Apoptosis and Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Mediators Inflamm*. 2021;(2021):6370911. doi: 10.1155/2021/6370911
- de Graaf DM, Jaeger M, van den Munckhof ICL, et al. Reduced concentrations of the B cell cytokine interleukin 38 are associated with cardiovascular disease risk in overweight subjects. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):662–671. doi: 10.1002/eji.201948390
- Mainieri F, La Bella S, Chiarelli F. Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2023;11(3):809. doi: 10.3390/biomedicines11030809
- Cao J, Hua L, Zhang S, et al. Serum interleukin-38 levels correlated with insulin resistance, liver injury and lipids in non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):70. doi: 10.1186/s12944-022-01676-0
- Yang N, Song Y, Dong B, et al. Elevated Interleukin-38 Level Associates with Clinical Response to Atorvastatin in Patients with Hyperlipidemia. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(2):653–661. doi: 10.1159/000493029
- Yudaeva AD, Stafeev IS, Michurina SS, et al. The interactions between inflammation and insulin resistance: molecular mechanisms in insulin-producing and insulin-dependent tissues. *Diabetes mellitus*. 2023;26(1):75–81. (In Russ). doi: 10.14341/DM12981
- Jin X, Qiu T, Li L, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(6):2403–2424. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.012
- Huang G, Li M, Tian X, et al. The Emerging Roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in Diabetes Mellitus and its Complications. *Endocr*

*Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022;22(10):997–1008. doi: 10.2174/1871530322666220113142533

33. Xu K, Sun J, Chen S, et al. Hydrodynamic delivery of IL-38 gene alleviates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;508(1):198–202. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.114

34. Li Y, Chen S, Sun J, et al. Interleukin-38 inhibits adipogenesis and inflammatory cytokine production in 3T3-L1 preadipocytes. *Cell Biol Int.* 2020;44(11):2357–2362. doi: 10.1002/cbin.11428

35. Bochkareva LA, Nedosugova LV, Petunina NA, et al. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2021;24(4):334–341. (In Russ). doi: 10.14341/DM12746

36. Gurau F, Silvestrini A, Maccacchione G, et al. Plasma levels of interleukin-38 in healthy aging and in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;(171):108585. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108585

37. Liu Y, Chen T, Zhou F, et al. Interleukin-38 increases the insulin sensitivity in children with the type 2 diabetes. *Int Immunopharmacol.* 2020;(82):106264. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106264

38. Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7

39. Zhang XH, Li Y, Zhou L, Tian GP. Interleukin-38 in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2022;(536):86–93. doi: 10.1016/j.cca.2022.09.017

40. Esmaeilzadeh A, Pouyan S, Erfanmanesh M. Is Interleukin-38 a key player cytokine in atherosclerosis immune gene therapy? *Med Hypotheses.* 2019;(125):139–143. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.048

41. Li T, Yan Z, Fan Y, et al. Cardiac repair after myocardial infarction: A two-sided role of inflammation-mediated. *Front Cardiovasc Med.* 2023;(9):1077290. doi: 10.3389/fcvm.2022.107729

42. Zhong Y, Yu K, Wang X, et al. Elevated Plasma IL-38 Concentrations in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Their Dynamics after Reperfusion Treatment. *Mediators Inflamm.* 2015;(2015):490120. doi: 10.1155/2015/490120

43. Yagudin TA, Shabanova AT, Liu H. Novel Aspects of Cardiac Ischemia and Reperfusion Injury Mechanisms. *Creative surgery and oncology.* 2018;8(3):216–224. (In Russ). doi: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224

44. Wei Y, Xing J, Su X, et al. IL-38 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting macrophage inflammation. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(6):e898. doi: 10.1002/iid3.898

45. Yu Chen H, Dina C, Small AM, et al. Dyslipidemia, inflammation, calcification, and adiposity in aortic stenosis: a genome-wide study. *Eur Heart J.* 2023;44(21):1927–1939. doi: 10.1093/eurheartj/ehad142

46. The E, de Graaf DM, Zhai Y, et al. Interleukin 38 alleviates aortic valve calcification by inhibition of NLRP3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(36):e2202577119. doi: 10.1073/pnas.2202577119

47. Ma J, Wu N, Yuan Z, et al. Prognostic value of interleukin-34 and interleukin-38 in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2023;(9):1072164. doi: 10.3389/fcvm.2022.1072164

48. Wu Z, Luo C, Zheng B. Progress of Research into the Interleukin-1 Family in Cardiovascular Disease. *J Inflamm Res.* 2022;(15):6683–6694. doi: 10.2147/JIR.S390915

49. Kurose S, Matsubara Y, Yoshino S, et al. Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner. *Physiol Rep.* 2023;11(2):e15581. doi: 10.14814/phy2.15581

50. Xu F, Lin S, Yan X, et al. Interleukin 38 Protects Against Lethal Sepsis. *J Infect Dis.* 2018;218(7):1175–1184. doi: 10.1093/infdis/jiy289

## ОБ АВТОРАХ

\* **Алиева Амина Магомедовна**, канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;  
ORCID: 0000-0001-5416-8579;  
eLibrary SPIN: 2749-6427;  
e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Байкова Ирина Евгеньевна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0003-0886-6290;  
eLibrary SPIN: 3054-8884;  
e-mail: 1498553@mail.ru

**Пинчук Татьяна Витальевна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-7877-4407;  
eLibrary SPIN: 1940-2017;  
e-mail: doktor2000@inbox.ru

**Котикова Ирина Александровна**, студент;  
ORCID: 0000-0001-5352-8499;  
eLibrary SPIN: 1423-7300;  
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

**Никитин Игорь Геннадиевич**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1699-0881;  
eLibrary SPIN: 3595-1990;  
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

## AUTHORS INFO

\* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia;  
ORCID: 0000-0001-5416-8579;  
eLibrary SPIN: 2749-6427;  
e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Irina E. Baykova**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: 0000-0003-0886-6290;  
eLibrary SPIN: 3054-8884;  
e-mail: 1498553@mail.ru

**Tatiana V. Pinchuk**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: 0000-0002-7877-4407;  
eLibrary SPIN: 1940-2017;  
e-mail: doktor2000@inbox.ru

**Irina A. Kotikova**, student;  
ORCID: 0000-0001-5352-8499;  
eLibrary SPIN: 1423-7300;  
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

**Igor G. Nikitin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-1699-0881;  
eLibrary SPIN: 3595-1990;  
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author